Abschlussbericht

Projektstudie (Machbarkeitsstudie) zur Evaluierung von Daten nach §§ 303a ff SGB V i.V.m. der DaTraV hinsichtlich ihrer Verwendbarkeit zur Gewinnung statistisch belastbarer Aussagen zur Quantität (ggf. zur Qualität) des in Deutschland praktizierten Off-Label-Use zu Lasten der GKV

Jürgen Fritze[2], Peggy Beinlich[1], Claudia Riedel[1], Angelika Escherich[1],Thomas Sudhop[1],und Karl Broich[1]

1 Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)

2 Universität Frankfurt am Main

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis 2
Zusammenfassung 3
Hintergrund 3
Methoden 3
Ergebnisse 3
Diskussion 5
Danksagung 6
Interessenkonflikte 6
1. Erweiterte Zusammenfassung 7
1.1 Hintergrund 7
1.2 Methodik 7
1.3 Ergebnisse 9
1.3.0 Ergebnisse mit übergeordneter Relevanz für Methodik und Interpretation 9
1.3.1 Thrombozytenaggregationshemmer 10
1.3.2 Antikoagulanzien 11
1.3.3 Antineoplastika - Zytostatika 12
1.3.4 Immunstimulanzien 15
1.3.5 Immunsuppressiva 16
1.3.6 Antiepileptika - Antikonvulsiva 21
1.3.7 Neuroleptika (Antipsychotika) und Lithium 24
1.3.8 Anxiolytika und Hypnotika 27
1.3.9 Antidepressiva 29
1.3.10 Psychostimulanzien 31
1.3.11 Antidementiva - Nootropika 32
1.4 Rangliste 35
1.5 Diskussion 35
2. Einführung 38
2.1 Hintergrund 38
2.2 Methodische Grundlagen 40
2.3 Fragestellungen 43
3. Ergebnisse 44
3.0 Ergebnisse mit übergeordneter Relevanz für Methodik und Interpretation 44
3.0.1 Inzidenter Off-Label-Use (IOLU) als Anreicherungsverfahren 44
3.0.2 Ambulant kodierte versus ambulant und stationär kodierte Diagnosen 46
3.0.3 Datenschutz mittels Alterssplits oder Eliminierung von Einzelfällen 48
3.0.4 Kindes- und Jugendalter: Auswirkungen der Datenschutzregelung 50
3.0.5 Anreicherungsverfahren Rangbildung Top 50 52
3.0.6 Operationalisierbarkeit der Anwendungsgebiete durch Kodes der ICD10-GM 53
3.1 bis 3.11 Ergebnisse zu den einzelnen Wirkstoffen 56
4. Rangbildung 58
5. Diskussion 61
6. Literatur 64

Zusammenfassung

Hintergrund

Die Anwendung von Arzneimitteln außerhalb der durch die Zulassung festgelegten Anwendungsgebiete (Off-Label-Use, OLU) ist zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) grundsätzlich ausgeschlossen. Off-Label-Use kann aber im Einzelfall medizinisch geboten sein. Um die Notwendigkeit von Einzelfallentscheidungen der GKV zu mindern, ermöglicht § 35c SGB V die Bewertung der Evidenz möglicher Off-Label-Indikationen durch Expertengruppen beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) im Auftrag des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA). Auf Basis der Bewertungen stuft der G-BA den Wirkstoff als im Off-Label-Use „verordnungsfähig" (Teil A der Anlage VI der Arzneimittelrichtlinie) oder als „nicht verordnungsfähig" (Teil B) einstuft. Dem G-BA stehen bisher keine Daten zur epidemiologischen Relevanz des Off-Label-Use zur Verfügung. Es darf postuliert werden, dass Off-Label-Use in besonderem Maße seltene Krankheiten betrifft. Maßnahmenvorschlag 7 des Nationalen Aktionsplans für Menschen mit Seltenen Erkrankungen (NAMSE) empfiehlt daher unter anderem, eine „Studie zur Erfassung des Umfangs des Off-Label-Use bei Seltenen Krankheiten anhand der Daten nach § 303a ff SGB V ..." durchzuführen.

Methoden

Für die am häufigsten zu Lasten der GKV verordneten 176 Wirkstoffe entsprechend 179 ATC-Kodes[1] (12 Wirkstoffgruppen: Antithrombotika, Antikoagulanzien, Immunstimulanzien, Immunsuppressiva, Antiepileptika (Antikonvulsiva), Antidepressiva, Antidementiva, Neuroleptika (Antipsychotika), Psychostimulanzien, Anxiolytika (Tranquillanzien), Hypnotika, Antineoplastika) wurden die Anwendungsgebiete in Kodes der ICD-10-GM[2] übersetzt, d.h. durch ICD-Kodes operationalisiert. Die verordneten Fertigarzneimittel wurden anhand der Pharmazentralnummern (PZN) den ATC-Kodes des jeweiligen Wirkstoffs zugeordnet. In den dem morbiditätsadjustierten Risikostrukturausgleich zugrunde liegenden, nach § 303a ff SGB V im Informationssystem Versorgungsdaten (Datentransparenz) des Deutschen Instituts für medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) vorgehaltenen Daten der Berichtsjahre 2010 und 2011 aller gesetzlich Krankenversicherten (Vollerfassung) wurden diejenigen Versicherten als In-Label-Use (ILU) gezählt, bei denen der ATC-Kode im Beobachtungszeitraum mindestens einmal mit mindestens einem den In-Label-Use operationalisierenden ICD-Kode assoziiert war. Alle anderen wurden als Off-Label-Use gewertet. Bei diesen wurden alle jeweils bis über 13.000 kodierten ICD-Kodes daraufhin gesichtet, welche medizinisch plausiblen Indikationen für den Off-Label-Use sich identifizieren ließen. Die Häufigkeiten dieser ICD-Kodes wurden genutzt, um den Off-Label-Use mit dem Ziel zu quantifizieren, ihn möglichst vollständig aufzuklären.

Ergebnisse

Der Off-Label-Use ließ sich bei fast allen Wirkstoffen zumindest näherungsweise aufklären. Der Off-Label-Use erstreckte sich von 0% (Acetylsalicylsäure, Amitriptylin, Vinflunin) bis 92% für das Neuroleptikum Flurspirilen. Eine große Zahl von Diagnosen (ICD-Kodes), denen der Off-Label-Use mutmaßlich gegolten hatte, wurde identifiziert, darunter überwiegend seltene Krankheiten.

1 Kodes der Anatomisch-Therapeutischen Klassifikation

2 Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification ((**ICD**, englisch ***I**nternational Statistical **C**lassification of **D**iseases and Related Health* Problems))

Die diesbezügliche Ausbeute war am größten bei den Zytostatika (viele seltene Malignome) und Immunsuppressiva (zahlreiche seltene Autoimmunkrankheiten). Unter den Immunstimulanzien scheinen Granulozyten-Kolonie stimulierenden Zytokine häufig prophylaktisch eingesetzt worden zu sein. Bei Multipler Sklerose (MS) imponierte der Off-Label-Use von Immunsuppressiva (Mycophenolat, Natalizumab) und Immunstimulanzien (Beta-Interferone) insbesondere bei der primär-progressiven MS, wozu aber erhebliche diagnostische Unsicherheiten beigetragen haben mögen. Bei den Antithrombotika (Thromozytenaggregationshemmer außer ASS) war der Off-Label-Use gering, galt aber bedeutsamen Indikationen an den hirnversorgenden Arterien. Bei den Antikoagulanzien war der Off-Label-Use insbesondere Indikationen zuzuschreiben, für die sie erst Jahre später zugelassen wurden. Bei den Antiepileptika ergaben sich vielfältige, zum Teil mit Leitlinienempfehlungen übereinstimmende (z.B. Primidon bei essentiellem Tremor) Indikationen für den Off-Label-Use. Bei den Psychopharmaka fand sich ein breiter Off-Label-Use, der insbesondere das gesamte Spektrum psychischer Krankheiten betraf. Darin drückt sich vermutlich die Praxis aus, die Psychopharmakotherapie nicht nach nosologischen Entitäten (für die sie zugelassen sind, deren Validität und Reliabilität aber begrenzt ist), sondern nach Syndromen und Symptomen zu indizieren. Beim Off-Label-Use der Psychopharmaka wurden nur wenige seltene Krankheiten identifiziert. Unter den Psychopharmaka war der Off-Label-Use insbesondere von Anxiolytika und Hypnotika wohl im Wesentlichen unvollständigem Kodieren zuzuschreiben, dies indem anstelle der ICD-Kodes, die die Symptom-orientiert formulierten Anwendungsgebiete operationalisieren, mutmaßlich die ICD-Kodes für die Grundkrankheit angegeben wurden. Angesichts der resultierenden Unwägbarkeiten wurden die Psychopharmaka aus der Rangliste nach betroffenen Patientinnen und Patienten (Tabelle) ausgeschlossen.

Tabelle 0.0.1: Synopse der nach Ausschluss der Psychopharmaka (hier Antidepressiva, Neuroleptika, Anxiolytika, Hypnotika) und der 3 Wirkstoffe mutmaßlich ohne Off-Label-Use (ASS, Amitriptylin, Vinflunin) verbleibenden 101 Wirkstoffe als Rangliste nach Anzahl der Off-Label behandelten Patientinnen und Patienten

Wirkstoff	total min	OLU nach Rekon-struktion	OLU n=	Wirkstoff	total min	OLU nach Rekon-struktion	OLU n=
Pregabalin	730293	34,9%	254633	Capecitabin	28380	6,0%	1703
Gabapentin	593412	30,9%	183549	Hydroxycarbamid	22070	6,0%	1334
Carbamazepin	368504	31,4%	115541	Docetaxel	47437	2,6%	1257
Piracetam	131046	62,0%	81249	Ethosuximid	6838	17,9%	1224
Valproat	286745	19,6%	56229	Etoposid	7415	15,7%	1166
Memantin	151954	34,6%	52572	Peginterferon alfa-2a	14515	7,8%	1131
Methotrexat	412776	10,2%	42308	Anagrelid	4677	22,6%	1056
Tiaprid	42451	87,0%	36939	Dabigatran	40034	2,5%	1001
Donepezil	114096	27,7%	31625	Imatinib	9616	8,0%	773
Lamotrigin	159572	15,1%	24113	Adalimumab	41345	1,6%	641
Primidon	51865	45,0%	23347	Tacrolimus	6764	8,4%	567
Pegfilgastrim	34951	66,1%	23106	Vinorelbin	14751	3,7%	550
Azathioprin	128429	15,3%	19619	Tocilizumab	25596	2,1%	536
Filgastrim	32570	56,1%	18274	Mitomycin	22899	2,3%	517
Methylphenidat	308050	5,7%	17712	Temozolomid	7506	6,5%	490
Clopidogrel	854109	2,0%	17082	Fludarabin	2898	16,7%	484
Mycophenolsäure	42521	40,0%	17008	Etanercept	34778	1,3%	459
Galantamin	64436	25,8%	16617	Bendamustin	13588	3,0%	408
Rivastigmin	80959	18,2%	14708	Epirubicin	39368	1,0%	407
Oxcarbazepin	56692	24,7%	13977	Everolimus	3649	10,7%	390
Rituximab	33145	36,1%	11950	Fingolimod	3182	12,0%	383

Ginkgo biloba	44334	22,8%	10117	Prasugrel	37907	1,0%	379
Dipyridamol + ASS	164111	5,7%	9421	Doxorubicin	25911	1,3%	349
Sultiam	13281	70,7%	9385	Vincristin	11008	2,9%	323
Levetiracetam	162168	5,5%	8953	Infliximab	16699	1,9%	309
Nicergolin	17659	50,0%	8830	Cetuximab	7794	3,7%	290
Carboplatin	33765	25,2%	8515	Golimumab	5585	5,0%	277
Oxaliplatin	31324	25,9%	8105	Melphalan	3819	7,2%	275
Lenogastrim	13938	54,5%	7603	Topotecan	3304	7,1%	236
Lithium	87548	7,8%	6817	Sunitinib	5200	4,4%	228
Topiramat	71606	9,2%	6601	Bortezomib	8414	2,6%	221
Interferon beta-1a	36987	13,2%	4885	Treosulfan	1421	13,2%	187
Fluorouracil	74103	6,4%	4759	Trastuzumab	25578	0,7%	175
Ciclosporin	40856	11,6%	4751	Pemetrexed	6423	2,7%	174
Cisplatin	21225	22,3%	4738	Lacosamid	13324	1,2%	166
Natalizumab	42521	10,9%	4638	Vinblastin	1824	8,7%	159
Bevacizumab	26468	16,1%	4263	Zonisamid	7434	2,0%	151
Mercaptopurin	5911	69,3%	4098	Lenalidomid	4102	3,6%	148
Leflunomid	74735	4,8%	3598	Bleomycin	4303	3,0%	129
Phenytoin	38264	8,8%	3350	Erlotinib	7537	1,5%	112
Modafinil	10618	29,4%	3122	Ticagrelor	9854	1,0%	99
Paclitaxel	30586	10,2%	3116	Everolimus	1661	4,7%	78
Phenobarbital	16609	18,4%	3053	Dacarbazin	2360	3,2%	75
Clopidogrel + ASS	41712	7,3%	3033	Temsirolimus	997	6,5%	65
Interferon beta-1b	18216	14,2%	2584	Abatacept	2431	1,7%	41
Gemcitabin	26542	9,0%	2389	Panitumumab	1991	2,0%	39
Irinotecan	16512	13,8%	2284	Trabectedin	872	4,1%	36
Atomoxetin	31733	6,6%	2094	Eculizumab	233	12,9%	30
Cyclophosphamid	65579	2,9%	1875	Cabazitaxel	730	4,1%	30
Rivaroxaban	37309	5,0%	1865	Eribulin	519	5,8%	30
				Azacitidin	2296	0,9%	21

Diskussion

Der Beweis der Eignung der Methodik (der Machbarkeit) wurde erbracht. Erstmals stehen quantitative Informationen zum Off-Label-Use auf Basis aller gesetzlich Krankenversicherten zur Verfügung. Die Quantifizierungen des Off-Label-Use stellen Näherungswerte dar, insbesondere weil infolge der restriktiven Datenschutzregelungen bei der Lieferung der DaTrav-Daten Überschätzungen (Spannweite 0% bis 97%) möglich waren. Die maximal mögliche Überschätzung der Häufigkeiten der ICD-Kodes infolge der Datenschutzregelung belief sich bei 84% der Wirkstoffe aber auf unter 2%. Bei Kindern und Jugendlichen konnte die Art des Off-Label-Use nur beispielhaft aufgeklärt werden: Infolge der Datenschutzregelung fanden sich bei 67% der Wirkstoffe keine quantifizierten Daten zu Häufigkeiten von ICD-Kodes in den OLU-Gruppen, obwohl Patientinnen und Patienten unter 18 Jahren der Wirkstoff verordnet worden war.

Als Kollateralnutzen stehen erstmals auch Informationen zur diagnostischen Verteilung bei In-Label-Use zur Verfügung. Die Ergebnisse sind nicht nur für Zwecke des Maßnahmenvorschlags 7 des Nationalen Aktionsplans für Menschen mit Seltenen Erkrankungen (NAMSE) geeignet, sondern auch für den Gemeinsamen Bundesausschuss als quantifizierendes Hilfsmittel bei Entscheidungen über die Beauftragung der Expertengruppen nach § 35c SGB V. Darüber hinaus versetzen sie die Zulassungsbehörde BfArM in die Lage zu prüfen, ob regulatorische Maßnahmen in Erwägung gezogen werden sollten.

Die Ergebnisse zu sechs Wirkstoffgruppen wurden in sieben Beiträgen im Journal „Psychopharmakotherapie“ publiziert bzw. befinden sich dort im Druck bzw. wurden dort zur Publikation eingereicht oder zumindest entsprechend vorbereitet. Diese Publikationen geben über diesen Abschlussbericht hinaus erstmals auch Informationen zu den mittleren

Behandlungsdauern und zu Komorbiditäten und liefern damit auch Beiträge zur Versorgungsqualität und zur Pharmakovigilanz.

Danksagung

Dem Bundesministerium für Gesundheit wird nachdrücklich für die finanzielle Unterstützung des Projektes gedankt. Herrn Prof. Dr. W. Schwerdtfeger, früherer Präsident des BfArM, wird herzlich für die Unterstützung bei der Initiierung dieses Projektes 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, die in der Frühphase der Etablierung der Datentransparenzstelle beim DIMDI eine besondere Herausforderung darstellte.

Interessenkonflikte

J.F. hat in den letzten 5 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. Er war 1999-2010 gesundheitspolitischer Sprecher der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN), 1993-1997 stellvertretender Vorsitzender der Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie (AGNP) und 1998-2009 gesundheitspolitischer Referent des Vorstandes der AGNP.

Die anderen Autoren geben an, keine Interessenkonflikte zu haben.

1. Erweiterte Zusammenfassung

1.1 Hintergrund

Die Anwendung von Arzneimitteln außerhalb der durch die Zulassung festgelegten Anwendungsgebiete (Off-Label-Use, OLU) ist zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) grundsätzlich ausgeschlossen. Off-Label-Use kann aber im Einzelfall medizinisch geboten sein. Um die Notwendigkeit von Einzelfallentscheidungen der GKVen zu mindern, ermöglicht § 35c SGB V die Bewertung der Evidenz möglicher Off-Label-Indikationen durch Expertengruppen beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) im Auftrag des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) oder des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG), auf deren Basis der G-BA den Wirkstoff als im Off-Label-Use „verordnungsfähig" (Teil A der Anlage VI der Arzneimittelrichtlinie) oder als „nicht verordnungsfähig" (Teil B) einstuft. Dem G-BA stehen bisher keine Daten zur epidemiologischen Relevanz des Off-Label-Use zur Verfügung. Es darf postuliert werden, dass Off-Label-Use in besonderem Maße seltene Krankheiten betrifft. Maßnahmenvorschlag 7 des Nationalen Aktionsplans für Menschen mit Seltenen Erkrankungen (NAMSE) empfiehlt deshalb unter anderem, eine „Studie zur Erfassung des Umfangs des Off-Label-Use bei Seltenen Krankheiten anhand der Daten nach § 303a ff SGB V ..." durchzuführen.

1.2 Methodik

Unter der Annahme, Wirkstoffe mit nosologisch unspezifischer Pharmakodynamik könnten eher außerhalb des zugelassenen Anwendungsgebietes eingesetzt werden, wurden folgende Arzneimittelgruppen gemäß dem Anatomisch-therapeutisch-chemischen Klassifikationssystem (ATC-System) ausgewählt:

B01 Antithrombotische Mittel
L01 Antineoplastische Mittel
L03 Immunstimulanzien
L04 Immunsuppressiva
N03 Antiepileptika
N05 Psycholeptika
N06 Psychoanaleptika

Der im Jahr 2013 formulierte Projektplan sah vor, in den dem morbiditätsadjustierten Risikostrukturausgleich zugrunde liegenden, nach § 303a ff SGB V im „Informationssystem Versorgungsdaten" (Datentransparenz) des Deutschen Instituts für medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) vorgehaltenen Daten die 200 am häufigsten zulasten der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) verordneten Wirkstoffe aus diesen Arzneimittelgruppen als Datenbasis zu identifizieren. Dies scheiterte daran, dass sich das „Informationssystem Versorgungsdaten" des DIMDI noch im Aufbau befand.

Ersatzweise wurden für diese Wirkstoffgruppen im Arzneiverordnungsreport (AVR) 2013 die nach verordneten Tagesdosen (DDD) im Jahr 2012 am häufigsten verordneten Wirkstoffe (inklusive Kombinationen) ausgewählt. Im AVR fanden sich nur 181 Wirkstoffe (ATC-Kodes) mit Angaben zu den verordneten Tagesdosen (DDD). Zu einem ATC-Kode (L03AB61: Peginterferon alfa-2a, Kombinationen) befanden sich keine Fertigarzneimittel im Verkehr. Bei einem weiteren ATC-Kode (L01BC52: Fluorouracil, Kombinationen) handelte es sich um topische Darreichungsformen, weshalb er unberücksichtigt blieb. Von den verbliebenen 179 ATC-Kodes galten drei dem Wirkstoff Methotrexat, für den die Ergebnisse zusammengefasst wurden, und zwei dem Wirkstoff Everolimus, die getrennt bearbeitet wurden.

Den in der Datenbank nach § 303a ff SGB V enthaltenen Pharmazentralnummern (PZN) wurden mithilfe einer Mapping-Tabelle, die anhand der „Arzneimittel Stammdatei" des

Wissenschaftliches Institut der AOK (WIdO) erstellt wurde, die ATC-Kodes zugeordnet, wodurch die als PZN-kodierten Verordnungsdaten der Datenbank als Wirkstoffe identifiziert werden konnten. Für die 179 ATC-Kodes entsprechend 177 Wirkstoffen (176 chemisch definierte Wirkstoffe) wurden die Klartextformulierungen der Anwendungsgebiete und Gegenanzeigen als Kodes der amtlichen ICD-10-GM 2012 verschlüsselt (mit ICD-Kodes operationalisiert) und das zugelassene Mindestalter ermittelt. Über SQL-Datenbankabfragen wurden alle gesetzlich Versicherten der Jahre 2010 und 2011, denen der Wirkstoff gemäß ATC-Kode mindestens einmal verordnet worden war, erfasst. In diesem Datenpool wurden einerseits als In-Label-Use diejenigen Fälle gesucht, bei denen mindestens einmal im Beobachtungszeitraum mindestens eine der im Datensatz übermittelten Diagnosen einer der zugelassenen Diagnosen entsprach, andererseits als Off-Label-Use jene Versicherten, bei denen keine Diagnose einer zugelassenen Diagnose entsprach. Verstößen gegen das Mindestalter wurde durch Bildung von Altersgruppen in den standardisierten Datenbankabfragen nachgegangen. Der Auswertung nach Diagnosen (ICD-Kodes) lagen zwei separate Datensätze zugrunde: einerseits ausschließlich ambulant durch Vertragsärzte kodierte Diagnosen, andererseits neben den ambulant kodierten auch die ggf. anläßlich einer Krankenhausbehandlung („stationär“) kodierten Diagnosen.

Um dem Datenschutz gerecht zu werden, wurde für alle Einzeldiagnosen (ICD-Kodes) mit einer Anzahl von Versicherten zwischen 1 und 30 eine Anzahl von 30 ausgewiesen. Diese Datenschutzregelung in Verbindung mit den Altersklassen („Altersplits“) führte bei der ersten Auswertung, in die die Wirkstoffe Mycophenolat mofetil, Acetylsalicylsäure (ASS), Clopidogrel, Ticagrelor, Prasugrel und Dabigatran eingeschlossen waren, dazu, dass die Größe der Gruppen nicht eindeutig definierbar war (indem sich nur Minima und Maxima errechnen ließen). Für Mycophenolat und alle weiteren Wirkstoffe wurden deshalb zusätzliche Datenbankabfragen ohne Altersplits durchgeführt, wobei aber die Datenschutzregel verschärft wurde, indem für ICD-Kodes mit einer Anzahl von Versicherten zwischen nun 2 und 30 eine Anzahl von 30 ausgewiesen wurden und ICD-Kodes mit nur einer Nennung (ggf. also nur einem Versicherten) nicht erfasst wurden.

Die Interpretation und Bewertung der gefundenen, mutmaßlich beabsichtigten Off-Label-Indikationen erfolgte „händisch“ nach Kriterien medizinischer Plausibilität durch eine Person (J.F.), wobei bis zu über 13.000 Diagnosen zu sichten waren. Zur Erleichterung wurden die Tabellen nach Häufigkeiten sortiert. Die Häufigkeiten dieser ICD-Kodes wurden genutzt, um den Off-Label-Use zu quantifizieren mit dem Ziel, ihn möglichst vollständig aufzuklären.

Ausdrücklich erfolgte keine Analyse der verfügbaren wissenschaftlichen Evidenz etwa identifizierten Off-Label-Use, die dem Verfahren nach § 35c SGB V vorbehalten bleiben musste.

Nach der Anzahl der vom Off-Label-Use betroffenen Versicherten wurde – wie in Maßnahmenvorschlag 7 des Nationalen Aktionsplans für Menschen mit seltenen Erkrankungen vorgesehen - eine Rangliste erstellt.

Es wurden ausschließlich deskriptive Statistiken erstellt. Bei übergeordneten Analysen, in die alle Wirkstoffe einzubeziehen waren, wurden lineare Korrelationen berechnet, ggf. nach logarithmischer Transformation, um die gebotene Normalverteilung herbeizuführen. Wenn im Bericht exakte Zahlen, sogar mit Nachkommastellen, genannt werden, dann sind diese nur als bestmögliche Näherungswerte zu verstehen. Als Visualisierungshilfe werden die Altersverteilungen zusätzlich in Graphiken als Kurven präsentiert auch wenn dies mathematisch unzulässig ist. Diese Visualisierungshilfe erschien geeigneter als die mathematisch korrekte Präsentation als Balkendiagramm.

1.3 Ergebnisse

1.3.0 Ergebnisse mit übergeordneter Relevanz für Methodik und Interpretation

Bei allen untersuchten Wirkstoffen lag die Quote des Off-Label-Use (OLU) bei Berücksichtigung der ambulant kodierten Diagnosen über der Quote des Off-Label-Use bei Berücksichtigung der ambulant und stationär kodierten Diagnosen. Im nicht für Fallzahlen gewichteten Durchschnitt aller Wirkstoffe war der Off-Label-Use bei Berücksichtigung nur der ambulant kodierten Diagnosen um relativ 13% (SD 12%) höher. Dies war ein Hinweis, dass möglicherweise stationär vollständiger als ambulant kodiert wurde.

Der Off-Label-Use ließ sich bei fast allen Wirkstoffen zumindest näherungsweise aufklären. Die maximal mögliche Überschätzung der Häufigkeitsanteile der ICD-Kodes infolge der Datenschutzregelung betrug über alle Wirkstoffe für die Quoten des Off-Label-Use auf Basis der Daten ohne Alterssplit 0% bis etwa 97% (Abb. 3.0.3.2). Bei 83% der Wirkstoffe lag sie aber unter 2%. Sie lag insbesondere für die Wirkstoffe hoch, die nur auf Basis der Daten mit Geschlechts- und Altersspilts ausgewertet werden konnten (Dabigatran, ASS, Clopidogrel, Prasugrel, Ticagrelor, Mycophenolat).

Der Off-Label-Use erstreckte sich von 0% (Acetylsalicylsäure, Amitriptylin, Vinflunin) bis 92% für das Neuroleptikum Fluspirilen. Eine große Zahl von Diagnosen (ICD-Kodes), denen der Off-Label-Use mutmaßlich gegolten hatte, wurde identifiziert, darunter überwiegend seltene Krankheiten. Die diesbezügliche Ausbeute war am größten bei den Zytostatika (viele seltene Malignome) und Immunsuppressiva (zahlreiche seltene Autoimmunkrankheiten).

In der Gruppe der Patientinnen und Patienten jünger als 18 Jahre lag bei 82% der Wirkstoffe die Summe der Häufigkeiten der ICD-Kodes (Häufigkeit der Nennungen) in den OLU-Gruppen trotz möglicher Überschätzungen unter der Anzahl der Patientinnen und Patienten. Bei 67% der Wirkstoffe fanden sich keine quantifizierten Daten zu Häufigkeiten von ICD-Kodes zu Patientinnen und Patienten unter 18 Jahren in den OLU-Gruppen, obwohl Patientinnen und Patienten unter 18 Jahren der Wirkstoff verordnet worden war. Das führt zu der Schlussfolgerung, dass in folge der zuvor beschriebenen Datenschutzregelung ICD-Kodes nicht in den Datensatz aufgenommen wurden.

Bei knapp 25% der Wirkstoffe waren Rekonstruktionen geboten. Für diese Wirkstoffe belief sich der Unterschied zwischen dem Anteil des Off-Label-Use vor und nach Rekonstruktion auf relativ etwa 45% mit breiter Streuung (SD 33%). Der Bedarf an Rekonstruktionen hatte verschiedene Hintergründe: Bei einigen Wirkstoffen sind die Anwendungsgebiete nicht abschließend formuliert, insbesondere wenn Indikationen nur beispielhaft genannt werden. Bei solchen Formulierungen war zwangsläufig nicht abschließend antizipierbar, welche ICD-Kodes einem In-Label-Use entsprechen könnten. Folglich war zu erwarten, dass aus solcher unvollständigen Operationalisierung Korrekturbedarf resultieren würde. Bei einigen Wirkstoffen waren die zugelassenen Anwendungsgebiete unterjährig im Beobachtungszeitraum durch Stufenplanverfahren geändert worden, so dass durch Rekonstruktionen nur Mindest- und Höchstwerte des Off-Label-Use geschätzt werden konnten. Bei einigen Wirkstoffen war die Operationalisierung irrtümlich unvollständig geblieben. Um in solchen Konstellationen Fehleinschätzungen zu korrigieren, waren Rekonstruktionen des Off-Label-Use zugunsten von In-Label-Use durchzuführen. Die Operationalisierung war konservativ zugunsten eines In-Label-Use, indem dieser akzeptiert wurde, wenn im Beobachtungszeitraum wenigstens ein einziges Mal einer der operationalisierenden Kodes kodiert worden war und, wo nicht zwingend geboten, keine endständigen ICD-Kodes zur Operationalisierung herangezogen wurden.

1.3.1 Thrombozytenaggregationshemmer

Die zur Operationalisierung des In-Label-Use herangezogenen ICD-Kodes werden in Tab. 1.3.1.1 präsentiert. Bei Acetylsalicylsäure (ASS) gab es nach Rekonstruktionen möglicherweise keinen Off-Label-Use: Die - nicht antizipierbaren - Kodes I64 (Schlaganfall, nicht als Blutung oder Infarkt bezeichnet) und I694 (Folgen eines Schlaganfalls, nicht als Blutung oder Infarkt bezeichnet) dürften zu den unter Erhaltungstherapie verwendeten Kodes gehören und waren ebenso wie vielfältige Kodes zu Schmerz und Fieber mit In-Label-Use vereinbar. Bei den anderen Antithrombotika (Thromozytenaggregationshemmer) war der Off-Label-Use eher gering, galt aber bedeutsamen Indikationen an den hirnversorgenden Arterien (Tab. 1.3.1.2). Dies wurde insbesondere an der Kodierung von Subarachnoidalblutungen und Hirnarterienaneurysmen erkennbar, wobei die Thrombozytenaggregationshemmer hier mutmaßlich der Prophylaxe nach interventionell-radiologischen Maßnahmen dienten.

Tabelle 1.3.1.1: Synopse der den In-Label-Use operationalisierenden ICD-Kodes

Operationslisierende ICD-Kodes	ASS	Clopidogrel	Clopidogrel + ASS	Dipyridamol + ASS	Prasugrel	Ticagrelor
E11.50 Nicht primär insulinabhängiger Diabetes mellitus [Typ-2-Diabetes] mit peripheren vaskulären Komplikationen, Nicht als entgleist bezeichnet	+	+	+			
I20.0 Instabile Angina pectoris	+				+	+
I21.- Akuter Myokardinfarkt	+	+	+		+	+
I22.- Rezidivierender Myokardinfarkt	+	+	+		+	+
I24.- Sonstige akute ischämische Herzkrankheit	+					
I24.9 Akute ischämische Herzkrankheit, nicht näher bezeichnet					+	+
I25.- Chronische ischämische Herzkrankheit	+					
I25.21 Alter Myokardinfarkt 4 Monate bis unter 1 Jahr zurückliegend		+	+			
I48.- Vorhofflimmern und Vorhofflattern	+	+	+			
I63.- Hirninfarkt	+	+	+	+		
I65.- Verschluss und Stenose präzerebraler Arterien ohne resultierenden Hirninfarkt	+	+	+	+		
I66.- Verschluss und Stenose zerebraler Arterien ohne resultierenden Hirninfarkt	+	+	+	+		
I69.3 Folgen eines Hirninfarktes	+	+	+	+		
I70.2- Atherosklerose der Extremitätenarterien	+	+	+			
I73.9 Periphere Gefäßkrankheit, nicht näher bezeichnet	+	+	+			
I79.2 Periphere Angiopathie bei anderenorts klassifizierten Krankheiten	+	+	+			
M30.3 Mukokutanes Lymphknotensyndrom [Kawasaki-Krankheit]	+					
Z95.1 Vorhandensein eines aortokoronaren Bypasses	+					+
Z95.5 Vorhandensein eines Implantates oder Transplantates nach koronarer Gefäßplastik	+					+
Z95.88 Vorhandensein von sonstigen kardialen oder vaskulären Implantaten oder Transplantaten	+					+

Tabelle 1.3.1.2: Synopse der Ergebnisse bei Thrombozytenaggregationshemmern

	ASS	Clopidogrel	Clopidogrel + ASS	Dipyridamol + ASS	Prasugrel	Ticagrelor
total min	2793359	854109	41712	164111	37907	9854
total max	2793388	854196	41712	164111	38023	10057
Anteil weiblich min	45,7%	37,7%	32,1%	47,8%	23,0%	29,6%
Anteil weiblich max	45,7%	37,7%	32,3%	47,8%	23,3%	31,2%
OLU vor Rekonstruktion min	18,5%	24,8%	24,5%	33,8%	14,1%	3,6%
OLU vor Rekonstruktion max	18,5%	24,8%	24,5%	33,8%	14,3%	4,7%
OLU nach Rekonstruktion	0%	2%	7%	6%	1%	1%
Alter < 18 Jahre min	0,230%	0,015%	0,007%	0,002%	0,003%	0,010%
Alter < 18 Jahre max	0,231%	0,025%	0,215%	0,073%	0,079%	0,298%
Mindestalter	0	18	18	18	18	18
seltene Krankheiten	n/a	keine	keine	keine	keine	keine
dominanter Off-Label-Use	n/a	(radiologische Interventionen) an peripheren und hirnversorgenden Arterien			(radiologische Interventionen) an peripheren und hirnversorgenden Arterien	

1.3.2 Antikoagulanzien

Bei den beiden berücksichtigten Antikoagulanzien war der Off-Label-Use insbesondere Indikationen zuzuschreiben, die erst Jahre später zugelassen wurden (Tab. 1.3.2.2).

Tabelle 1.3.2.1: Synopse der den In-Label-Use operationalisierenden ICD-Kodes

Operationslisierende ICD-Kodes	Dabigatran	Rivaroxaban
I26.- Lungenembolie		+
I48.- Vorhofflimmern und Vorhofflattern	+	+
I50.- Herzinsuffizienz		+
I50.12 Linksherzinsuffizienz mit Beschwerden bei stärkerer Belastung	+	
I63.- Hirninfarkt	+	+
I65.- Verschluss und Stenose präzerebraler Arterien ohne resultierenden	+	+
I66.- Verschluss und Stenose zerebraler Arterien ohne resultierenden	+	+
I69.3 Folgen eines Hirninfarktes	+	+
I80.- Thrombose, Phlebitis und Thrombophlebitis		+
I81 Pfortaderthrombose		+
I82.- Sonstige venöse Embolie und Thrombose		+

Tabelle 1.3.2.2: Synopse der Ergebnisse bei Antikoagulanzien

	Dabigatran	**Rivaroxaban**
total min	40034	37309
total max	40179	37309
Anteil weiblich min	54,6%	62,0%
Anteil weiblich max	54,5%	61,9%
OLU vor Rekonstruktion min	23,2%	76,2%
OLU vor Rekonstruktion max	23,3%	76,2%
OLU nach Rekonstruktion min	2,5%	5,0%
OLU nach Rekonstruktion max	13%	5,0%
Alter < 18 Jahre min	0,007%	0,223%
Alter < 18 Jahre max	0,224%	0,377%
Mindestalter	18	18
seltene Krankheiten	keine	keine
dominanter OLU	tiefe Venenthrombosen & Lungenembolien (erst 2014 zugelassen)	"Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern und einem oder mehreren Risikofaktoren“ bzw. „Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen" (erst 2013 zugelassen)

1.3.3 Antineoplastika - Zytostatika

Bei den Zytostatika ergab sich die größte Zahl möglicher Diagnosen, die den Off-Label-Use hätten motiviert haben können. Dabei handelte es sich weit überwiegend um seltene Krankheiten (Tab. 1.3.3.2, Tab. 1.3.3.3). Sie betrafen neben Malignomen und Neubildungen unsicherer Dignität zahlreiche Autoimmunkrankheiten und die Transplantationsmedizin einschließlich der Transplantation von Stammzellen.

Fluorouracil wies Verordnungen bei den meisten Patientinnen und Patienten auf, Vinflunin bei den wenigsten. Der Off-Label-Use erstreckte sich von 0% bei Vinflunin bis knapp 70% bei Mercaptopurin. Die meisten ICD-Kodes (Diagnosen), die den Off-Label-Use hätten motiviert haben können, fanden sich bei Rituximab (109), die wenigsten bei Cabazitaxel (3). Die Zahl der Diagnosen, die den Off-Label-Use hätten motiviert haben können, korrelierte signifikant mit der Gruppengröße ($r=0,5$, $p<0,01$). Der häufigste Einzelkode fand sich bei Fludarabin mit dem Kode C859 (Non-Hodgkin-Lymphom, Typ nicht näher bezeichnet), der 73% des Off-Label-Use erklärte.

Tabelle 1.3.3.1: Synopse der den In-Label-Use operationalisierenden ICD-Kodes

ICD-Kode	Anagrelid	Azacitidin	Bendamustin	Bevacizumab	Bleomycin	Bortezomib	Cabazitaxel	Capecitabin	Carboplatin	Cetuximab	Cisplatin	Cyclophosphamid	Dacarbazin	Docetaxel	Doxorubicin	Epirubicin	Eribulin	Erlotinib	Etoposid	Everolimus	Fludarabin	Fluorouracil	Gemcitabin	Hydroxycarbamid	Imatinib	Irinotecan	Melphalan	Mercaptopurin	Mitomycin
C00.- Bösartige Neubildung der Lippe					+				+	+	+			+															+
C01 Bösartige Neubildung des Zungengrundes					+				+	+	+			+															+
C02.- Bösartige Neubildung sonstiger und nicht näher bezeichneter Teile der Zunge					+				+	+	+			+															+
C03.- Bösartige Neubildung des Zahnfleisches					+				+	+	+			+															+
C04.- Bösartige Neubildung des Mundbodens					+				+	+	+			+															+
C05.- Bösartige Neubildung des Gaumens					+				+	+	+			+															+
C06.- Bösartige Neubildung sonstiger und nicht näher bezeichneter Teile des Mundes					+				+	+	+			+															+
C07 Bösartige Neubildung der Parotis					+				+	+	+			+															+
C08.- Bösartige Neubildung sonstiger und nicht näher bezeichneter großer Speicheldrüsen					+				+	+	+			+															+
C09.- Bösartige Neubildung der Tonsille					+				+	+	+			+															+
C10.- Bösartige Neubildung des Oropharynx					+				+	+	+			+															+
C11.- Bösartige Neubildung des Nasopharynx					+				+	+	+			+															+
C12 Bösartige Neubildung des Recessus piriformis					+				+	+	+			+															+
C13.- Bösartige Neubildung des Hypopharynx					+				+	+	+			+															+
C14.- Bösartige Neubildung sonstiger und ungenau bezeichneter Lokalisationen der Lippe,					+				+	+	+			+															+
C15.9 Bösartige Neubildung des Ösophagus, Ösophagus, nicht näher bezeichnet																								+					+
C16.- Bösartige Neubildung des Magens								+						+	+	+						+							+
C16.9 Bösartige Neubildung des Magens, Magen, nicht näher bezeichnet																								+					+
C17.9 Bösartige Neubildung des Dünndarmes, Dünndarm, nicht näher bezeichnet																								+					
C18.- Bösartige Neubildung des Kolons				+				+		+												+			+				+
C18.9 Bösartige Neubildung des Kolons, nicht näher bezeichnet																								+					
C19 Bösartige Neubildung am Rektosigmoid, Übergang				+				+		+												+			+				+
C20 Bösartige Neubildung des Rektums				+						+												+			+				+
C21.8 Rektum, Anus und Analkanal, mehrere Teilbereiche überlappend																													+
C22.0 Leberzellkarzinom																													+
C25.- Bösartige Neubildung des Pankreas																		+					+						+
C25.4 Bösartige Neubildung des Pankreas, Endokriner Drüsenanteil des Pankreas																				+									
C26.9 Bösartige Neubildung sonstiger und ungenau bezeichneter Verdauungsorgane, ungenau bezeichnete Lokalisationen des Verdauungssystems																								+					
C30.- Bösartige Neubildung der Nasenhöhle und des Mittelohres					+				+	+	+			+															+
C30.0 Bösartige Neubildung der Nasenhöhle und des Mittelohres, Nasenhöhle															+														
C31.- Bösartige Neubildung der Nasennebenhöhlen					+				+	+	+			+															+
C32.- Bösartige Neubildung des Larynx					+				+	+	+			+															+
C33 Bösartige Neubildung der Trachea					+				+	+	+			+															+
C34.- Bösartige Neubildung der Bronchien und der Lunge				+					+			+		+	+	+		+	+				+						+
C38.4 Bösartige Neubildung des Herzens, des Mediastinums und der Pleura, Pleura					+																								
C38.8 Herz, Mediastinum und Pleura, mehrere Teilbereiche überlappend					+																								
C40.- Bösartige Neubildung des Knochens und des Gelenkknorpels der Extremitäten											+	+			+														
C41.- Bösartige Neubildung des Knochens und des Gelenkknorpels sonstiger und nicht näher bezeichneter Lokalisatio											+	+			+														
C43.- Bösartiges Melanom der Haut													+																
C44.- Sonstige bösartige Neubildungen der Haut																								+					
C45.0 Mesotheliom der Pleura																													
C46.- Kaposi-Sarkom [Sarcoma idiopathicum multiplex haemorrhagicum]																													
C47.- Bösartige Neubildung der peripheren Nerven und des autonomen Nervensystems															+														
C48.0 Bösartige Neubildung des Retroperitoneums und des Peritoneums, Retroperitoneum															+														
C48.1 Bösartige Neubildung des Retroperitoneums und des Peritoneums, Näher beze				+																									
C48.2 Bösartige Neubildung des Retroperitoneums und des Peritoneums, Peritoneum, nicht näher bezeichnet																								+					
C49.- Bösartige Neubildung sonstigen Bindegewebes und anderer Weichteilgewebe												+	+		+	+												
C50.- Bösartige Neubildung der Brustdrüse [Mamma]				+				+				+		+	+	+	+			+		+	+						+
C51.- Bösartige Neubildung der Vulva					+																								
C52 Bösartige Neubildung der Vagina					+																								
C53.- Bösartige Neubildung der Cervix uteri					+				+		+																		+
C54.1 Bösartige Neubildung des Corpus uteri, Endometrium											+																		
C56 Bösartige Neubildung des Ovars				+					+		+	+				+			+				+			+		
C57.0 Bösartige Neubildung sonstiger und nicht näher bezeichneter weiblicher Genital				+																									
C58 Bösartige Neubildung der Plazenta																			+										
C60.- Bösartige Neubildung des Penis					+																								
C61 Bösartige Neubildung der Prostata							+				+			+															
C62.- Bösartige Neubildung des Hodens											+								+										
C62.- Bösartige Neubildung des Hodens					+																								
C64 Bösartige Neubildung der Niere, ausgenommen Nierenbecken				+											+					+									
C66 Bösartige Neubildung des Ureters																													
C67.- Bösartige Neubildung der Harnblase											+	+			+	+							+						+
C68.9 Harnorgan, nicht näher bezeichnet																													
C69.2 Bösartige Neubildung des Auges und der Augenanhangsgebilde Retina																													
C69.6 Bösartige Neubildung des Auges und der Augenanhangsgebilde - Orbita												+																	
C71.- Bösartige Neubildung des Gehirns																													
C73 Bösartige Neubildung der Schilddrüse															+														

Tabelle 1.3.3.2: Synopse der Ergebnisse bei Zytostatika (Zahl der ICD-Kodes basierend auf dem OLU vor Rekonstruktion)

	total	Anteil weiblich min	Anteil weiblich max	OLU vor Rekon-struktion	OLU nach Rekon-struktion	Alter < 18 Jahre min	Alter < 18 Jahre max	Mindest-alter	ICD-Kodes zu Neoplasien, Autoimmun-krankheiten und Transplan-tationen
Anagrelid	4677	65,1%	63,7%	26,5%	22,6%	0,043%	1,258%	4	12
Azacitidin	2296	37,8%	39,5%	4,7%	0,9%	0,135%	3,509%	18	13
Bendamustin	13588	46,5%	46,6%	3,0%	3,0%	0,015%	0,439%	18	9
Bevacizumab	26468	56,4%	56,3%	36,8%	16,1%	0,011%	0,339%	18	68
Bleomycin	4303	25,9%	29,1%	3,0%	3,0%	0,048%	1,346%	2	16
Bortezomib	8414	47,0%	47,7%	2,6%	2,6%	0,012%	0,351%	18	17
Cabazitaxel	730	0,4%	9,9%	4,1%	4,1%	0,000%	0,000%	18	3
Capecitabin	28380	58,6%	58,6%	6,0%	6,0%	0,004%	0,105%	18	38
Carboplatin	33765	66,5%	66,3%	25,2%	25,2%	0,009%	0,266%	14	104
Cetuximab	7794	31,3%	32,4%	3,7%	3,7%	0,013%	0,378%	18	37
Cisplatin	21225	40,2%	40,2%	31,6%	22,3%	0,014%	0,422%	2	87
Cyclophosphamid	65579	84,5%	84,3%	2,9%	2,9%	0,168%	0,256%	0	13
Dacarbazin	2360	46,7%	46,8%	3,2%	3,2%	0,088%	2,361%	0	15
Docetaxel	47437	74,1%	73,9%	2,6%	2,6%	0,002%	0,063%	18	34
Doxorubicin	25911	69,7%	69,5%	11,8%	1,3%	0,178%	0,400%	0	55
Epirubicin	39368	94,6%	94,1%	1,0%	1,0%	0,003%	0,076%	18	9
Eribulin	519	99,6%	91,4%	5,8%	5,8%	0,000%	0,000%	18	5
Erlotinib	7537	44,9%	45,3%	1,5%	1,5%	0,027%	0,775%	18	23
Etoposid	7415	38,7%	40,1%	15,7%	15,7%	2,006%	3,495%	4	29
Everolimus	1661	32,0%	38,9%	4,7%	4,7%	0,194%	4,747%	18	26
Fludarabin	2898	37,0%	38,4%	16,7%	16,7%	0,000%	0,000%	18	10
Fluorouracil	74103	58,1%	58,0%	6,4%	6,4%	0,004%	0,121%	14	91
Gemcitabin	26542	51,5%	51,5%	24,7%	9,0%	0,008%	0,225%	18	96
Hydroxycarbamid	22070	60,0%	59,9%	24,6%	6,0%	0,531%	0,790%	2	37
Imatinib	9616	46,2%	46,1%	8,0%	8,0%	0,511%	1,402%	2	33
Irinotecan	16512	37,7%	38,1%	13,8%	13,8%	0,012%	0,362%	14	46
Melphalan	3819	51,0%	50,9%	7,2%	7,2%	0,053%	1,483%	0	18
Mercaptopurin	5911	54,3%	53,1%	69,3%	69,3%	28,4%	28,6%	0	28
Mitomycin	22899	26,1%	26,6%	2,3%	2,3%	0,004%	0,130%	18	22
Oxaliplatin	31324	40,3%	40,4%	25,9%	25,9%	0,000%	0,000%	14	88
Paclitaxel	30586	87,6%	87,1%	10,2%	10,2%	0,010%	0,293%	18	81
Panitumumab	1991	37,1%	38,4%	2,0%	2,0%	0,000%	0,000%	18	29
Pemetrexed	6423	40,6%	40,7%	2,7%	2,7%	0,000%	0,000%	18	24
Rituximab	33145	50,8%	50,8%	36,1%	36,1%	0,009%	0,271%	18	109
Sunitinib	5200	33,1%	35,7%	4,4%	4,4%	0,059%	1,661%	18	43
Temozolomid	7506	43,7%	43,9%	6,5%	6,5%	3,386%	3,717%	3	12
Temsirolimus	997	34,2%	41,5%	6,5%	6,5%	0,000%	0,000%	18	14
Topotecan	3304	79,7%	74,5%	7,1%	7,1%	0,093%	2,590%	18	49
Trabectedin	872	84,7%	69,6%	4,1%	4,1%	0,000%	0,000%	18	20
Trastuzumab	25578	98,0%	96,8%	0,7%	0,7%	0,004%	0,117%	18	16
Treosulfan	1421	96,5%	87,0%	13,2%	13,2%	0,000%	0,000%	0	31
Vinblastin	1824	47,2%	46,8%	8,7%	8,7%	0,238%	5,914%	4	42
Vincristin	11008	44,0%	44,5%	6,5%	2,9%	3,238%	3,711%	1	7
Vinflunin	448	19,8%	30,3%	6,7%	0,0%	0,000%	0,000%	18	9
Vinorelbin	14751	57,3%	56,9%	3,7%	3,7%	0,014%	0,402%	14	14

Tabelle 1.3.3.3: Synopse der identifizierten Off-Label-Indikationen der Zytostatika (basierend auf dem OLU vor Rekonstruktion. Für die Malignome (Kapitel C der ICD-10-GM) und die Neubildungen unsicheren oder unbekannten Verhaltens (in Kapitel D der ICD-10-GM) ist die Anzahl Kodes angegeben. „+“ = Information aus unquantifizierten Daten)

ICD	Anagrelid OLU	Azacitidin OLU	Bendamustin OLU	Bevacizumab OLU	Bleomycin OLU	Bortezomib OLU	Cabazitaxel OLU	Capecitabin OLU	Carboplatin OLU	Cetuximab OLU	Cisplatin OLU	Cyclophosphamid OLU	Dacarbazin OLU	Docetaxel OLU	Doxorubicin OLU	Epirubicin OLU	Eribulin OLU	Erlotinib OLU	Etoposid OLU	Everolimus OLU	Fludarabin OLU	Fluorouracil OLU	Gemcitabin OLU
malignancies chapter C	6	+	9	60	+	1	+	38	96	4	82	6	+	34	51	9	+	+	29	+	10	88	89
neoplasias of uncertain dignity	4	+	+	+	+	1	+	+	+	+	+	1	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
sickle cell anemia																							
Autoimmunthyreoiditis	2%			2%					2%		1%				2%								1%
MS recurrent remittent																							
MS nos																							
other affections of tear glands	4%			7%					3%		2%	4%			3%							2%	3%
Crohn's disease																							
Colitis ulcerosa																							
Autoimmune diseases				8%					5%		3%	9%			2%							3%	5%
acute graft-versus-host-reaction grade I & II						+																	
Kidney transplant status																							
Liver transplant status																							
hematopoetic stem cell transplant status without immunosuppression																				+			
hematopoetic stem cell transplant status with immunosuppression																				+			
other organ transplant status																							

ICD	Hydroxycarbamid OLU	Imatinib OLU	Irinotecan OLU	Melphalan OLU	Mercaptopurin OLU	Mitomycin OLU	Oxaliplatin OLU	Paclitaxel OLU	Panitumumab OLU	Pemetrexed OLU	Rituximab OLU	Sunitinib OLU	Temozolomid OLU	Temsirolimus OLU	Topotecan OLU	Trabectedin OLU	Trastuzumab OLU	Treosulfan OLU	Vinblastin OLU	Vincristin OLU	Vinflunin OLU	Vinorelbin OLU
malignancies chapter C	22	6	45	+	8	6	81	79	+	2	81	+	12	+	5	+	2	5	+	7	+	14
neoplasias of uncertain dignity	5	+	+	3	+	+	+	+	+	+	4	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
sickle cell anemia	9%																					
Autoimmunthyreoiditis	1%				2%		1%	1%			2%											
MS recurrent remittent																						
MS nos											1%											
other affections of tear glands	5%		1%		3%		2%	2%			5%											
Crohn's disease					110%																	
Colitis ulcerosa					80%						1%											
Autoimmune diseases	9%				15%		5%				14%											
acute graft-versus-host-reaction grade I & II											1%											
Kidney transplant status																						
Liver transplant status				+																		
hematopoetic stem cell transplant status without immunosuppression											2%							+				
hematopoetic stem cell transplant status with immunosuppression											2%							+				
other organ transplant status											+											

1.3.4 Immunstimulanzien

Der erhebliche Off-Label-Use (Tab. 1.3.4.2) der Granulozyten-Kolonie stimulierenden Zytokine (Filgastrim, Pegfilgastrim, Lenograstim) könnte unvollständigem Kodieren zuzuschreiben sein, indem mutmaßlich nur das zugrunde liegende Malignom, nicht aber die Indikation für das Zytokin kodiert wurde. Oder das Zytokin wurde, wie in der Literatur diskutiert, prophylaktisch eingesetzt, was echten Off-Label-Use darstellen würde.

Der Off-Label-Use der Beta-Interferone galt Verlaufsformen der Multiplen Sklerose (MS), denen die Zulassung nicht gilt, insbesondere der Multiple Sklerose mit primär-chronischem Verlauf. Dabei war auffällig, dass die Multiple Sklerose mit primär-chronischem Verlauf in ähnlichem Umfang auch in der Gruppe mit In-Label-Use im Beobachtungszeitraum mindestens einmal kodiert worden war. Das kann die Frage nach der Verlässlichkeit der Anwendung dieses Kodes aufwerfen.

Der Off-Label-Use von Peginterferon alfa-2a dürfte im Wesentlichen akuten Virushepatitiden gegolten haben. Der Off-Label-Use ließ sich dadurch nicht vollständig aufklären.

Tabelle 1.3.4.1: Synopse der den In-Label-Use operationalisierenden ICD-Kodes

ICD-Kode	Filgastrim	Pegfilgastrim	Lenogastrim	Interferon beta-1a	Interferon beta-1b	Peginterferon alfa-2a
B18.0 Chronische Virushepatitis B mit Delta-Virus						+
B18.1 Chronische Virushepatitis B ohne Delta-Virus						+
B18.2 Chronische Virushepatitis C						+
D70.- Agranulozytose und Neutropenie	+	+	+			
G35.0 Erstmanifestation einer multiplen Sklerose				+	+	
G35.1- Multiple Sklerose mit vorherrschend schubförmigem Verlauf				+	+	
G35.31 Multiple Sklerose mit sekundär-chronischem Verlauf, Mit Angabe einer akuten Exazerbation oder Progression					+	
Z52.00 Vollblutspender	+		+			

Tabelle 1.3.4.2: Synopse der Ergebnisse bei Immunstimulanzien

	Filgastrim	Pegfilgastrim	Lenogastrim	Interferon beta-1a	Interferon beta-1b	Peginterferon alfa-2a
total	32570	34951	13938	36987	18216	14515
Anteil weiblich min	63,3%	74,1%	66,5%	73,3%	70,4%	35,6%
Anteil weiblich max	63,1%	73,9%	66,1%	73,1%	70,1%	35,9%
OLU vor Rekonstruktion	59,8%	68,8%	57,7%	13,2%	14,2%	7,8%
OLU nach Rekonstruktion	56,1%	66,1%	54,5%	13,2%	14,2%	7,8%
Alter < 18 Jahre min	1,286%	0,011%	2,302%	0,663%	0,379%	0,028%
Alter < 18 Jahre max	1,635%	0,342%	3,097%	0,817%	0,851%	0,820%
Mindestalter	4	5	2	12	12	5

1.3.5 Immunsuppressiva

Der Off-Label-Use der Immunsuppressiva variierte erheblich zwischen den einzelnen Wirkstoffen von etwa 1% (Etanercept) bis etwa 40% (Mycophenolat; nach Rekonstruktionen, die notwendig wurden, weil – als Sonderfall - die Operationalisierung überinklusiv war) und betraf Non-Hodgkin-Lymphome, lymphatische und myeloische Leukämien, Organ- und Stammzelltransplantationen und insbesondere Autoimmunkrankheiten (Tab. 1.3.5.1 und Tab. 1.3.5.2), wobei es sich weit überwiegend um seltene Krankheiten handelte.

Tabelle 1.3.5.1: Synopse der den In-Label-Use operationalisierenden ICD-Kodes

ICD-Kode	Abatacept	Adalimumab	Azathioprin	Ciclosporin	Eculizumab	Etanercept	Everolimus	Fingolimod	Golimumab	Infliximab	Leflunomid	Lenalidomid	Methotrexat	Mycophenolsäure	Natalizumab	Tacrolimus	Tocilizumab
C00.- Bösartige Neubildung der Lippe													+				
C01 Bösartige Neubildung des Zungengrundes													+				
C02.- Bösartige Neubildung sonstiger und nicht näher bezeichneter Teile der Zunge													+				
C03.- Bösartige Neubildung des Zahnfleisches													+				
C04.- Bösartige Neubildung des Mundbodens													+				
C05.- Bösartige Neubildung des Gaumens													+				
C06.- Bösartige Neubildung sonstiger und nicht näher bezeichneter Teile des Mundes													+				
C07 Bösartige Neubildung der Parotis													+				
C08.- Bösartige Neubildung sonstiger und nicht näher bezeichneter großer Speicheldrüsen													+				
C09.- Bösartige Neubildung der Tonsille													+				
C10.- Bösartige Neubildung des Oropharynx													+				
C11.- Bösartige Neubildung des Nasopharynx													+				
C12 Bösartige Neubildung des Recessus piriformis													+				
C13.- Bösartige Neubildung des Hypopharynx													+				
C14.- Bösartige Neubildung sonstiger und ungenau bezeichneter Lokalisationen der Lippe, der Mundhöhle und des Pharynx													+				
C25.4 Bösartige Neubildung des Pankreas, Endokriner Drüsenanteil des Pankreas							+										
C40.- Bösartige Neubildung des Knochens und des Gelenkknorpels der Extremitäten													+				
C41.- Bösartige Neubildung des Knochens und des Gelenkknorpels sonstiger und nicht näher bezeichneter Lokalisationen													+				
C50.- Bösartige Neubildung der Brustdrüse [Mamma]							+						+				
C64 Bösartige Neubildung der Niere, ausgenommen Nierenbecken							+										
C75.9 Bösartige Neubildung sonstiger endokriner Drüsen und verwandter Strukturen, Endokrine Dr							+										
C79.3 Sekundäre bösartige Neubildung des Gehirns und der Hirnhäute													+				
C82.- Follikuläres Lymphom													+				
C83.- Nicht follikuläres Lymphom													+				
C83.1 Mantelzell-Lymphom (ICD-10 2011)												+					
C84.- Reifzellige T/NK-Zell-Lymphome													+				
C85.- Sonstige und nicht näher bezeichnete Typen des Non-Hodgkin-Lymphoms													+				
C90.0- Multiples Myelom												+					
C91.0- Akute lymphatische Leukämie [ALL]													+				
D46.6 Myelodysplastisches Syndrom mit isolierter del(5q)-Chromosome												+					
D59.1 Sonstige autoimmunhämolytische Anämien			+														
D59.3 Hämolytisch-urämisches Syndrom					+												
D59.5 Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie [Marchiafava-Micheli]					+												
D63.-* Anämie bei chronischen, anderenorts klassifizierten Krankheiten												+					
D69.3 Idiopathische thrombozytopenische Purpura			+														
G35.1- Multiple Sklerose mit vorherrschend schubförmigem Verlauf			+					+							+		
G35.31 Multiple Sklerose mit sekundär-chronischem Verlauf Mit Angabe einer akuten Exazerbation oder								+							+		
G70.0 Myasthenia gravis			+														
H20.- Iridozyklitis			+	+													
K50.- Crohn-Krankheit [Enteritis regionalis] [Morbus Crohn]		+	+							+							
K51.- Colitis ulcerosa		+	+							+							
K75.4 Autoimmune Hepatitis			+														
L10.0 Pemphigus vulgaris			+														
L12.0 Bullöses Pemphigoid			+														
L20.- Atopisches [endogenes] Ekzem				+													
L40.- Psoriasis		+		+		+				+			+				
M05.- Seropositive chronische Polyarthritis	+	+	+	+		+			+	+	+		+				+
M06.- Sonstige chronische Polyarthritis	+	+	+	+		+			+	+	+		+				+
M07.- Arthritis psoriatica und Arthritiden bei gastrointestinalen Grundkrankhe		+								+			+				
M07.0- Distale interphalangeale Arthritis psoriatica (L40.5†)	+					+			+		+						
M07.1- Arthritis mutilans (L40.5†)	+					+			+		+						
M07.2 Spondylitis psoriatica (L40.5†)	+					+			+		+						
M07.3- Sonstige psoriatische Arthritiden (L40.5†)	+					+			+		+						
M08.- Juvenile Arthritis						+							+				
M08.2- Juvenile chronische Arthritis, systemisch beginnende Form																	+
M08.3 Juvenile chronische Arthritis (seronegativ), polyartikuläre Form	+	+															+
M30.- Panarteriitis nodosa und verwandte Zustände			+														
M32.- Systemischer Lupus erythematodes			+														
M33.- Dermatomyositis-Polymyositis			+														
M35.2 Behçet-Krankheit			+	+													
M45.- Spondylitis ankylosans		+				+			+	+							
N04.- Nephrotisches Syndrom				+													
O01.9 Blasenmole, nicht näher bezeichnet													+				
Q85.1 Tuberöse (Hirn-) Sklerose Bourneville- (Pringle-) Syndrom Epiloia							+										
T86.- Versagen und Abstoßung von transplantierten Organen und Geweben			+	+										+		+	
Z09.80 Nachuntersuchung nach Organtransplantation			+	+			+							+		+	
Z51.3 Bluttransfusion ohne angegebene Diagnose												+					

Tabelle 1.3.5.2: Synopse der Ergebnisse bei Immunsuppressiva

	Abatacept	**Adalimumab**	**Azathioprin**	**Ciclosporin**	**Eculizumab**	**Etanercept**	**Everolimus**	**Fingolimod**	**Golimumab**
total	2431	41345	128429	40856	233	34778	3649	3182	5585
Anteil weiblich min	78,6%	58,5%	59,0%	46,2%	40,7%	61,8%	32,7%	74,2%	60,4%
Anteil weiblich max	70,5%	58,4%	59,0%	46,2%	40,7%	61,5%	34,9%	71,5%	59,0%
OLU vor Rekonstruktion	1,7%	1,6%	18,8%	12,3%	12,9%	1,3%	10,7%	12,0%	5,0%
OLU nach Rekonstruktion	1,7%	1,6%	15,3%	11,6%	12,9%	1,3%	10,7%	12,0%	5,0%
Alter < 18 Jahre min	0,2%	1,9%	3,2%	5,2%	2,3%	3,8%	5,9%	0,1%	0,0%
Alter < 18 Jahre max	4,5%	1,8%	3,3%	5,3%	16,8%	4,0%	7,1%	1,8%	1,0%
orphan diseases	multiple	multiple	multiple	multiple	multiple	multiple	multiple		multiple
OLU dominant								primary progessive MS	

	Infliximab	**Leflunomid**	**Lenalidomid**	**Methotrexat /cophenolsäu**	**Natalizumab**	**Tacrolimus**	**Tocilizumab**
total	16699	74735	4102	412776	42521	6764	25596	4827
Anteil weiblich min	50,7%	72,5%	45,9%	67,5%	44,6%	71,5%	40,6%	75,4%
Anteil weiblich max	50,6%	72,3%	45,7%	67,5%	44,6%	70,2%	41,0%	72,4%
OLU vor Rekonstruktion	1,9%	6,5%	3,6%	10,2%	27,2%	11,7%	8,4%	2,1%
OLU nach Rekonstruktion	1,9%	4,8%	3,6%	10,2%	40,0%	10,9%	8,4%	2,1%
Alter < 18 Jahre min	2,7%	0,3%	0,0%	2,4%	4,0%	0,5%	4,3%	0,1%
Alter < 18 Jahre max	3,1%	0,3%	0,7%	2,4%	4,1%	1,8%	4,5%	2,4%
orphan diseases	multiple	multiple	multiple	multiple	multiple		multiple	multiple
OLU dominant						primary progessive MS		

Tabelle 1.3.5.2: Synopse der Diagnosen, die den Off-Label-Use der Immunsuppressiva motiviert haben konnten (+ bedeutet, dass infolge der Datenschutzregelung auf die unquantifizierten Daten zurückgegriffen werden musste)

ICD-KODE	ICD-TITEL 2010/2011	Abatacept OLU	Adalimumab OLU	Azathioprin OLU	Ciclosporin OLU	Eculizumab OLU	Etanercept OLU	Everolimus OLU	Fingolimod OLU	Golimumab OLU	Infliximab OLU	Leflunomid OLU	Lenalidomid OLU	Methotrexat OLU	Mycophenolat OLU	Natalizumab OLU	Tacrolimus OLU	Tocilizumab OLU
C821	Non-Hodgkin-Lymphom: Gemischt klein- und groß							+										
C829	Follikuläres Non-Hodgkin-Lymphom, nicht näher bezeichnet												+					
C831	Non-Hodgkin-Lymphom: Kleinzellig, gekerbt (diffus)												+					
C833	Non-Hodgkin-Lymphom: Großzellig (diff			+									+					
C838	Sonstige Typen des diffusen Non-Hodgkin-Lymphoms												+					
C839	Diffuses Non-Hodgkin-Lymphom, nicht näher bezeichnet												+					
C851	B-Zell-Lymphom, nicht näher bezeichne			+									+					
C857	Sonstige näher bezeichnete Typen des Non-Hodgkin-Lymphoms												+					
C859	Non-Hodgkin-Lymphom			0,6%	1,9%			+					+		1,5%		1,4%	
C8800	Makroglobulinämie Waldenström: Ohne			+														
C9000	Plasmozytom [Multiples			0,3%				+						0,1%	1,0%			
C9020	Plasmozytom, extramedullär: Ohne Angabe einer							+										
C910	Akute lymphoblastische Leukämie							+										
C9100	Akute lymphoblastische Leukän				0,7%			+							0,9%			
C9101	Akute lymphoblastische Leukämie: In kompletter F							+										
C911	Chronische lymphatische Leukämie							+										
C9110	Chronische lymphatische Leuk				0,9%								+		0,7%			
C919	Lymphatische Leukämie, nicht näher bezeichnet							+										
C9190	Lymphatische Leukämie, nicht näher bezeichnet: (							+										
C920	Akute myeloische Leukämie							+							0,6%			
C9200	Akute myeloische Leukämie: Ol				3,6%			27,7%						0,3%	3,4%		6,6%	
C9201	Akute myeloische Leukämie: In kompletter Remiss							9,0%							1,0%			
C9210	Chronische myeloische Leukämie: Ohne Angabe einer kompletten Remission														0,3%			
C9240	Akute promyelozytäre Leukämie: Ohne Angabe einer kompletten Remission													0,1%				
C9251	Akute myelomonozytäre Leukämie: In kompletter F							+										
C9260	Akute myeloische Leukämie mit 11q23-Abnormität							+										
C9291	Myeloische Leukämie, nicht näher bezeichnet: In k							+										
C9300	Akute Monozytenleukämie: Ohne Angabe einer ko							+										
C9311	Chronische Monozytenleukämie: In kompletter Re							+										
C9460	Myelodysplastische und myeloproliferative Krankh							+										
C9500	Akute Leukämie nicht näher bezeichneten Zelltyps							+							0,3%			
C958	Leukämie, refraktär auf Standard-Induktionsthera							+										
C9590	Leukämie, nicht näher bezeichr				2,6%			21,0%						0,2%	1,7%		3,8%	
C967	Sonstige näher bezeichnete bösartige Neubildungen des lymphatischen, blutbildenden und verwandten Gewebes																	+
C969	Bösartige Neubildung des lymphatischen, blutbildenden und verwandten Gewebes, nicht nähe														0,3%			
C97	Bösartige Neubildunger				0,1%													
D613	Idiopathische aplastische Anäm				4,2%	+												
D618	Sonstige näher bezeichnete apl				2,7%										0,3%			
D690	Purpura anaphylactoide				2,8%	2,0%					+	0,7%		1,0%	3,0%			
D693	Idiopathische thrombozytopenis				2,1%									0,1%	1,8%			
D860	Sarkoidose der		+		5,3%					+	+			1,4%	0,9%			
D861	Sarkoidose der Lymphk				0,5%									0,1%				
D862	Sarkoidose der		+		2,1%						+			0,4%				
D863	Sarkoidose der Haut				0,7%									0,3%				
D868	Sarkoidose an s		+		2,9%					+	+			1,2%	0,8%			
D869	Sarkoidose, nicl		+		6,2%	0,6%				+	+	0,9%		2,3%	1,6%			
E063	Autoimmunthyreoiditis				3,7%	3,3%						3,5%		3,3%	4,5%		2,0%	
E850	Nichtneuropathische heredofamiliäre Amyloidose																	+
G350	Erstmanifestation einer				5,4%				19,6%					0,3%		33,2%		
G351	Multiple Sklerose mit vo				2,4%									0,1%				
G3510	Multiple Sklerose mit vo				8,5%									0,4%	0,3%			+
G3511	Multiple Sklerose mit vo				4,0%									0,1%				
G352	Multiple Sklerose mit pr				1,4%													
G3520	Multiple Sklerose mit pr				5,2%				8,6%					0,4%		10,0%		
G3521	Multiple Sklerose mit pr				1,3%									0,1%				
G353	Multiple Sklerose mit se				1,1%													
G3530	Multiple Sklerose mit se				5,2%				+					0,4%		6,5%		
G3531	Multiple Sklerose mit se				3,4%									0,4%				
G359	Multiple Sklerose, nicht				21,0%				96,6%					1,6%	0,7%	93,8%		+
G360	Neuromyelitis optica [De				0,8%													
G700	Myasthenia gravis					3,7%								0,7%	4,4%			

H041	Sonstige Affektionen de	6,7%	5,1%		17,2%				6,1%	6,2%	7,7%		3,9%			
H193	Keratitis und Keratokonj	2,1%	1,3%						1,1%	1,8%	2,6%					
H200	Akute und suba	13,7%						+		2,0%	2,2%					
H201	Chronische Irido	+						+		0,4%	0,5%					
H209	Iridozyklitis, nicl	22,5%						+	1,7%	3,1%	3,7%					+
H221	Iridozyklitis bei s	+								0,1%						
H300	Fokale Choriore	+								0,1%	0,3%					
H301	Disseminierte C	+								0,1%	0,4%					
H302	Cyclitis posterio	+						+		0,6%	1,9%					
H308	Sonstige Chorioretinitiden										0,3%					
H309	Chorioretinitis, r	+						+		0,5%	1,4%					
I776	Arteriitis, nicht näher be	8,3%	3,4%					+	5,5%	5,7%	7,7%					+
J450	Vorwiegend allergische	3,0%	2,8%						3,3%	2,6%	3,0%		2,9%			
J459	Asthma bro	+ 5,8%	7,3%	5,9%			+		7,7%	7,0%	7,6%		6,4%			
J841	Sonstige interstitielle Lu	14,6%	2,9%		9,5%				2,0%	1,5%	5,8%		6,3%			
K500	Crohn-Krankheit des Dünndarm		1,0%				+			3,6%	0,3%		4,1%			
K501	Crohn-Krankheit des Dickdarme		1,8%							3,6%	0,7%		6,7%			+
K508	Sonstige Crohn-Krankheit									0,3%						
K5080	Crohn-Krankheit des Magens															
K5081	Crohn-Krankheit der Speiseröhre															
K5082	Crohn-Krankheit der Speiseröhre und des Magen-Darm-Traktes, r						+			1,1%			1,5%			
K5088	Sonstige Crohn-Krankheit						+			1,0%						
K509	Crohn-Kran	+		3,5%						8,2%	1,5%		11,3%			+
K510	Ulzeröse (chronische) Pankolitis		5,6%							1,2%			13,6%			
K512	Ulzeröse (chronische) Proktitis									0,2%						
K513	Ulzeröse (chronische) Rektosig		1,2%							0,2%			4,4%			
K514	Inflammatorische Polypen des Kolons															
K515	Linksseitige Kolitis		0,7%							0,2%			4,4%			
K518	Sonstige Colitis ulcerosa		5,8%							1,4%			13,9%			
K519	Colitis ulcer	+		10,6%					0,7%	4,4%	1,3%		28,4%			+
K529	Nichtinfektiö	+	5,3%	7,9%					4,6%	4,8%	8,1%		14,5%			
K754	Autoimmune Hepatitis			2,2%				+		0,2%	3,3%		1,5%			
L208	Sonstiges atopisches [e		2,9%						2,2%	2,1%	3,4%		1,4%			
L209	Atopisches [endogenes]		2,3%						1,1%	1,4%	2,9%					
L300	Nummuläres Ekzem		0,6%							0,2%	0,3%					
L301	Dyshidrosis [Pompholyx		0,7%	2,1%						0,5%	0,3%					
L303	Ekzematoid	+	1,5%	2,1%					0,7%	0,7%	1,4%					
L309	Dermatitis, nicht näher b		7,1%	8,4%			+	+	5,6%	4,9%	7,5%	4,8%	5,8%			
L400	Psoriasis vu	+	2,1%					+	14,9%		2,2%					+
L401	Generalisierte Psoriasis pustulosa															
L402	Akrodermatitis continua suppurativa [Hallopeau]															
L403	Psoriasis pustulosa palr		0,1%						0,7%							
L404	Psoriasis guttata							+								
L405	Psoriasis-A	+	0,9%					+	26,2%		0,4%					+
L408	Sonstige Psoriasis		0,5%					+	3,1%		0,3%					
L409	Psoriasis, n	+	2,3%					+	15,1%		2,1%					+
L930	Diskoider Lupus erythen		2,7%	6,6%				+	3,6%	4,5%	22,2%		2,0%			+
L931	Subakuter Lupus erythe		0,2%							0,3%	1,1%					
L932	Sonstiger lokalisierter L		0,6%	1,1%						1,0%	5,2%					
L940	Sclerodermia circumscr		0,4%							1,0%	0,4%					
L941	Lineare oder bandförmi		0,2%							0,2%						
M300	Panarteriitis nodosa									0,6%	1,9%					
M301	Panarteriitis mit Lungenbeteiligung								0,7%	0,7%	0,8%					
M308	Sonstige mit Panarteriitis nodosa verwandte Zustände									0,2%	0,3%					
M313	Wegener-G	+	9,0%					+	7,5%	3,6%	7,8%					
M314	Aortenbogen-Syndrom [		0,5%		+			+	0,6%	0,9%	0,3%					
M315	Riesenzellarteriitis bei P		0,9%		+				2,3%	3,3%						+
M316	Sonstige Rieser	+	2,8%		+			+	3,6%	6,1%	0,5%					+
M317	Mikroskopische Polyang		1,7%							0,3%	2,5%					
M318	Sonstige näher bezeich		0,7%	0,6%						0,4%	1,0%					
M321	Systemischer Lupus erythemat		4,6%						1,3%	1,8%	19,1%		1,4%			+
M328	Sonstige Formen des systemis		1,6%						0,9%	1,3%	7,2%					
M329	Systemischer Lupus erythemat		5,5%						2,1%	3,7%	19,1%		1,7%			+
M330	Juvenile Dermatomyositis									0,1%						
M331	Sonstige Dermatomyositis			1,8%						1,4%	1,2%					
M332	Polymyositis			2,1%						1,7%	1,6%					
M339	Dermatomyositis-Polymyositis, nicht näher bezeichnet									0,6%	0,6%					
M340	Progressive systemisch		1,9%	0,8%					0,8%	1,5%	2,4%					
M341	CR(E)ST-Syndrom		1,5%						0,7%	1,1%	1,0%					
M342	Systemische Sk	+														
M348	Sonstige Formen der sy		1,3%							0,8%	1,3%					
M349	Systemisch	+	3,3%	1,6%					1,3%	3,2%	3,6%					
M350	Sicca-Syndrom [Sjögrer		5,7%	3,9%					4,8%	5,0%	7,3%		1,4%			
M351	Sonstige Overlap-Syndr		2,7%	1,8%	+				2,2%	2,6%	4,2%					+
M352	Behçet-Krankhe	+			+			+		0,3%						+

M450	Spondylitis ankylosans					1,4%	1,2%				
M4500	Spondylitis ankylosans:	0,2%				3,0%	3,2%				+
M4506	Spondylitis ankylosans: Lumbalbereich						0,2%				
M4507	Spondylitis ankylosans: Lumbosakralbereich						0,2%				
M4508	Spondylitis ankylosans: Sakral- und Sakrokokzygealbereich						0,1%				
M4509	Spondylitis ankylosans:	0,5%				7,6%	7,2%	0,5%			+
N040	Nephrotisches Syndrom: Minimale glomeruläre Läsion							2,5%	4,7%		
N041	Nephrotisches Syndrom: Fokale und segmentale glomeruläre Läsionen							1,5%	3,7%		
N042	Nephrotisches Syndrom	0,1%						1,7%	2,1%		
N043	Nephrotisches Syndrom: Diffuse mesangioproliferative Glomerulonephritis							0,9%			
N048	Nephrotisches Syndrom	0,1%						1,3%			
N049	Nephrotisches Syndrom	1,0%						9,0%	13,1%		
N050	Nicht näher bezeichnetes nephritisches Syndrom: Minimale glomeruläre Läsion							1,2%	3,0%		
N051	Nicht näher bezeichnete	0,2%						1,4%			
N052	Nicht näher bezeichnetes nephr	1,1%						1,7%	2,0%		
N085	Glomeruläre Krankheite	4,2%	1,9%			2,0%	0,7%	14,0%			
T783	Angioneurotisches Öde	0,4%	1,2%				0,2%	0,3%			
Z940	Zustand nach Nierentransplantation					4,1%					+
Z942	Zustand nach Lungentra	0,4%	4,1%		22,8%			3,9%	13,4%		
Z947	Zustand nach Keratoplastik		2,6%					3,2%			
Z9480	Zustand nach hämatopoetischer Stammzell			+	29,0%			2,5%	5,1%		
Z9481	Zustand nach hämatopoetischer Stammzell			+	45,9%			3,8%	8,8%		
Z9488	Zustand nach sonstiger Organ- oder Gewek			+	+			1,1%	4,0%		
Z949	Zustand nach Organ- oder Gew	1,4%						1,4%	4,2%		

1.3.6 Antiepileptika - Antikonvulsiva

Bei den Antiepileptika ergaben sich vielfältige, zum Teil mit Leitlinienempfehlungen übereinstimmende Indikationen für den Off-Label-Use (z.B. Primidon bei essentiellem Tremor), (Tab. 1.3.6.2, Tab. 1.3.6.3). 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. Oxcarbazepin wurde mutmaßlich im Off-Label-Use bei Indikationen eingesetzt, die bei Carbamazepin zu den zugelassenen Indikationen (In-Label-Use) gehören und zusätzlich für die „Chronische Schmerzstörung mit somatischen und psychischen Faktoren“. Für Clonazepam imponierte der Off-Label-Use bei Depressionen und essentiellem Tremor, für Lamotrigin bei unipolaren (statt wie zugelassen bipolaren) Depressionen, für Primidon, Phenobarbital bei 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. Der Off-Label-Use von Phenytoin könnte u.a. dem Einsatz als Antiarrhythmikum gegolten haben (ICD-Kode I499 6,6% in der OLU-Gruppe vs 4,8% in der ILU-Gruppe). Der Off-Label-Use von Zonisamid ließ sich infolge der Datenschutzregelung auch anhand der unquantifizierten Daten nicht aufklären (Tab. 1.3.6.3).

Beim Off-Label-Use von Topiramat zeigte sich eine 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%). Zu den Nebenwirkungen von Topiramat gehört Gewichtsverlust, in dessen Interesse Topiratmat hätte eingesetzt worden sein können.

Tabelle 1.3.6.1: Synopse der den In-Label-Use operationalisierenden ICD-Kodes

ICD-Kode	Carbamazepin	Clonazepam	Ethosuximid	Gabapentin	Lacosamid	Lamotrigin	Levetiracetam	Oxcarbazepin	Phenobarbital	Phenytoin	Pregabalin	Primidon	Sultiam	Topiramat	Valproinsäure	Zonisamid
E10.4- Primär insulinabhängiger Diabetes mellitus [Typ-1-Diabetes] Mit	+			+							+					
E11.4- Nicht primär insulinabhängiger Diabetes mellitus [Typ-2-Diabetes	+			+							+					
E14.4- Nicht näher bezeichneter Diabetes mellitus Mit neurologischen K	+			+							+					
F10.3 Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol Entzugssyndrom	+															
F10.4 Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol Entzugssyndı	+															
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	+							+					+			
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 (symptomatisch): 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 Gesichtsschmerzes, Tic douloureux	+			+						+	+					
G52.1 Krankheiten des N. glossopharyngeus [IX. Hirnnerv] Neuralgie de	+			+							+					
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 Lokali				+							+					
R52.1 Chronischer unbeeinflussbarer Schmerz				+							+					
R52.2 Sonstiger chronischer Schmerz				+							+					

Tabelle 1.3.6.2: Synopse der Ergebnisse bei Antikonvulsiva

	Carbamazepin	Clonazepam	Ethosuximid	Gabapentin	Lacosamid	Lamotrigin	Levetiracetam	Oxcarbazepin
total	368504	54368	6838	593412	13324	159572	162168	56692
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
G253 familiärer Myoklonus?	0,22%	1,93%		0,14%	+	0,15%	2,75%	

	Phenobarbital	Phenytoin	Pregabalin	Primidon	Sultiam	Topiramat	Valproat	Zonisamid
total	16609	38264	730293	51865	13281	71606	286745	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	20,495%	1,012%	0,102%	0,592%	87,630%	7,599%	7,611%	11,787%
Alter < 18 Jahre max	20,459%	1,235%	0,106%	0,758%	86,337%	7,633%	7,619%	12,056%
zugelassenes Mindestalter (Jahre)	0	0	18	0	2	2	0	6
orphan diseases	keine	keine			keine	keine		keine
G253 familiärer Myoklonus?			0,11%	0,72%			1,05%	

Tabelle 1.3.6.3: Synopse der Diagnosen, die den Off-Label-Use der Antikonvulsiva motiviert haben konnten (basierend auf dem OLU vor Rekonstruktion)

ICD-KODE	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	Topiramat OLU	Valproat OLU	Zonisamid OLU
F200	Paranoide Schizop	2,9%	3,1%		0,5%		6,6%	1,6%	3,0%			1,3%	0,9%		3,3%	22,4%	
F205	Schizophrenes Re	1,3%	1,1%		0,2%		2,0%	0,4%	1,0%			0,4%	0,4%		0,6%	8,2%	
F220	Wahnhafte Störun	0,9%	1,4%		0,3%		1,9%	0,6%	0,9%			0,5%	0,6%		0,6%	4,6%	
F250	Schizoaffektive St	0,6%	0,4%		0,0%		1,8%		1,1%			0,1%				8,0%	
F251	Schizoaffektive St	1,1%	0,8%		0,1%		5,6%		1,5%			0,4%	0,1%		1,0%	8,7%	
F252	Gemischte schizoa	1,2%	0,6%		0,1%		3,3%		1,6%			0,2%			0,8%	9,3%	
F259	Schizoaffektive St	1,7%	1,0%		0,1%		4,4%		1,9%			0,4%	0,2%		0,9%	10,8%	
F29	Nicht näher bezeic	3,0%	3,1%		0,6%		6,6%	1,5%	3,2%		0,9%	1,2%	1,0%		3,2%	15,5%	
F321	Mittelgradige depr	6,8%	11,7%	1,5%	5,6%		19,2%	6,3%	10,8%	3,7%	4,1%	8,0%	8,3%	0,5%	11,9%	10,7%	
F322	Schwere depressiv	4,2%	8,2%		2,9%		20,7%	3,7%	6,5%	2,5%	1,4%	5,3%	4,4%		9,0%	10,9%	
F323	Schwere depressiv	0,9%	1,8%		0,5%		4,7%	0,9%	1,4%			1,0%	0,8%		1,2%	3,2%	
F329	Depressive Episod	21,1%	32,0%	6,9%	16,6%		49,4%	18,1%	27,9%	13,3%	15,1%	21,0%	21,7%	1,4%	27,4%	28,7%	
F331	Rezidivierende de	4,2%	7,5%		2,6%		25,4%	2,7%	7,1%	1,5%	1,0%	4,6%	3,5%		9,1%	9,5%	
F332	Rezidivierende de	3,2%	5,8%		1,7%		25,5%	2,3%	4,8%	1,2%		4,0%	2,5%		7,8%	10,3%	
F333	Rezidivierende de	0,7%	1,3%		0,3%		6,3%	0,4%	0,9%			0,8%	0,6%		1,2%	2,8%	
F334	Rezidivierende de	0,7%	1,0%		0,3%		5,0%		0,8%			0,5%	0,6%		0,7%	1,3%	
F339	Rezidivierende de	3,6%	5,7%		2,5%		11,9%	2,5%	4,4%	2,1%	1,6%	3,2%	3,6%		4,5%	5,4%	
F341	Dysthymia	3,3%	6,2%		2,5%		12,1%	1,9%	5,0%	1,4%	1,2%	3,3%	4,2%		5,5%	4,9%	
F410	Panikstörung [epis	2,2%	4,5%		1,4%		6,8%	1,4%	3,5%	1,4%	0,9%	3,4%	1,8%		3,9%	3,7%	
F412	Angst und depress	3,6%	7,4%		2,6%		10,0%	2,5%	5,2%	1,5%	1,0%	4,9%	4,6%	0,2%	5,3%	5,1%	
F419	Angststörung, nich	3,0%	6,1%		2,2%		6,5%	2,4%	4,2%	1,9%	1,3%	4,0%	3,4%	0,9%	4,1%	4,5%	
F432	Anpassungsstörur	4,9%	7,9%	4,8%	3,9%		9,6%	4,7%	8,6%	3,4%	2,9%	5,1%	5,3%	4,0%	8,6%	8,4%	
F4541	Chronische Schm	4,1%	3,6%		3,5%		3,9%	1,1%	10,5%			4,3%	1,9%		6,1%	1,7%	
F459	Somatoforme Stör	8,8%	12,2%	3,9%	7,2%		12,0%	5,4%	10,4%	6,9%	5,8%	8,6%	9,0%	2,1%	10,4%	8,3%	
F6030	Emotional instabile	0,8%	0,7%		0,2%		2,9%		1,2%			0,4%			2,0%	3,9%	
F6031	Emotional instabile	1,3%	1,5%		0,3%		9,1%	0,6%	2,7%			1,0%	0,1%		6,2%	7,2%	
G2000	Primäres Parkinsc	0,5%	4,7%		0,6%		0,5%	1,3%	0,3%			0,5%	7,1%		0,7%	0,6%	
G2010	Primäres Parkinsc	0,5%	6,2%		0,6%		0,6%	1,4%				0,6%	6,5%		1,2%	0,9%	
G2011	Primäres Parkinsc	0,2%	5,5%		0,3%		0,3%	0,9%				0,3%	3,3%			0,4%	
G2090	Primäres Parkinsc	1,9%	15,0%		2,2%		1,9%	4,8%	1,6%	4,2%	2,5%	1,8%	24,6%		4,4%	3,1%	
G250	Essentieller Tremo	0,7%	7,7%		1,3%		0,8%	0,8%	0,8%	5,9%		0,6%	62,2%		11,5%	0,8%	
G253	Myoklonus	0,2%	1,9%		0,1%	+	0,1%	2,7%				0,1%	0,7%			1,0%	
G2581	Syndrom der unru	4,5%	10,2%		5,5%		2,5%	2,1%	4,3%	1,4%	1,0%	4,2%	3,7%		2,8%	1,3%	
G440	Cluster-Kopfschm	0,5%	0,2%		0,3%		0,6%		1,0%			0,2%			7,4%	0,6%	
G470	Ein- und Durchsch	4,0%	9,4%		4,1%		4,6%	4,5%	5,1%	6,8%	3,5%	4,5%	5,1%	1,6%	4,2%	3,7%	
G479	Schlafstörung, nic	5,3%	11,4%		4,5%		5,4%	4,4%	5,8%	10,4%	5,0%	4,8%	5,2%	1,7%	4,7%	4,6%	
G546	Phantomschmerz	0,8%	0,1%		0,8%				0,4%			0,8%					
M531	Zervikobrachial-Sy	6,5%	7,3%	2,0%	7,6%		6,0%	3,0%	7,6%	3,9%	3,4%	8,1%	6,5%		6,4%	3,5%	
M5416	Radikulopathie: Lu	10,0%	11,1%	4,3%	11,7%		8,4%	4,3%	10,9%	4,8%	5,8%	13,3%	9,9%	0,6%	8,2%	6,5%	
M542	Zervikalneuralgie	10,8%	11,5%	5,0%	11,3%		11,2%	4,9%	12,1%	5,9%	6,7%	12,1%	10,7%	1,0%	11,7%	6,7%	
M544	Lumboischialgie	11,7%	13,1%	4,9%	15,2%		10,0%	5,0%	13,6%	6,0%	7,0%	17,8%	11,3%	0,2%	9,4%	6,5%	
M7970	Fibromyalgie: Meh	1,2%	1,4%		1,5%		1,5%	0,4%	1,8%			2,6%	0,5%		2,2%	0,6%	
R251	Tremor, nicht näh	1,0%	7,1%		1,2%		1,0%	1,7%	1,0%	6,0%		0,7%	39,7%		7,5%	1,6%	

1.3.7 Neuroleptika (Antipsychotika) und Lithium

Der Off-Label-Use der 25 untersuchten Neuroleptika variierte zwischen 5% (Benperidol) bis über 90% (Fluspirilen). Grundsätzlich betraf der Off-Label-Use der Neuroleptika das gesamte Spektrum psychischer Krankheiten. Dabei war aber aus Gründen formaler Logik unentscheidbar, inwieweit es sich um Komorbiditäten oder Diagnosewechsel im Beobachtungszeitraum handelte oder die kodierte Krankheit tatsächlich den Off-Label-Use motiviert haben könnte. Hier imponierte die Häufigkeit von Anpassungsstörungen (F43.2) und Somatoformen Störungen (F45.-). Folglich musste vielfach offen bleiben, inwieweit der Off-Label-Use quantifizierend aufgeklärt wurde.

Als seltene Krankheiten, die den Off-Label-Use motiviert haben könnten, wurden bei zahlreichen Neuroleptika Chorea Huntington und frontotemporale Demenzen identifiziert.

Bei Clozapin könnten mindestens 45% des Off-Label-Use dem zugelassenen Einsatz bei „Psychosen im Verlauf eines Morbus Parkinson nach Versagen der

Standardtherapie“ zuzuschreiben sein. Dem standen aber nur 12% bis höchstens 41% Nennungen eines Kodes aus dem einschlägigen Kodebereich F06.- gegenüber. Diese Diskrepanz ließ sich anhand der Daten nicht quantifizierend klären, zumal Clozapin bei Parkinson-Krankheit auch – als Off-Label-Use – gegen resistenten Tremor eingesetzt wird. Der Off-Label-Use von Quetiapin konnte wegen der unterjährigen Indikationserweiterung im Beobachtungszeitraum zwischen etwa 65% und 25% gelegen haben.

Für Amisulprid, Aripiprazol, Flupentixol, Olanzapin, Paliperidon, Pimozid, Risperidon und Ziprasidon ergab sich bedeutsamer Off-Label-Use insbesondere bei schizoaffektiven Störungen (bei Paliperidon zugelassen), Depressionen, Zwangsstörungen und Borderline-Syndrom, für Lithium bei Schizophrenien und schizoaffektiven Störungen. Für Fluspirilen bietet das Anwendungsgebiet mit der Formulierung „akut produktive Psychosen“ Interpretationsspielräume („produktiv“ dürfte für sog. positive Symptome und hier Wahn und Halluzinationen stehen, die nicht nur Schizophrenien betreffen). Bei Fluspirilen imponierten neben Depressionen (psychotische Symptome wurden hier nur bei 2,3% kodiert) insbesondere Angststörungen und somatoforme Störungen. Der prominente Off-Label-Use von Tiaprid galt insbesondere Demenzen, Parkinson-Syndromen (hier mutmaßlich Hyperkinesien), Dystonien und Tic-Störungen. Pimozid wurde prominent bei Tic-Störungen eingesetzt. Sulpirid wurde u.a. bei Schwindel auch unabhängig von einer Ménière-Krankheit sowie bei Tinnitus aurium eingesetzt. Anscheinend leben in der Praxis Anwendungen fort, die vor Ende des Nachzulassungsverfahrens (zum 31.12.2005 abgeschlossen) zugelassen waren (Beispiel Fluspirilen: „Angst- und Spannungszustände; psychosomatische Beschwerden“).

Der häufige Off-Label-Use insbesondere bei schwach-potenten Neuroleptika dürfte teilweise unvollständigem Kodieren zuzuschreiben sein: Die Anwendungsgebiete sind hier überwiegend Symptom-orientiert formuliert, zum Teil auch ohne nosologischen Bezug. Mutmaßlich wurde hier häufig nur die Grundkrankheit kodiert, nicht aber das den Einsatz des schwach-potenten Neuroleptikum rechtfertigende Symptom (Kapitel R der ICD-10-GM).

Tabelle 1.3.7.1: Synopse der den In-Label-Use operationalisierenden ICD-Kodes von Neuroleptika und Lithium

ICD-Kode	Levomepromazin	Fluphenazin	Perphenazin	Perazin	Thioridazin	Haloperidol	Melperon	Pipamperon	Benperidol	Ziprasidon	Flupentixol	Chlorprothixen	Zuclopenthixol	Fluspirilen	Pimozid	Clozapin	Olanzapin	Quetiapin	Sulpirid	Tiaprid	Amisulprid	Lithium	Prothipendyl	Risperidon	Aripiprazol	Paliperidon
E10.4, E11.4, E14.4 Diabetes mellitus, Mit neurologischen Komplikationen	+																									
F00.- Demenz bei Alzheimer-Krankheit (G30.-†)																								+		
F03 Nicht näher bezeichnete Demenz							+																			
F05.- Delir, nicht durch Alkohol oder andere psychotrope Substanzen bedingt			+			+	+																			
F06.- Andere psychische Störungen aufgrund einer Schädigung oder Funktionsstörung des Gehirns oder einer körperlichen Krankheit	+	+	+	+	+	+			+			+														
F10.4 F11.4 F12.4 F13.4 F16.4 F18.4 Psychische und Verhaltensstörungen durch Substanzen: Entzugssyndrom mit Delir			+			+																				
F20.- Schizophrenie	+	+	+	+	+	+			+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+		+			+	+	+
F22.- Anhaltende wahnhafte Störungen	+	+	+	+	+	+			+			+		+												
F23.- Akute vorübergehende psychotische Störungen	+	+	+	+	+	+	+		+			+		+												
F25.- Schizoaffektive Störungen	+	+	+	+	+	+			+			+		+												+
F28 Sonstige nichtorganische psychotische Störungen	+	+	+	+	+	+			+			+		+												
F29 Nicht näher bezeichnete nichtorganische Psychose	+	+	+	+	+	+			+			+		+												
F30.- Manische Episode	+	+	+	+	+	+			+	+		+	+	+			+	+				+		+	+	
F31.- Bipolare affektive Störung	+	+	+	+	+					+		+	+	+			+	+				+		+	+	
F31.0 Bipolare affektive Störung, gegenwärtig hypomanische Episode						+			+																	
F31.1 Bipolare affektive Störung, gegenwärtig manische Episode ohne psychotische Symptome						+			+																	
F31.2 Bipolare affektive Störung, gegenwärtig manische Episode mit psychotischen Symptomen						+			+																	
F31.4 Bipolare affektive Störung, gegenwärtig schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome																			+							
F31.5 Bipolare affektive Psychose, gegenwärtig schwere depressive Episode mit psychotischen Symptomen																			+							
F32.- Depressive Episode																			+			+				
F32.3 Schwere depressive Episode mit psychotischen Symptomen	+	+	+	+	+							+														
F33.- Rezidivierende depressive Störung																						+				
F33.3 Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode mit psychotischen Symptomen	+	+	+	+	+							+														
F39 Nicht näher bezeichnete affektive Störung	+	+	+	+	+	+						+														
F51.- Nichtorganische Schlafstörungen							+	+																		
F7- Intelligenzstörung													+											+		
F84.- Tief greifende Entwicklungsstörungen						+																				
F95.2 Kombinierte vokale und multiple motorische Tics [Tourette-Syndrom]						+																				
G10 Chorea Huntington						+														+						
G24.0 Arzneimittelinduzierte Dystonie																				+						
G30.- Alzheimer-Krankheit (F00.-*)																								+		
G47.- Schlafstörungen							+	+																		
G50.0 Trigeminusneuralgie	+																									
G52.1 Krankheiten des N. glossopharyngeus [IX. Hirnnerv]	+																									
G53.0 * Neuralgie nach Zoster (B02.2†)	+																									
H81.- Störungen der Vestibularfunktion																			+							
M79.29 Neuralgie und Neuritis, nicht näher bezeichnet Nicht näher bezeichnete Lokalisationen	+																									
R45.- Symptome, die die Stimmung betreffen		+	+	+	+	+	+	+	+			+											+	+		
R52.1 Chronischer unbeeinflussbarer Schmerz	+																									
R52.2 Sonstiger chronischer Schmerz	+																									

Tabelle 1.3.7.2: Synopse der Ergebnisse bei Neuroleptika und Lithium

	Amisulprid	Aripiprazol	Benperidol	Chlorprothixen	Clozapin	Flupentixol	Fluphenazin	Fluspirilen	Haloperidol	Levomepromazin	Lithium	Melperon	Olanzapin
total	62966	65393	7458	94733	66068	57424	16463	170591	130158	69700	87548	472547	155107
Anteil weiblich min	50,94%	55,10%	48,15%	56,29%	45,38%	57,54%	51,70%	79,49%	60,05%	52,61%	59,05%	65,31%	53,53%
Anteil weiblich max	50,94%	55,06%	48,83%	56,31%	45,39%	57,50%	51,66%	79,45%	60,05%	52,58%	59,02%	65,31%	53,55%
OLU vor Rekonstruktion	37,03%	27,96%	5,04%	45,08%	25,57%	41,15%	10,40%	92,19%	38,79%	44,30%	14,16%	35,49%	40,37%
OLU nach Rekonstruktion	37,03%	27,96%	5,04%	45,08%	12,50%	41,15%	10,40%	92,19%	22,26%	44,30%	7,79%	35,49%	40,37%
Alter < 18 Jahre min	0,20%	2,17%	0,04%	2,27%	0,21%	0,07%	0,02%	0,08%	0,16%	1,47%	0,13%	0,27%	0,54%
Alter < 18 Jahre max	0,34%	2,17%	1,18%	2,33%	0,29%	0,17%	0,72%	0,13%	0,18%	1,51%	0,23%	0,27%	0,56%
zugelassenes Mindestalter (Jahre)	15	13	18	3	16	18	12	18	3	16	12	12	18
orphan diseases						keine	keine		keine	keine	keine		
G10 Chorea Huntington	+	+	+		+							+	+
G310 Frontotemporale Demenzen	+	+		+	+			+					+

	Paliperidon	Perazin	Perphenazin	Pimozid	Pipamperon	Prothipendyl	Quetiapin	Risperidon	Sulpirid	Thioridazin	Tiaprid	Ziprasidon	Zuclopenthixol
total	6061	65142	8280	4230	229663	94448	370293	452036	221382	11020	42451	22340	25823
Anteil weiblich min	43,39%	58,85%	59,14%	58,05%	61,12%	60,78%	60,43%	58,02%	71,35%	58,18%	58,62%	64,53%	50,70%
Anteil weiblich max	44,01%	58,82%	58,75%	57,80%	61,10%	60,75%	60,42%	58,02%	71,32%	57,78%	58,47%	64,38%	50,80%
OLU vor Rekonstruktion	6,91%	37,80%	21,46%	47,16%	67,89%	88,99%	64,80%	45,25%	38,64%	46,34%	87,02%	27,32%	43,41%
OLU nach Rekonstruktion	6,91%	37,80%	21,46%	47,16%	67,89%	88,99%	64,80%	41,18%	38,64%	46,34%	87,02%	27,32%	31,70%
Alter < 18 Jahre min	0,03%	0,22%	0,04%	0,07%	3,09%	0,18%	0,74%	6,05%	0,25%	0,04%	7,34%	1,07%	0,71%
Alter < 18 Jahre max	0,97%	0,31%	1,07%	2,09%	3,10%	0,24%	0,74%	6,06%	0,28%	1,08%	7,52%	1,19%	0,93%
zugelassenes Mindestalter (Jahre)	15	16	18	4	0	18	18	5	6	4	4	10	18
orphan diseases	keine	keine	keine	keine						keine		keine	
G10 Chorea Huntington					+	+	+	+	+				+
G310 Frontotemporale Demenzen					+	+	+	+	+		+		+

1.3.8 Anxiolytika und Hypnotika

Der Off-Label-Use der Anxiolytika (Tranquillanzien) und Hypnotika war mit überwiegend um 50% häufig (Tab. 1.3.8.2 und 1.3.8.3) bei einem breiten Spektrum insbesondere psychischer Krankheiten. Der Off-Label-Use der 11 untersuchten Anxiolytika variierte zwischen 35% (Buspiron) bis etwa 70% (Medazepam, Bromazepam, Prazepam) und derjenige der 13 Hypnotika zwischen 40% (Melatonin) und 78% (Clomethiazol). Dieser Off-Label-Use dürfte im Wesentlichen unvollständigem Kodieren zuzuschreiben sein, indem die Grundkrankheit, aber nicht das phänomenologisch formulierte Anwendungsgebiet kodiert wurde, auch wenn es mit Kodes aus Kapitel R der ICD-10-GM kodierbar wäre. Die Anwendungsgebiete sind im Wesentlichen phänomenologisch formuliert wie „Zur symptomatischen Behandlung von akuten und chronischen Spannungs-,Erregungs- und Angstzuständen“ bzw. „Kurzzeitbehandlung von Schlafstörungen bei Erwachsenen“.

Auffällig war die Häufigkeit der Verordnung von Anxiolytika und Hypnotika bei Substanzabhängigkeiten (z.B. Flunitrazepam: ILU 13,5%, OLU 7,6% bei Kode F192 (Psychische und Verhaltensstörungen durch multiplen Substanzgebrauch und Konsum anderer psychotroper Substanzen: Abhängigkeitssyndrom). Clomethiazol soll „nur in höherem Lebensalter“ eingesetzt werden; diese unscharfe Altersgrenze dürfte zumindest mit 60 Jahren angenommen werden. Etwa 33% der Patientinnen und Patienten waren beim weiblichen Geschlecht jünger als 60 Jahre, 56% beim männlichen Geschlecht. Bei Clomethiazol galt der Off-Label-Use im Wesentlichen der Alkoholkrankheit, wo Clomethiazol gemäß Zulassung auf den Einsatz unter stationären Bedingungen beschränkt ist.

Melatonin stellte insoweit eine Besonderheit dar, als es „indiziert ist als Monotherapie für die kurzzeitige Behandlung der primären, durch schlechte Schlafqualität gekennzeichneten Insomnie bei Patientinnen und Patienten ab 55 Jahren“, in bedeutsamem Maße aber unterhalb dieser Altersgrenze und hier mit einem kleinen zweiten Gipfel auch bei Kindern und Jugendlichen eingesetzt wurde. Etwa 27% der Patientinnen und Patienten waren jünger als 50 Jahre.

Doxylamin wurde formal bei etwa 44% Off-Label verordnet bei einem breiten Spektrum von Kodes, die „grippalen Infekten“ entsprechen konnten. Etwa 97% der Patientinnen und Patienten waren jünger als 14 Jahre, etwa 98% jünger als 18 Jahre. Dies spiegelt den gesetzlichen Verordnungsausschluss von OTC-Präparaten zulasten der GKV bei Erwachsenen wider.

Seltene Krankheiten wie Chorea Huntington und frontotemporale Demenzen wurde zwar bei den meisten dieser Wirkstoffe angetroffen; der Einsatz der Anxiolytika und Hyponotika kann hier aber keinem spezifischen Off-Label-Use gegolten haben (sondern war eben nosologisch unspezifisch, nämlich Symptom-orientiert motiviert).

Tabelle 1.3.8.1: Synopse der den In-Label-Use operationalisierenden ICD-Kodes

ICD-Kode	Diazepam	Chlordiazepoxid	Medazepam	Oxazepam	Dikaliumclorazepat	Lorazepam	Bromazepam	Clobazam	Prazepam	Alprazolam	Buspiron	Chloralhydrat	Flurazepam	Nitrazepam	Flunitrazepam	Triazolam	Lormetazepam	Temazepam	Brotizolam	Zopiclon	Zolpidem	Melatonin	Clomethiazol	Doxylamin
F41.- Andere Angststörungen	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+													
F51.- Nichtorganische Schlafstörungen		+		+	+	+						+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
G40.- Epilepsie								+																
G40.4 Sonstige generalisierte Epilepsie und epileptische Syndrome (inklusive Blitz-Nick-Salaam-Krämpfe, Epilepsie mit: myoklonisch														+										
G41.- Status epilepticus	+																							
G47.- Schlafstörungen		+		+	+	+						+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
G95.83 Spinale Spastik der quergestreiften Muskulatur	+																							
M62.8- Sonstige näher bezeichnete Muskelkrankheiten	+																							
R25.2 Krämpfe und Spasmen der Muskulatur	+																							
R29.0 Tetanie	+																							
R45.- Symptome, die die Stimmung betreffen	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+												

Tabelle 1.3.8.2: Synopse der Ergebnisse bei Anxiolytika

Anxiolytika	Diazepam	Chlordiazepoxid	Medazepam	Oxazepam	Dikaliumclorazepat	Lorazepam	Bromazepam	Clobazam	Prazepam	Alprazolam	Buspiron
total	612057	17375	99033	364607	61635	797162	440131	34661	12074	123885	15187
Anteil weiblich min	64,48%	75,82%	78,34%	72,08%	66,73%	68,84%	73,40%	61,50%	71,98%	70,43%	65,37%
Anteil weiblich max	64,48%	75,40%	78,26%	72,06%	66,63%	68,83%	73,39%	61,32%	70,89%	70,42%	64,83%
OLU vor Rekonstruktion	70,46%	60,05%	74,22%	51,40%	53,77%	50,43%	72,81%	38,39%	70,87%	50,77%	35,35%
OLU nach Rekonstruktion	67,07%	60,05%	74,22%	51,40%	53,77%	50,43%	72,81%	38,39%	70,87%	50,77%	35,35%
Alter < 18 Jahre min	8,60%	0,02%	0,11%	0,11%	0,28%	1,51%	0,15%	7,43%	0,03%	0,19%	0,03%
Alter < 18 Jahre max	8,60%	0,68%	0,20%	0,13%	0,37%	1,51%	0,16%	7,49%	0,98%	0,23%	0,98%
Mindestalter	0,5	18	18	6	18	4	4	6	18	18	18

Tabelle 1.3.8.3: Synopse der Ergebnisse bei Hypnotika

Hypnotika	Chloralhydrat	Flurazepam	Nitrazepam	Flunitrazepam	Triazolam	Lormetazepam	Temazepam	Brotizolam	Zopiclon	Zolpidem	Melatonin	Clomethiazol	Doxylamin
total	35311	29559	44269	51246	12230	97081	62103	40266	808096	480024	36336	17974	24963
Anteil weiblich min	62,81%	69,17%	68,46%	58,12%	67,51%	68,53%	66,71%	69,21%	65,96%	68,09%	65,59%	42,28%	45,17%
Anteil weiblich max	62,75%	68,88%	68,34%	58,01%	67,26%	68,44%	66,61%	69,04%	65,96%	68,08%	65,49%	42,48%	45,21%
OLU vor Rekonstruktion	48,25%	48,92%	57,86%	47,06%	45,90%	50,97%	51,46%	50,07%	51,20%	49,54%	39,87%	78,25%	43,89%
OLU nach Rekonstruktion	48,25%	48,92%	57,86%	47,06%	45,90%	50,97%	51,46%	50,07%	51,20%	49,54%	39,87%	78,25%	43,89%
Alter < 18 Jahre min	1,11%	0,02%	0,52%	0,07%	0,02%	0,10%	0,06%	0,01%	0,13%	0,13%	7,93%	0,01%	98,67%
Alter < 18 Jahre max	1,27%	0,50%	0,59%	0,24%	0,73%	0,19%	0,20%	0,30%	0,13%	0,14%	8,06%	0,33%	97,64%
Mindestalter	18	4	0	18	18	18	18	18	18	18	55	18	0,5

1.3.9 Antidepressiva

Das Ausmaß des Off-Label-Use musste zu Gunsten eines In-Label-Use (Rekonstruktionen) für Amitriptylin, Imipramin und Clomipramin infolge unzureichender Operationalisierbarkeit der Indikation „chronischer Schmerz“ und bei Doxepin wegen unzureichender Berücksichtigung der die Suchtleiden adressierenden Indikationen korrigiert werden (Tab. 1.3.9.2). Für Amitriptylin ergab sich die Möglichkeit, dass die Verordnungen vollständig konform mit den zugelassenen Anwendungsgebieten erfolgten. Der Off-Label-Use von Tranylcypromin konnte nicht aufgeklärt werden, weil bei geringer Zahl an Versicherten infolge der Datenschutzregelung keine Daten ausgewiesen wurden. Der Off-Label-Use erstreckte sich von 0% (Amitriptylin nach Rekonstruktionen) bis über 60% (Opipramol).

Die Spektren der Diagnosen im Kode-Bereich der psychischen Krankheiten (Kapitel F der ICD) ähnelten sich weitgehend, gleichgültig ob die einzelne Diagnose für das einzelne Antidepressivum explizit zugelassen ist oder nicht. Der Off-Label-Use adressierte nahezu alle im Kapitel F der ICD-10-GM verfügbaren Kodes, wobei insbesondere die somatoformen Störungen auffielen. Unter den Kodes bei Off-Label-Use fanden sich viele, die bei In-Label-Use als Komorbiditäten imponierten.

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). Amitriptylinoxid wurde also Off-Label i.W. bei Indikationen eingesetzt, die bei Amitriptylin zum zugelassenen Anwendungsgebiet gehören.

Duloxetin - als einziges Antidepressivum spezifisch zugelassen „zur Behandlung von Schmerzen bei diabetischer Polyneuropathie“ – wurde auch bei anderen Polyneuropathien (Kode G629) eingesetzt; ob die prominente Position bei Kode G629 dem Trend zu unspezifischem Kodieren zuzuschreiben ist, kann nicht geklärt werden. Bei den Aktivitäts- und Aufmerksamkeitsstörungen (Kodes aus F90) imponierten im Off-Label-Use Imipramin, Reboxetin und Bupropion. Mit einer gewissen Häufung bei den selektiven Antidepressiva war Kode F432 (Anpassungsstörungen) bei allen Antidepressiva anzutreffen. Der Kode F432 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“, weshalb entsprechende Rekonstruktionen vorgenommen wurden. Andere Antidepressiva nahmen zum Teil prominente Positionen bei den Kodes zu „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. Das Spektrum der Diagnosen, bei denen Opipramol – zugelassen nur für generalisierte Angststörung (F411) und somatoforme Störungen (F45-) – verordnet wurde, entsprach im Wesentlichen dem von Amitriptylin (letzteres mit einem sehr breiten Spektrum zugelassener Indikationen).

Wie bereits erwähnt ist Doxepin formal zugelassen gegen „leichte Entzugssyndrome bei Alkohol-, Arzneimittel- oder Drogenabhängigkeit“. Inwieweit die zum Teil prominenten Positionen anderer Antidepressiva im Kode-Bereich „Psychische und Verhaltensstörungen durch psychotrope Substanzen“ (F1-) als beabsichtigter 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, indem Bupropion unter dem hier berücksichtigten ATC-Kode N06AX12 als Antidepressivum verfügbar ist, unter dem ATC-Kode N07BA02 mit anderen Warenzeichen als Mittel zur Behandlung der Nikotinabhängigkeit. Bupropion kann nicht zu

Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung als Mittel zur Behandlung der Nikotinabhängigkeit verordnet werden; der hier beobachtete Einsatz könnte also einem Off-Label-Use im Sinne einer Umgehungsstrategie entsprechen.

Bei selten genannten Kodes fiel für die Ejaculatio praecox eine Assoziation mit Paroxetin auf; Paroxetin verlängert unter den serotonergen Antidepressiva die Ejakulationslatenz am stärksten. Die selektiv-serotonergen Antidepressiva (Citalopram etc.) fanden sich assoziiert mit dem Einsatz bei frühkindlichem Autismus.

Die Antidepressiva unterscheiden sich im Mindestalter, für das sie zugelassen sind (Tab. 1.3.9.2). Dabei kann das Mindestalter zwischen verschiedenen Anwendungsgebieten variieren, was in dieser Analyse nicht berücksichtigt werden konnte. Für Opipramol variiert das Mindestalter zwischen verschiedenen Fertigarzneimitteln.

Als seltene Krankheiten, die den Off-Label-Use hätten motiviert haben können, wurden Narkolepsie und Amyotrophe Lateralsklerose (ALS), hier wahrscheinlich die pseudobulbäre emotionale Labilität, identifiziert (Tab. 1.3.9.2).

Tabelle 1.3.9.1: Synopse der den In-Label-Use operationalisierenden ICD-Kodes

ICD-Kode	Amitriptylin	Amitriptylinoxid	Trimipramin	Doxepin	Imipramin	Clomipramin	Nortriptylin	Maprotilin	Opipramol	Trazodon	Citalopram	Escitalopram	Fluoxetin	Paroxetin	Sertralin	Venlafaxin	Duloxetin	Mianserin	Mirtazapin	Hypericum	Reboxetin	Bupropion	Tranylcypromin	Moclobemid	Agomelatin
E14.40 Nicht näher bezeichneter Diabetes mellitus, mit neurologischen Komplikationen, nicht als entgleist bezeichne																	+								
F06.3 Organische affektive Störungen	+	+	+	+	+	+	+	+		+								+		+			+	+	
F1- Psychische und Verhaltensstörungen durch psychotr				+																					
F25.1 Schizoaffektive Störung, gegenwärtig	+	+	+	+	+	+	+	+		+								+		+			+	+	
F31.3 Bipolare affektive Störung, gegenwä	+	+	+	+	+	+	+	+		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+		+	+	+
F31.4 Bipolare affektive Störung, gegenwä	+	+	+	+	+	+	+	+		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+		+	+	+
F31.5 Bipolare affektive Psychose, gegenw	+	+	+	+	+	+	+	+		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+		+	+	+
F31.6 Bipolare affektive Psychose, gegenw	+	+	+	+	+	+	+	+		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+		+	+	+
F32.- Depressive Episode	+	+	+	+	+	+	+	+		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
F33.- Rezidivierende depressive Störung	+	+	+	+	+	+	+	+		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
F34.1 Dysthymia	+	+	+	+	+	+	+	+		+								+		+			+	+	
F38.- Andere affektive Störungen	+	+	+	+	+	+	+	+		+								+		+			+	+	
F39 Nicht näher bezeichnete affektive Stör	+	+	+	+	+	+	+	+		+								+		+			+	+	
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, gemi	+	+	+	+	+		+	+		+								+		+			+	+	
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					+	+																			
G47.4 Narkolepsie und Kataplexie						+																			
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 Stimmu	+	+	+		+	+	+	+		+								+					+	+	
R52.1 Chronischer unbeeinflussbarer Schr	+				+	+																			
R52.2 Sonstiger chronischer Schmerz	+				+	+																			
R52.9 Schmerz, nicht näher bezeichnet	+				+	+																			

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-Kodes sind vereinbar damit, dass psychiatrische Diagnosen unverändert als phänomenologisch-deskriptive, historisch gewachsene Konstrukte 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 letztlich über das gesamte Spektrum psychischer Krankheiten hinweg. In der Praxis wird die – hier antidepressive - Psychopharmakotherapie 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 imponierten.

Tabelle 1.3.9.2: Synopse der Ergebnisse bei Antidepressiva

	Amitriptylin	**Amitriptylinoxid**	**Trimipramin**	**Doxepin**	**Imipramin**	**Clomipramin**	**Nortriptylin**	**Maprotilin**	**Opipramol**	**Trazodon**	**Citalopram**	**Escitalopram**	**Fluoxetin**
total	1175168	55590	608871	696324	30334	74246	31577	41404	1328150	44158	1783107	251413	277630
Anteil weiblich min	72,2%	72,7%	70,2%	65,4%	64,2%	65,8%	67,7%	74,3%	73,3%	66,2%	68,3%	67,5%	73,3%
Anteil weiblich max	72,2%	72,5%	70,2%	65,4%	64,1%	65,7%	67,5%	74,1%	73,3%	66,2%	68,3%	67,5%	73,3%
OLU vor Rekonstruktion	32,1%	24,1%	29,3%	28,6%	17,0%	12,2%	12,8%	16,1%	61,1%	14,7%	18,6%	14,4%	16,4%
OLU nach Rekonstruktion	0,0%	24,0%	30,0%	15,0%	8,0%	4,0%	12,8%	16,0%	60,0%	15,0%	18,6%	14,0%	16,0%
Alter < 18 Jahre min	0,329%	0,241%	0,176%	0,272%	7,576%	1,114%	0,117%	0,010%	0,354%	0,007%	0,268%	0,513%	0,513%
Alter < 18 Jahre max	0,331%	0,397%	0,185%	0,276%	7,657%	1,152%	0,392%	0,289%	0,356%	0,203%	0,269%	0,513%	0,513%
Mindestalter	16	18	18	12	5	5	18	18	6	18	18	18	8
orphan diseases													
ALS: pseudobulbäre emotionale Labilität											+	+	
Narkolepsie					+								

	Paroxetin	**Sertralin**	**Venlafaxin**	**Duloxetin**	**Mianserin**	**Mirtazapin**	**Hypericum**	**Reboxetin**	**Bupropion**	**Tranylcypromin**	**Moclobemid**	**Agomelatin**
total	233058	295057	526142	271185	17366	1E+06	281264	42789	61294	5447	26826	141926
Anteil weiblich min	66,6%	68,5%	67,3%	69,4%	70,1%	66,1%	75,8%	66,5%	57,4%	65,6%	59,0%	68,1%
Anteil weiblich max	66,6%	68,5%	67,3%	69,4%	69,6%	66,1%	75,8%	66,3%	57,4%	64,2%	58,8%	68,1%
OLU vor Rekonstruktion	14,7%	15,7%	9,7%	17,6%	15,5%	23,3%	17,3%	13,4%	10,3%	4,9%	8,9%	13,4%
OLU nach Rekonstruktion	15,0%	15,0%	10,0%	20,0%	16,0%	23,0%	17,0%	13,0%	10,0%	5,0%	9,0%	13,0%
Alter < 18 Jahre min	0,299%	0,434%	0,152%	0,073%	0,017%	0,233%	1,886%	0,164%	0,059%	0,056%	0,183%	0,223%
Alter < 18 Jahre max	0,324%	0,444%	0,163%	0,094%	0,514%	0,236%	1,896%	0,299%	0,200%	1,609%	0,505%	0,263%
Mindestalter	17	6	18	18	18	18	12	18	18	16	18	18
orphan diseases												
ALS: pseudobulbäre emotionale Labilität		+										
Narkolepsie								+				

1.3.10 Psychostimulanzien

Modafinil wurde im Jahre 2006 aus dem Betäubungsmittelrecht entlassen. Am 27. Januar 2011 hat die Europäische Kommission die Zulassung der Indikationen obstruktive Schlafapnoe, Schichtarbeitersyndrom und idiopathische Hypersomnie widerrufen. Gemäß Bescheid des BfArM vom 15.3.2011 wurden die Zulassungen der Modafinil-haltigen Arzneimittel zum 01.06.2011 beschränkt auf die Anwendung bei „Erwachsenen mit exzessiver Schläfrigkeit, die mit Narkolepsie, mit und ohne Kataplexie, einhergeht“. Die Fach- und die Gebrauchsinformation war zum 01.06.2011 an den Wortlaut der Kommissionsentscheidung (K(2011)578) anzupassen. Die unterjährige Änderung der zugelassenen Anwendungsgebiete konnte bei der Operationalisierung nicht berücksichtigt werden. Folglich waren für Modafinil Rekonstruktionen geboten, nach denen der Off-Label-Use sich auf mindestens etwa 30% belief.

Wesentliche den Off-Label-Use von Modafinil mutmaßlich motivierende Anteile galten Fatigue (Chronisches Müdigkeitssyndrom), entweder isoliert oder mit Multipler Sklerose assoziiert. Der Off-Label-Use von Atomoxetin galt am ehesten Aufmerksamkeitsstörungen *ohne* Hyperaktivität (F988), dem auch der Off-Label-Use von Methylphenidat gegolten zu haben schien, hier aber außerdem – vermutlich als Augmentation – depressiven Syndromen.

Tabelle 1.3.10.1: Synopse der den In-Label-Use operationalisierenden ICD-Kodes

	Methylphenidat	Atomoxetin	Modafinil
F90.- Hyperkinetische Störungen	+	+	
G47.4 Narkolepsie und Kataplexie	+		+

Tabelle 1.3.10.2: Synopse der Ergebnisse bei Psychostimulanzien

	Methylphenidat	Atomoxetin	Modafinil
total min	308.050	31.733	10.618
total max	308.050	31.733	10.618
Anteil weiblich min	22,7%	20,40%	45,90%
Anteil weiblich max	22,7%	20,70%	45,90%
OLU vor Rekonstruktion min	6,0%	6,6%	59%
OLU vor Rekonstruktion max	6,0%	6,6%	59%
OLU nach Rekonstruktion	6,0%	6,6%	29,5%
Alter < 18 Jahre min	88,11%	88,81%	0,67%
Alter < 18 Jahre max	88,08%	88,32%	1,48%
Mindestalter	6	6	18
orphan diseases	keine	keine	keine

Für Erwachsene mit Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen (ADHS) ist Methylphenidat erst seit 14. April 2011 zugelassen (während die Behandlung der Narkolepsie Erwachsener seit Jahrzehnten zugelassen ist). Diese Zulassung gilt nur einzelnen Fertigarzneimitteln mit dem Wirkstoff Methylphenidat, so dass diesbezüglicher Off-Label-Use einzelner Fertigarzneimittel nicht auszuschließen ist. Dieser wäre nur auf Basis der PZN zu ermitteln, nicht auf Basis des hier zugrunde gelegten ATC-Kodes. Vor dieser Zulassungserweiterung waren erwachsene Patientinnen und Patienten mit ADHS in der Praxis i.W. auf die Verordnung von Methylphenidat auf Privatrezept, also auf eigene Kosten, verwiesen. Indem hier die Berichtsjahre 2010 und 2011 zusammengefasst wurden, kann nicht beurteilt werden, inwieweit vor dem 14. April 2011 Methylphenidat zu Lasten der GKV bezüglich des Alters Off-Label verordnet wurde. Es ist zu bezweifeln, dass die hier für die Jahre 2010/2011 gefundene Altersverteilung in den Folgejahren stabil bleiben wird.

1.3.11 Antidementiva - Nootropika

Die Antidementiva sind – historisch gewachsen – für eine heterogene Gruppe von Indikationen zugelassen (Tab. 1.3.11.1). Donepezil, Galantamin und Rivastigmin sind für leichte bis mittelschwere Demenzen vom Alzheimer-Typ zugelassen, Memantin für mittelschwere und schwere. Für die anderen Antidementiva gelten keine Differenzierungen nach dem Schweregrad.

Für Nicergolin und Piracetam waren Rekonstruktionen vorzunehmen, weil organische affektive Störungen, sonstige näher bezeichnete organische psychische Störungen, organische Persönlichkeitsstörungen und organische Psychosyndrome nach Schädelhirntrauma und – nur für Nicergolin - die „leichte kognitive Störung“ (Mild cognitive impairment, MCI) als vom zugelassenen Anwendungsgebiet „Hirnleistungsstörungen im Alter (hirnorganisches

Psychosyndrom)“ umfasst interpretiert werden konnten, also einem In-Label-Use entsprechen konnten. Dadurch reduzierte sich die Rate des Off-Label-Use von Nicergolin auf näherungsweise mindestens 50%, die von Piracetam auf etwa 62% (Tab. 1.3.11.2).

Donepezil, Galantamin, Rivastigmin und Memantin wurden Off-Label (Tab. 1.3.11.2) verordnet bei Indikationen aus einem breiten Spektrum hirnorganischer psychischer Störungen, hier insbesondere vaskulären Demenzen, aber auch der sog. leichten kognitiven Störung. Für diese Störungen existieren keine zugelassenen Arzneimittel. Jenseits der leichten kognitiven Störung konnte Off-Label-Use bezüglich des Schweregrades der manifesten Demenz nicht gewürdigt werden, weil die ICD-Kodes für Schweregrade (U51.-) nicht in Verbindung mit den operationalisierenden Kodes als Cluster erfasst werden konnten und im Verhältnis zu letzteren nur bei einem Bruchteil der Patientinnen und Patienten genutzt wurden (Abb. 1.3.11.1); Memantin wurde tendentiell und übereinstimmend mit der Zulassung eher bei höheren Schweregraden eingesetzt.

Auffällig war die Dominanz der „Nicht näher bezeichneten Demenz“ (F03) (in vergleichbarem Maße auch bei In-Label-Use) als Symptom eines allgemeinen Trends zu unspezifischem Kodieren; formallogisch läßt sich mit diesem unspezifischen Kode In-Label-Use nicht rechtfertigen. Es war aber nicht auszuschließen, dass sich hinter Kode F03 In-Label-Use verbarg.

Nicergolin und Memantin wurden Off-Label auch verordnet bei Indikationen aus einem breiten Spektrum von Krankheiten, die traditionell mit Durchblutungsstörungen in Verbindung gebracht werden wie zum Beispiel Hörsturz und Tinnitus. Bei Ginkgo biloba sind diese Indikationen von der Zulassung gedeckt, so dass entsprechende Rekonstruktionen geboten waren.

Tabelle 1.3.11.1: ICD-10-GM Kodes, die zur Operationalisierung eines In-Label-Use der analysierten Antidementiva verwendet wurden

ICD-Kode	Donepezil	Galantamin	Memantin	Nicergolin	Piracetam	Rivastigmin	Ginkgo biloba
F00.- Demenz bei Alzheimer-Krankheit (G30.-†)	+	+	+	+	+	+	+
F01.- Vaskuläre Demenz				+	+		+
F02.3 Demenz bei primärem Parkinson-Syndrom (G20†)						+	
F03 Nicht näher bezeichnete Demenz				+	+		+
F04 Organisches amnestisches Syndrom, nicht durch Alkohol oder andere psychotrope Substanzen bedingt				+	+		+
F81.0 Lese- und Rechtschreibstörung					+		
G20.- Primäres Parkinson-Syndrom						+	
G25.3 Myoklonus					+		
G30.- Alzheimer-Krankheit (F00.-*)	+	+	+	+	+	+	+
I70.21 Atherosklerose der Extremitätenarterien Becken-Bein-Typ, mit belastungsinduziertem Ischämieschmerz, Gehstrecke weniger als 200 m							+
R42 Schwindel und Taumel							+

Als seltene Krankheiten, denen der Off-Label-Use gegolten haben konnte, wurden für die drei Cholinesterasehemmer und Memantin frontotemporale Demenzen, möglicherweise auch in Verbindung mit amyotropher Lateralsklerose (G12.2) identifiziert, für Memantin auch Chorea Huntington.

Tabelle 1.3.11.2: Synopse der Ergebnisse bei Antidementiva

	Donepezil	Galantamin	Rivastigmin	Memantin	Nicergolin	Piracetam	Ginkgo biloba
total	114096	64436	80959	151954	17659	131046	44334
Anteil weiblich min	64,5%	65,5%	59,0%	64,4%	61,1%	57,5%	65,7%
Anteil weiblich max	64,4%	65,3%	58,9%	64,4%	60,9%	57,4%	65,5%
OLU vor Rekonstruktion	27,7%	25,8%	18,2%	34,6%	68,8%	65,5%	29,6%
OLU nach Rekonstruktion	27,7%	25,8%	18,2%	34,6%	50%	62%	22,8%
Alter < 18 Jahre min	0,002%	0,003%	0,002%	0,001%	0,011%	0,252%	1,432%
Alter < 18 Jahre max	0,053%	0,093%	0,074%	0,039%	0,337%	0,318%	1,559%
Mindestalter	18	18	18	18	18	8	18
orphan diseases					keine	keine	keine
F02.0* (Demenz bei Pick-Krankheit G31.0†) (frontotemporale Demenzen)	+	+	+	+			
Chorea Huntington (G10)				+			

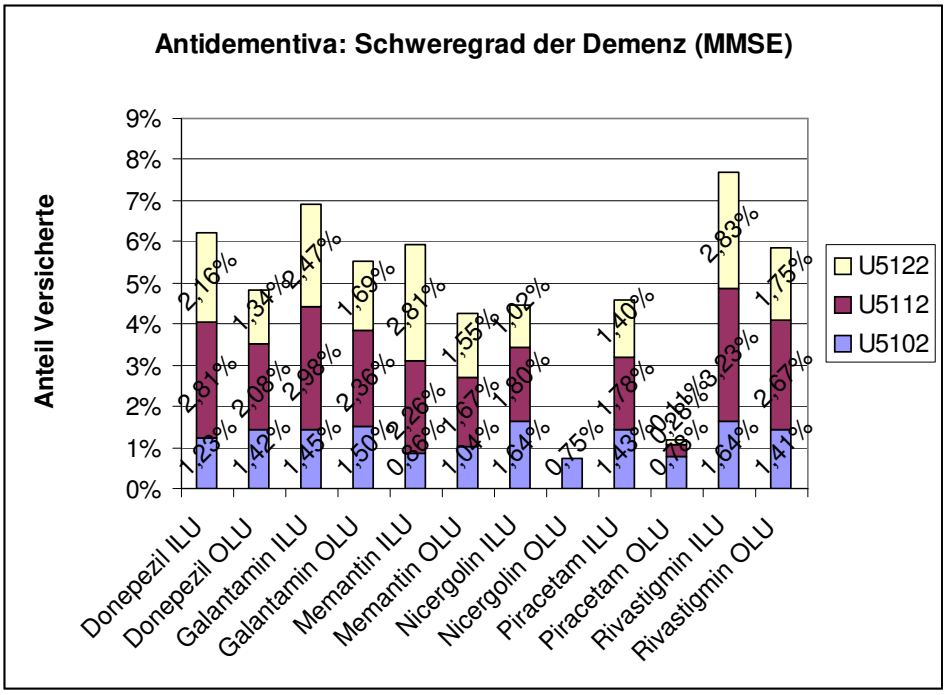


Abbildung 1.3.11.1: Behandlung mit Antidementiva: Schweregrade. U51.02= Keine oder leichte kognitive Funktionseinschränkung: MMSE: 24-30 Punkte, U51.12= Mittlere kognitive Funktionseinschränkung: MMSE: 17-23 Punkte, U51.22= Schwere kognitive Funktionseinschränkung: MMSE: 0-16 Punkte (nur bei einem Bruchteil der Patientinnen und Patienten wurde die Möglichkeit, mittels Kodes aus dem Bereich U51.- den Schwergrad der kognitiven Beeinträchtigung abzubilden, genutzt)

Indem gemäß Anlage I zum Abschnitt F der Arzneimittel-Richtlinie (Zugelassene Ausnahmen zum gesetzlichen Verordnungsausschluss nach § 34 Abs. 1 Satz 2 SGB V (OTC-Übersicht)) die ambulante Verordnung von Ginkgo biloba zu Lasten der GKV nur zur Behandlung der Demenz zulässig ist (die Einschränkung auf einen speziellen Ginkgo-biloba-Blätter-Extrakt (Aceton-Wasser-Auszug,

standardisiert 240 mg Tagesdosis), konnte nicht gewürdigt werden), erfolgten nur etwa 50% berechtigt zu Lasten der GKV.

1.4 Rangliste

Die Anzahl der von Off-Label-Use betroffenen Patientinnen und Patienten entspricht einem Bedarf, mit dem sich die Relevanz der Wirkstoffe in eine Rangreihe bringen lässt. Unter den 50 führenden Wirkstoffen fanden sich 39 Psychopharmaka. Bei den Anxiolytika und Hypnotika und einigen insbesondere schwach-potenten Neuroleptika erklärte sich dies am ehesten als Folge unvollständigen Kodierens. Damit erwiesen sich diese Wirkstoffe als für eine Rangbildung ungeeignet. Psychopharmaka werden – aus guten Gründen – zwar für spezifische diagnostische Entitäten zugelassen, diese Entitäten stellen aber „nur" historisch gewachsene Konstrukte ohne objektive, externe Validierungskriterien dar. Infolge dessen wird in der Praxis die Psychopharmakotherapie durch Syndrome und Symptome indiziert. Soll eine Rangliste zur Priorisierung z.B. von Forschungsbedarfen im Interesse einer Verbesserung der Versorgung der Patientinnen und Patienten dienen, so kann der Einbezug der Psychopharmaka in die Rangliste zu Verzerrungen führen. Klammerte man angesichts der für die Psychopharmakotherapie spezifischen Unschärfen die Psychopharmaka aus, so verblieben 101 Wirkstoffe, für die sich der Off-Label-Use auf etwa 20 (Azacitidin) bis etwa 250.000 (Pregabalin) Patientinnen und Patienten im zweijährigen Beobachtungszeitraum belief (Tab. 0.0.1 und Tab. 4.1).

1.5 Diskussion

Es wurde Beweis geführt, dass die Daten nach § 303a ff SGB V der Berichtsjahre 2010 und 2011 nutzbar und nützlich sind, um Informationen über den Off-Label-Use zu gewinnen und dabei seltene Krankheiten als Motiv für Off-Label-Use zu identifizieren. Damit wurde die Machbarkeit bewiesen. Der Off-Label-Use ließ sich bei fast allen Wirkstoffen zumindest näherungsweise aufklären. Der Off-Label-Use erstreckte sich von 0% (Acetylsalicylsäure, Amitriptylin, Vinflunin) bis etwa 90% für das Neuroleptikum Fluspirilen.

Damit stehen erstmals Daten zum Off-Label-Use bei 176 Wirkstoffen entsprechend 179 ATC-Kodes (12 Wirkstoffgruppen: Antithrombotika, Antikoagulanzien, Immunstimulanzien, Immunsuppressiva, Antiepileptika (Antikonvulsiva), Antidepressiva, Antidementiva, Neuroleptika, Psychostimulanzien, Anxiolytika, Hypnotika, Antineoplastika) zur Verfügung. Zahlreiche seltene Krankheiten, die den Off-Label-Use hätten motiviert haben können, wurden identifiziert, mit der größten Ausbeute bei den antineoplastischen Substanzen (Zytostatika), hier in der Anwendung bei seltenen Malignomen, zum Teil aber auch bei Autoimmunkrankheiten, und bei den Immunsuppressiva, hier in der Anwendung bei einer großen Zahl überwiegend seltener Autoimmunkrankheiten.

Bei den Psychopharmaka fand sich ein breiter Off-Label-Use, der insbesondere das gesamte Spektrum psychischer Krankheiten betraf. Darin drückt sich vermutlich die Praxis aus, die Psychopharmakotherapie nicht nach nosologischen Entitäten (für die sie zugelassen sind, deren Validität und Reliabilität aber begrenzt ist), sondern nach Syndromen und Symptomen zu indizieren. Nur wenige seltene Krankheiten wurden identifiziert.

Angesichts der Unschärfen der Nosologie psychischer Krankheiten und deren Klassifikation in der ICD-10-GM (und auch künftig in der ICD11) stellt sich die Frage, ob es Alternativen zu der auf diesen nosologischen Klassen basierenden Formulierung der Anwendungsgebiete bei der Arzneimittelzulassung gibt. Die Anwendungsgebiete der Anxiolytika, Hypnotika und einiger schwach-potenter Neuroleptika sind nicht nosologisch formuliert, sondern an Symptomen und Syndromen orientiert. Dass dennoch gerade bei diesen Wirkstoffen der Off-Label-Use – jedenfalls

formal – häufig war, ist am ehesten Folge unvollständigen Kodierens, indem die in Kapitel R der ICD-10-GM verfügbaren Kodes unzureichend genutzt wurden.

Die Quantifizierungen des Off-Label-Use stellen Näherungswerte dar, insbesondere weil infolge der Datenschutzregelungen Überschätzungen (Spannweite 0% bis 97%) möglich waren. Die maximal mögliche Überschätzung der Häufigkeiten der ICD-Kodes bei Off-Label-Use infolge der Datenschutzregelung belief sich bei 83% der Wirkstoffe aber auf unter 2%.

Bei Kindern und Jugendlichen konnte die Art des Off-Label-Use nur beispielhaft aufgeklärt werden: Infolge der Datenschutzregelung fanden sich bei 67% der Wirkstoffe keine quantifizierten Daten zu Häufigkeiten von ICD-Kodes in den OLU-Gruppen, obwohl Patientinnen und Patienten unter 18 Jahren der Wirkstoff verordnet worden war.

Eine vollständige Aufklärung des Off-Label-Use ist unmöglich, weil nicht auszuschließen ist, dass unvollständig kodiert wurde, denn die zugrunde liegenden Daten werden für Abrechnungzwecke und nicht für wissenschaftliche Zwecke geliefert. Dem entspricht, dass der Off-Label-Use regelhaft bei ausschließlich ambulanter Behandlung häufiger war.

Als Kollateralnutzen stehen erstmals auch Informationen zur diagnostischen Verteilung bei In-Label-Use zur Verfügung.

Von den etwa 8.000 seltenen Krankheiten können weniger als 300 in der ICD spezifisch kodiert werden. Die übrigen sind entweder als Inklusiva unspezifischen Kodes subsumiert oder über das alphabetische Verzeichnis solchen unspezifischen Kodes zugeordnet. Um dem näherungsweise abzuhelfen, ergänzt das DIMDI im Rahmen eines vom BMG geförderten Projektes des Nationalen Aktionsplans für Menschen mit Seltenen Erkrankungen (NAMSE) diejenigen seltenen Krankheiten, denen im Orphanet eine Kennummer (Orpha-Kode) zugeordnet ist, in einer öffentlich zugänglichen Testdatei „Alpha-ID-SE“ (DIMIDI 2017). Deren Anwendung ist bisher – im Gegensatz zur ICD-10-GM – optional. Folglich konnte dieses Projekt nicht auf solche Daten zurückgreifen, sondern grundsätzlich nur die spezifisch kodierbaren Krankheiten entdecken, darüber hinaus allenfalls unspezifischen Kodes subsumierte Krankheiten vermuten. Auch der bisherige Entwurf der WHO zur ICD-11 weist nur etwa 1500 endständige Kodes für seltene Krankheiten aus. Die Struktur der ICD-11 erlaubt allerdings, in nationalen Versionen diese Zahl zu erweitern, ohne dabei in die internationale Systematik einzugreifen.

Die Ergebnisse sind nicht nur für Zwecke des Maßnahmenvorschlags 7 des Nationalen Aktionsplans für Menschen mit Seltenen Erkrankungen (NAMSE) geeignet, sondern auch für den Gemeinsamen Bundesausschuss als quantifizierendes (siehe Tabelle) Hilfsmittel bei Entscheidungen über die Beauftragung der Expertengruppen nach § 35c SGB V. Darüber hinaus versetzen sie die Zulassungsbehörde BfArM in die Lage zu prüfen, ob wegen Unangemessenheit der Anwendung in der Praxis regulatorische Maßnahmen geboten sind.

Soll die Rangliste (Tab. 0.0.1 und Tab. 4.1) zu Zwecken einer Priorisierung z.B. von Forschungsbedarfen im Interesse einer Verbesserung der Versorgung der Patientinnen und Patienten herangezogen werden, so wäre bei einigen Wirkstoffen (z.B. Piracetam, Nicergolin) zu würdigen, dass der Off-Label-Use in relevantem Umfang „traditionellen“ Indikationen galt, wobei für die Indikationen sehr wohl erheblicher Forschungsbedarf bestehen mag. Für jeden einzelnen Wirkstoff steht eine Binnenrangliste der mutmaßlich vom Off-Label-Use angezielten Diagnosen zur Verfügung (Kapitel 3.1 bis 3.11). Grundsätzlich wäre möglich, eine die Wirkstoffe übergreifende Rangliste nach Häufigkeit der Diagnosen (ICD-Kodes) zu erstellen. Darauf fußende Priorisierungen würden allerdings letztlich zwischen Krankheiten priorisieren (sog. horizontale Priorisierung), woraus ethische Fragen resultieren würden. Deshalb wurde auf eine derartig Rangliste verzichtet.

Inzwischen könnte kritisiert werden, die Datenbasis – Beobachtungszeitraum sind die Jahre 2010 und 2011 – wäre veraltet. Das Projekt wurde Ende 2014 begonnen mit den damals jüngsten 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 – jedenfalls im Rahmen dieses Projektes - Auswertungen von nur etwa 100 Wirkstoffen. Innerhalb des Projektes die Beobachtungszeiträume zu ändern, wäre im Gesamtkontext aller angestrebten etwa 200 auszuwertenden Wirkstoffe methodisch fragwürdig gewesen, denn zumindest innerhalb der jeweiligen Wirkstoffgruppen sollte Vergleichbarkeit gewährleistet sein. Auch hätte ein Umstieg auf jüngere Berichtsjahre 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 oder neue Indikationen für Off-Label-Use erschließt. Letzteres lässt erwarten, dass sich der Off-Label-Use in den ersten Jahren nach Zulassung eher ausweitet als in späteren Jahren. Für derartige Effekte besteht jedenfalls bei den hier berichteten Wirkstoffen kaum Anhalt. Allerdings wäre zweifellos sinnvoll, die hier postulierte Stabilität des Off-Label-Use empirisch durch Vergleich mit jüngeren Daten zu prüfen.

Die Ergebnisse zu sechs Wirkstoffgruppen wurden in Beiträgen im Journal „Psychopharmakotherapie“ publiziert bzw. befinden sich dort im Druck bzw. wurden dort zur Publikation eingereicht bzw. zur Einreichung vorbereitet. Diese Publikationen geben über diesen Abschlussbericht hinaus erstmals auch Informationen zu den mittleren Behandlungsdauern und zu Komorbiditäten und liefern damit auch Beiträge zur Versorgungsqualität und zur Pharmakovigilanz.

2. Einführung

2.1 Hintergrund

Im März 2002 hat das Bundessozialgericht (BSG) geurteilt (Az.: B 1 KR 37/00 R), ein Fertigarzneimittel dürfe auch dann, wenn es zum Verkehr zugelassen ist, grundsätzlich nicht zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) in einem Anwendungsgebiet verordnet werden, auf das sich die Zulassung nicht erstreckt ("Off-Label-Use"). Außerhalb der durch die Zulassung festgelegten Anwendungsgebiete fehle die Verkehrsfähigkeit. Dennoch enthalte das Arzneimittelrecht kein generelles Anwendungsverbot. Deshalb dürfe die Ärztin oder der Arzt auf eigene Verantwortung auch außerhalb der zugelassenen Indikation verordnen, aber grundsätzlich ohne Leistungspflicht der gesetzlichen Krankenkasse.

Jedoch sah auch das Bundessozialgericht, dass grundsätzlich die Verordnung auch außerhalb zugelassener Indikationen möglich sein muß: "Andererseits besteht im medizinischen Alltag offenkundig ein dringendes Bedürfnis nach einem zulassungsüberschreitenden Einsatz von Arzneimitteln, was zeigt, dass das geltende Arzneimittelrecht seiner Aufgabenstellung teilweise nicht gerecht wird. Für den pharmazeutischen Hersteller besteht trotz Hinweisen auf einen therapeutischen Nutzen seines Arzneimittels außerhalb der bisherigen Indikation womöglich kein wirtschaftlicher Anreiz, eine Erweiterung der Zulassung zu beantragen. Es bleibt dann der einzelnen Ärztin bzw. dem einzelnen Arzt überlassen, das Medikament - oftmals ohne ausreichende pharmakologische Kenntnisse - in eigener Verantwortung und mit dem Risiko der Haftung für daraus entstehende Gesundheitsschäden außerhalb der Zulassung anzuwenden. Findet der Off-Label-Gebrauch in der Praxis Verbreitung, erübrigt sich ein Zulassungsantrag des Herstellers." Das Bundessozialgericht verwies auf das besondere Haftungsrisiko der Ärztin bzw. des Arztes bei Verordnung außerhalb zugelassener Indikation.

Das Bundessozialgericht würdigte die Unverzichtbarkeit des Off-Label-Use im Einzelfall: "Die aufgezeigten Defizite des Arzneimittelrechts dürfen nicht dazu führen, dass den Versicherten unverzichtbare und erwiesenermaßen wirksame Therapien vorenthalten bleiben. Solange gesetzliche Regelungen fehlen, die eine Zulassung für weitere Anwendungsgebiete erleichtern und gegebenenfalls einen kontrollierten Off-Label-Gebrauch ermöglichen, kann die Leistungspflicht der Krankenkasse für eine Arzneitherapie außerhalb der zugelassenen Anwendungsgebiete deshalb nicht von vornherein verneint werden. Sie kommt jedoch aus den dargestellten Gründen nur ausnahmsweise unter engen Voraussetzungen in Betracht.

Nachstehende Bedingungen müssen gleichzeitig erfüllt sein:

1. Es handelt sich um eine schwerwiegende (lebensbedrohliche oder die Lebensqualität auf Dauer nachhaltig beeinträchtigende) Erkrankung, bei der
2. keine andere Therapie verfügbar ist und
3. auf Grund der Datenlage die begründete Aussicht besteht, dass mit dem betreffenden Präparat ein Behandlungserfolg (kurativ oder palliativ) zu erzielen ist.

Das Letztere bedeutet: Es müssen Forschungsergebnisse vorliegen, die erwarten lassen, dass das Arzneimittel für die betreffende Indikation zugelassen werden kann.

Davon kann ausgegangen werden, wenn entweder

- die Erweiterung der Zulassung bereits beantragt ist und die Ergebnisse einer kontrollierten klinischen Prüfung der Phase III (gegenüber Standard oder Placebo) veröffentlicht sind und eine klinisch relevante Wirksamkeit respektive einen klinisch relevanten Nutzen bei vertretbaren Risiken belegen

oder

- außerhalb eines Zulassungsverfahrens gewonnene Erkenntnisse veröffentlicht sind, die über Qualität und Wirksamkeit des Arzneimittels in dem neuen Anwendungsgebiet zuverlässige, wissenschaftlich nachprüfbare Aussagen zulassen und auf Grund deren in den einschlägigen Fachkreisen Konsens über einen voraussichtlichen Nutzen in dem vorgenannten Sinne besteht."

Das Bundesministerium für Gesundheit (BMG) hat gemäß § 35c Absatz 1 SGB V Expertengruppen beim BfArM eingesetzt, die „Bewertungen zum Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis über die Anwendung von zugelassenen Arzneimitteln für Indikationen und Indikationsbereiche, für die sie nach dem Arzneimittelgesetz nicht zugelassen sind, abzugeben haben". Die Expertengruppen werden auf Basis konkreter Einzelaufträge des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) oder des BMG tätig. Das BMG hat bisher von dieser Möglichkeit keinen Gebrauch gemacht. Voraussetzung, damit der G-BA einen Auftrag erteilen kann, ist grundsätzlich, dass eine der drei Parteien des G-BA (GKV-Spitzenverband, Deutsche Krankenhausgesellschaft, Kassenärztliche Bundesvereinigung) oder die Patientenvertreter im G-BA einen entsprechenden Antrag stellen, der im G-BA eine Mehrheit findet. Grundsätzlich kann auch die G-BA Geschäftsstelle einen entsprechenden Antrag einbringen.

Indem die Aufträge des G-BA an die Expertengruppen also einen Antrag voraussetzen, richtet sich die Auswahl der Aufträge nach dem billigen Ermessen der Antragsteller. Die Auswahl folgt also nicht einem systematischen Algorithmus mit objektiven Priorisierungskriterien. Dem – inzwischen durch Gesetzesänderung aufgehobenen - Aufruf des Arzneimittel-Bestandsmarktes für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V hatte der G-BA in seiner Verfahrensordnung einen derartigen Algorithmus zugrunde gelegt, in dem u.a. die Häufigkeit der Verordnung ein Priorisierungskriterium darstellte.

Die Ärztin bzw. der Arzt steht im Haftungsrisiko, wenn eine wirksame Behandlung unterlassen wird, weil die Zulassung für die besondere Indikation (noch) nicht erteilt ist. Im sog. Aciclovir-Urteil (OLG Köln, 30.05.1990, Az. 27 U 169/89) erfolgte eine Verurteilung, weil Aciclovir einem zweijährigen Kind bei Herpes-Encephalitis nicht verordnet worden war. Das Bundesverfassungsgericht (sog. Nikolausurteil, 06.12.2005, Az. 1 BvR 347/98) stellte sinngemäß fest, indem der Staat mit dem System der gesetzlichen Krankenversicherung Verantwortung für Leben und körperliche Unversehrtheit der Versicherten übernehme, gehöre die Vorsorge in Fällen einer lebensbedrohlichen oder regelmäßig tödlichen Erkrankung zum Kernbereich der Leistungspflicht und der von Art. 2 Abs. 2 Satz 1 GG geforderten Mindestversorgung. Deshalb bestehe Leistungspflicht, wenn bei gewissenhafter fachlicher Einschätzung der Ärztin bzw. des Arztes für seine Behandlung ernsthafte Hinweise auf einen nicht ganz entfernt liegenden Erfolg der Heilung oder auch nur auf eine spürbare positive Einwirkung auf den Krankheitsverlauf im konkreten Einzelfall bestehen.

Diese rechtliche Interpretation ist auch auf Off-Label-Use anwendbar. Das Urteil des Bundesverfassungsgerichts hat das Bundessozialgericht (Urteil vom 04.04.2006, B 1 KR 7/05 R) veranlasst, die Hürde der dritten Voraussetzung – wissenschaftlich begründete Aussicht, dass mit dem betreffenden Präparat ein Behandlungserfolg erzielt werden kann - insofern zu senken, als bei einer lebensbedrohlichen Krankheit eine „nicht ganz fernliegende Aussicht auf Heilung oder wenigstens auf eine spürbare positive Einwirkung auf den Krankheitsverlauf bieten" muss, um Leistungspflicht zu begründen. Gemäß der sog. Visudyne-Entscheidung des Bundessozialgerichts (19.10.2004, B 1 KR 27/02 R) muss für eine Leistungspflicht „bei extrem seltenen Erkrankungen, für die wissenschaftliche Studien schon mangels ausreichender Fallzahlen ausschieden", bei unaufschiebbaren Behandlungen ausreichen, dass die Behandlung nicht dem Arzneimittelrecht widerspreche, das Mittel für andere Indikationen bereits in gewisser Weise erforscht sei, die Methode nicht auf Widerspruch gestoßen und ohne Nebenwirkungen geblieben sei, sowie schließlich, dass keine Behandlungsalternativen bestünden.

Da unverändert die Mehrzahl zugelassener Arzneimittel nicht systematisch bei Kindern und Jugendlichen geprüft wurde und damit für diese Altersgruppen nicht zugelassen ist, werden Kinder und Jugendliche besonders häufig Off-Label behandelt.

Frauen werden Arzneimittel häufiger (etwa 20% mehr definierte Tagesdosen) verordnet als Männern, wie u.a. der jährliche Arzneiverordnungsreport berichtet. Zugrunde liegen nicht nur geschlechtsspezifische Indikationen (z.B. Sexualhormone, Osteoporosemittel), sondern auch ein Mehrverbrauch von Psychopharmaka und Schmerzmitteln. Über Unterschiede der Häufigkeit der Arzneiverordnung außerhalb des zugelassenen Anwendungsgebietes zwischen den Geschlechtern ist nichts bekannt.

Es erscheint plausibel anzunehmen, dass Off-Label-Use desto wahrscheinlicher ist, je seltener eine Krankheit ist. Entsprechend enthält der am 28.08.2013 von der Bundesregierung akzeptierte Nationale Aktionsplan für Menschen mit Seltenen Erkrankungen des Nationales Aktionsbündnisses für Menschen mit Seltenen Erkrankungen (NAMSE) unter anderen einen

„Maßnahmenvorschlag 7:

a) Studie zur Erfassung des Umfangs des Off-Label-Use bei Seltenen Krankheiten anhand der Daten nach § 303a ff SGB V i.V.m. der Datentransparenzverordnung des BMG vom 10.09.2012 durch eine der berechtigten Institutionen nach § 303e Absatz 1.
b) Ranking der Seltenen Krankheiten nach der Versorgungsrelevanz des Off-Label-Use anhand der Daten nach § 303a ff SGB V i.V.m. der Datentransparenzverordnung des BMG vom 10.09.2012 durch geeignete Forschungseinrichtung(en).
c) Bewertung der Ergebnisse nach Kapitel 4 der Verfahrensordnung des G-BA und ggf. Beauftragung der Expertengruppen durch den G-BA nach § 35c Abs. 1 SGB V zur Bewertung des Standes der wissenschaftlichen Erkenntnisse. Nach Bedarf sollen zusätzliche Expertengruppen nach § 35c Abs.1 SGB V eingerichtet werden.
d) Etablierung einer Infrastruktur für klinische Prüfungen mit zugelassenen Humanarzneimitteln, die durch auf Seltene Erkrankungen spezialisierte klinische Studienzentren insbesondere für Off-Label- Anwendungen erfolgen könnte,“

der zur kurz- und langfristigen Umsetzung empfohlen wird.

2.2 Methodische Grundlagen

Grundlage bilden die Daten nach § 303a ff SGB V. Dabei handelt es sich um die Abrechnungsdaten der gesetzlichen Krankenkassen. Gemäß § 303b SGB V handelt es sich um die Daten, die das Bundesversicherungsamt der Kalkulation des morbiditätsorientierten Risikostrukturausgleiches zugrunde zu legen hat. Das Bundesversicherungsamt hat diese Daten an die Datenaufbereitungsstelle nach § 303e SGB V zu übermitteln, die gemäß § 2 Datentransparenzverordnung beim Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) angesiedelt ist.

Diese Daten enthalten u.a. Angaben zu Geschlecht und Alter, Diagnosedaten in Form der Kodes der amtlichen Klassifikation der Krankheiten ICD-10-GM und Arzneimittelkennzeichen (die Pharmazentralnummer PZN), wobei über Pseudonymisierung grundsätzlich auch ein Versichertenbezug über längere Zeiträume hergestellt werden kann. Einen regionalen Bezug zum Beispiel anhand von Postleitzahlen herzustellen, erlauben die Daten – leider – bisher nicht.

Die Pharmazentralnummer (PZN) ist ein in Deutschland bundeseinheitlicher Identifikationsschlüssel für Arzneimittel (sowie Hilfsmittel und andere Apothekenprodukte), mit dem die Arzneimittel nach Bezeichnung, Darreichungsform, Wirkstoffstärke und Packungsgröße eindeutig kennzeichnet sind. Die PZN dient u.a. der Abrechnung der Apotheken mit den

Krankenkassen. Der PZN ist der Wirkstoffname des Fertigarzeimittels nicht unmittelbar zu entnehmen.

Während die Daten nach § 303a ff SGB V die Diagnosen aus vertragsärztlicher und stationärer Behandlung enthalten, stammen die Informationen über die Arzneimitteltherapie grundsätzlich nur der vertragsärztlichen Versorgung. Stationäre Einrichtungen haben Informationen über die Arzneimitteltherapie für Abrechnungszwecke (§ 301 SGB V) nur dann zu liefern, wenn dem Arzneimittel ein sog. Zusatzentgelt zugeordnet ist. Die Arzneimittel sind hier nicht als PZN kodiert, sondern mit dem OPS-Kode des amtlichen Operationen- und Prozedurenschlüssels (OPS), dem Kode des Zusatzentgeltes und dem dazu gehörigen Entgeltschlüssel.

Die arzneimittelrechtliche Zulassung gilt dem Fertigarzneimittel, kann sich also zwischen Fertigarzneimitteln mit identischem Wirkstoff unterscheiden. Die arzneimittelrechtliche Zulassung erstreckt sich nicht nur auf die medizinische Indikation - die Diagnose, sondern auch auf Kontraindikationen, Darreichungsform, Applikationsweg (oral, inhalativ, subkutan, intravenös, etc.), Dosis und Behandlungsdauer sowie Alter und Geschlecht des Patienten. Soweit das Anwendungsgebiet auf Diagnosen Bezug nimmt, so sind diese als Freitext formuliert, dem keine ICD-Kodes zugeordnet sind. Darüber hinaus kann die arzneimittelrechtliche Beschreibung des Anwendungsgebietes Klarstellungen enthalten, mit denen Anwendungseinschränkungen, zum Beispiel das vorherige Versagen einer anderen Therapie, festgelegt werden. Die Zulassung kann nur erfolgen für Konstellationen dieser Parameter, bei denen Wirksamkeit und Unbedenklichkeit des Arzneimittels, d.h. eine vertretbare Nutzen-Risiko-Relation, in methodisch dem Stand der Wissenschaft entsprechenden Studien bewiesen wurden. Die Konstellationen müssen also in den klinischen Studien untersucht worden sein.

Der Arzneimittelmarkt bietet in Deutschland (08/2013) 45 552 zugelassene, rezeptpflichtige Fertigarzneimittel, wobei unterschiedliche Packungsgrößen und Darreichungsformen jeweils einzeln gezählt werden. Für die Frage des Off-Label-Use im Sinne von § 35c SGB V, also der Qualität der Versorgung der Bevölkerung, interessieren nicht die zugelassenen Anwendungsgebiete der einzelnen Fertigarzneimittel, sondern diejenigen der Wirkstoffe (also sinngemäß das Arzneimittel mit dem breitesten zugelassenen Anwendungsgebiet). Das sind etwa 5.000 Wirkstoffe. Ungefähr 90% der ärztlichen Verordnungen entfallen auf etwa 2.000 Arzneimittel.

Um in den Daten nach § 303a ff SGB V Analysen des Off-Label-Use nach Art und Häufigkeit durchführen zu können, müssen die als Freitext formulierten Anwendungsgebiete der Wirkstoffe bezüglich der Diagnosen in ICD-10-Kodes übersetzt werden, die Freitexte müssen also durch ICD-10-Kodes operationalisiert werden.

Die Diagnosen liegen in den Daten nach § 303a ff SGB V verschlüsselt in Form der Kodes der amtlichen ICD-10-GM vor. Da es sich um Abrechnungsdaten handelt, gelten bei ambulanter Behandlung durch Vertragsärzte die Diagnosen dem jeweiligen Abrechnungsquartal. Die Diagnosen können also nicht dem Datum der Verordnung des Arzneimittels zugeordnet werden. Indem die Diagnosen primär Abrechnungszwecken dienen, kann nicht zwingend erwartet werden, dass die Indikation für jedes im Quartal verordnete Arzneimittel tatsächlich übermittelt wird. Sofern das arzneimittelrechtliche Anwendungsgebiet eines Arzneimittels nicht auf eine spezifische Krankheit (oder mehrere) abhebt, sondern auf Symptome (z.B. Schmerz), so dürfte damit zu rechnen sein, dass entsprechende ICD-Kodes z.B. aus Kapitel R der ICD-10-GM nicht regelhaft übermittelt werden. Sofern die arzneimittelrechtliche Beschreibung des Anwendungsgebietes über konkrete diagnostische Entitäten hinausgeht, können die entsprechenden Kriterien nicht kodiert werden, jedenfalls nicht ohne weiteres und nicht nach generalisierbaren Regeln.

Die Zahl sog. seltener Krankheiten (in Europa operationalisiert als Prävalenz geringer als 5 pro 10.000 Einwohner) wird auf bis zu 8.000 geschätzt. Orphanet listet und beschreibt ca. 6.000 bekannte seltene Krankheiten mit Orphacode bzw. Orpha-Kennung. Hiervon sind in der ICD-10

und ICD-10-GM nur etwa 300 mit spezifischen Kodes verschlüsselbar. Viele bekannte seltene Krankheiten können also nicht eindeutig mit endständigen ICD-Kodes verschlüsselt werden. Es ist auch zu erwarten, dass einzelne seltene Krankheiten nicht regelhaft mit identischen unspezifischen Kodes verschlüsselt werden, zumal das alphabetische Verzeichnis zur ICD-10-GM nicht alle seltenen Krankheiten nennt. Diesem Problem widmet sich derzeit ein vom BMG gefördertes Projekt des DIMDI, in dem das alphabetische Verzeichnis entsprechend ergänzt wird, einschließlich der Orphacodes. Die Ergebnisse des Projektes konnten sich aber noch nicht in den Daten nach §§ 303a ff SGB V niederschlagen, zumal der Musterdatensatz „alphaID-SE“ (2018 mit 4148 Einträgen) nur optional anzuwenden ist.

Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) hat unabhängig von den Aufgaben nach § 35c Absatz 1 SGB V eine besondere Verantwortung im Rahmen der Pharmakovigilanz, Erkenntnisse über Art und Häufigkeit von Off-Label-Use zu gewinnen, weil nicht auszuschließen ist, dass die Nutzen-Risiko-Relation bei Off-Label-Use im Gegensatz zum bestimmungsgemäßen Gebrauch nicht vertretbar ist.

Die den Daten nach § 303a ff SGB V zugrunde liegenden Routinedaten der gesetzlichen Krankenkassen wurden bisher noch nie systematischen Analysen zum Off-Label-Use unterzogen. Lediglich in einzelnen Gesundheitsberichten gesetzlicher Krankenkassen erfolgten punktuelle Analysen (z.B. im Gesundheitsreport 2009 der DAK mit Analysen zum Off-Label-Use von Psychostimulanzien und Antidementiva vor dem Hintergrund der Debatte über „Hirndoping“). Das Wissenschaftliche Institut der Ortskrankenkassen (WidO) führt regelmäßig die Arzneiverordnungen zu Lasten aller gesetzlichen Krankenkassen zusammen, um sie für die GKV-Arzneimittel-Schnellinformation (GAmSi) des GKV-Spitzenverbandes bzw. für den jährlichen Arzneiverordnungsreport zu nutzen. Diesen Daten fehlt der Diagnosebezug, so dass dem WidO eine Analyse des Off-Label-Use unmöglich ist. Andere Datenquellen mit angemessenem Datenvolumen existieren nicht.

Indem die Datenaufbereitungsstelle – das Informationssystem Versorgungsdaten (Datentransparenz) des Deutschen Instituts für medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) - mit diesem Projekt erstmals überhaupt Analysen durchführt, kann es keine früheren oder parallelen Projekte ähnlichen Inhalts geben.

Es ist angesichts der zu erwartenden Unschärfen nicht sinnvoll zu versuchen, a priori unter den Arzneistoffen oder unter den Diagnosen eine Auswahl für die Analyse von Off-Label-Use zu treffen. Es wäre auch im Interesse der Fairness gegenüber den Patientinnen und Patienten unmöglich, einzelnen Diagnosen oder einzelnen Arzneistoffen Priorität zuzugestehen. Andererseits erscheint es nicht sinnvoll, für alle verkehrsfähigen Wirkstoffe die als Freitext formulierten Anwendungsgebiete bezüglich der Diagnosen in ICD-10-Kodes zu übersetzen, ohne bereits datenbasierte Vorstellungen über die grundsätzliche Aussagefähigkeit der Daten nach § 303a ff SGB V für die Frage der Art und Häufigkeit von Off-Label-Use zu haben.

Deshalb müssen zunächst Machbarkeitsprüfungen erfolgen. Also gilt es, beispielhaft für ausgewählte Arzneimittelgruppen (gemäß ATC-Klassifikation) zu analysieren, welche Krankheiten (ICD-Kodes) damit behandelt werden und inwieweit die Verordnung der zugelassenen Diagnose entspricht. Die Auswahl der Arzneistoffgruppen kann der – zugestanden letztlich nur subjektiv zu abzuschätzenden – Wahrscheinlichkeit eines Off-Label-Use aufgrund der Pharmakodynamik (Wirkmechanismen der Wirkstoffe) folgen.

2.3 Fragestellungen

Die Daten werden grundsätzlich aus zwei Perspektiven analysiert:

1) Perspektive der seltenen Krankheiten gemäß NAMSE: Identifikation von Off-Label-Use bei spezifischen seltenen Krankheiten, woraus u.a. Forschungsprojekte resultieren können.
2) Perspektive der Auftraggeber der Expertengruppen Off-Label-Use gemäß § 35c SBG V: Die Identifikation von Off-Label-Use in spezifischen Indikationen kann eine Priorisierung der Beauftragung der Expertengruppen nach deren Häufigkeit erlauben.

Ausdrücklich gelten die Analysen nicht der Identifikation medizinisch unplausiblen Off-Label-Use bzw. einer Bewertung der Kodierqualität. Die Kodierqualität und hier insbesondere eine mögliche Unvollständigkeit der Kodierung muss aber bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden.

Daraus ergeben sich folgende Forschungsfragen:

1) Welche Arzneistoffe wurden wie häufig außerhalb des zugelassenen Anwendungsgebietes – eingeschränkt auf die Diagnose gemäß ICD-10-GM und das Alter – in den Jahren 2010 und 2011 (jüngste bei Start des Projektes der Datenaufbereitungsstelle verfügbare Daten) zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung verordnet?
2) In welchen Anwendungsgebieten (operationalisiert als Diagnosen, Diagnosen-Cluster, Alter) erfolgte die Off-Label-Verordnung (nach Häufigkeit)?
3) Welche seltenen Krankheiten (im Sinne des Maßnahmenvorschlages 7 des Nationale Aktionsplans für Menschen mit Seltenen Erkrankungen) lassen sich bei welcher Verordnung außerhalb des zugelassenen Anwendungsgebietes mit welcher Häufigkeit identifizieren?
4) Inwiefern unterscheiden sich die Häufigkeiten der Verordnung außerhalb des zugelassenen Anwendungsgebietes zwischen den Geschlechtern?

Die Beantwortung dieser Fragen erlaubt die Identifikation spezifischer Forschungsbedarfe und Forschungschancen bei seltenen Krankheiten. Sie kann dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) eine systematische, datengetriebene Priorisierung seiner Aufträge an die Off-Label-Gruppen (gemäß § 35c SGB V) erlauben. Sie liefert dem BfArM bisher fehlende Informationen zur Nutzung insbesondere in der Pharmakovigilanz. Sie liefert erstmals Informationen zu etwaigen Unterschieden der Verordnung außerhalb des zugelassenen Anwendungsgebietes zwischen den Geschlechtern.

Ausdrücklich kann es nicht Gegenstand dieser Studie sein, die identifizierten Off-Label-Indikationen wissenschaftlich zu bewerten. Dazu bedürfte es jeweils einer systematischen Literaturrecherche und deren Aus- und Bewertung. Diese wäre – falls der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) oder das Bundesministerium für Gesundheit (BMG) einen entsprechenden Auftrag nach § 35c SGB V erteilt – Aufgabe der Off-Label-Gruppen beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), auf Basis von Gutachten externer Gutachter. Insofern stellen die identifizierten Off-Label-Indikationen letztlich das Ergebnis einer subjektiven, wenn auch begründeten Beurteilung durch die Autoren dar.

3. Ergebnisse

3.0 Ergebnisse mit übergeordneter Relevanz für Methodik und Interpretation

3.0.1 Inzidenter Off-Label-Use (IOLU) als Anreicherungsverfahren

Als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) wurden jene Versicherten gezählt, denen der zu untersuchende Wirkstoff im Beobachtungszeitraum 2010 und 2011 erstmals nach einem Quartal ohne Verordnung dieses Wirkstoffs verordnet worden war. Das Konzept dieses inzidenten Off-Label-Use fußt auf der Vorstellung, dadurch die Wahrscheinlichkeit von unvollständigem Kodieren, auch und insbesondere des Versäumens des Kodierens der den In-Label-Use operationalisierenden Diagnose oder der vom Off-Label-Use ggf. angezielten Indikation, zu mindern. Indem für Mycophenolat die gute Operationalisierbarkeit des Anwendungsgebietes durch ICD-Kodes bestätigt werden konnte (zu Details wird auf das Kapitel über Mycophenolat mofetil verwiesen) und insofern hier geringeres „Fehlerrauschen" zu erwarten war, bot sich das Beispiel Mycophenolat an, den Nutzen dieses Anreicherungsverfahren abzuschätzen.

Die Hypothesen waren zu prüfen, ob die Zahl der zu sichtenden Diagnosen geringer als bei der vollständigen Auswertung aller Versicherten mit apparentem Off-Label-Use (OLU) wäre, ob sich dabei mehr der mutmaßlich vom Verordner angezielten Diagnosen (ICD-Kodes) auf niedrigeren (also hoch-prävalenten) Rangplätzen fänden, ob daraus kein Informationsverlust bezüglich potentieller Off-Label-Indikationen resultierte, der das Ziel des Forschungsprojektes, insbesondere Off-Label-Use im Interesse von Menschen mit seltenen Krankheiten zu identifizieren, kompromittieren könnte, und ob womöglich weitere Off-Label-Indikationen identifiziert werden könnten.

Für Mycophenolat standen die Daten aus zwei Datenbankabfragen zur Verfügung. Der eine Datensatz lieferte Daten aus Gründen des Datenschutzes nur differenziert nach Altersgruppen. Die Gesamtzahl der Versicherten in den drei Gruppen ILU, IOLU und OLU konnte infolge der Datenschutzregelung also nicht eindeutig bestimmt werden, sondern war nur mit Spannweiten (Minima, Maxima) abschätzbar. Folglich waren die Bezugspunkte zur Ermittlung der Häufigkeit einzelner Kodes nicht eindeutig bestimmbar. Erschwerend kam hinzu, dass - aus Gründen des Datenschutzes – die Zahl der Versicherten zu jedem ICD-Kode nur differenziert nach Altersgruppen und Geschlecht zur Verfügung standen, woraus also doppelte Unwägbarkeiten infolge der Datenschutzregelung (für n>0 und n<31 wird n=30 ausgewiesen) resultierten, deren Auswirkungen jeweils durch Kalkulation von Spannweiten abzuschätzen versucht wurde, wobei Pivot-Tabellen zur Datenaggregation (Datenreduktion) generiert wurden. Diesen Nachteilen stand der Vorteil gegenüber, daß alle jemals kodierten ICD-Kodes im Datensatz enthalten waren.

Der zweite Datensatz lieferte zusätzlich Daten für die drei Gruppen (ILU, IOLU, OLU) ohne Differenzierung nach Altersgruppen, also eindeutige Gruppengrößen, bezüglich der Häufigkeiten („Nennungen") der ICD-Kodes aber differenziert nach dem Geschlecht, weshalb auch hier Pivot-Tabellen zur Datenaggregation (Datenreduktion) generiert wurden. Dem Vorteil geringerer Auswirkungen der Datenschutzregelung auf die Quantifizierbarkeit stand der Nachteil gegenüber, dass - aus Gründen des Datenschutzes – ICD-Kodes mit nur einzelnen Nennungen durch DIMDI aus dem Datensatz entfernt worden waren.

Mycophenolat mofetil Datensatz 1:

Während im ersteren Datensatz in der OLU-Gruppe (nach Aggregation mittels Pivot-Tabelle) 8.390 Diagnosen mit 1.751.621 Nennungen (max gemäß Datenschutzregelung) zu sichten waren, waren dies in der IOLU-Gruppe 7.120 Diagnosen mit 1.245.650 Nennungen. Obwohl die IOLU-Gruppe nur 66% des OLU-Kollektivs ausmachte, betrug die Zahl der in der IOLU-Gruppe zu sichtenden Diagnosen also immerhin 85%. Von den 198 ICD-Kodes der OLU-Gruppe aus dem ersteren Datensatz, die mutmaßlich den Off-Label-Use hätten motiviert haben könnten (i.w. seltene

Autoimmunkrankheiten), fanden sich in der IOLU-Gruppe nur 190 Kodes wieder, was einen Sensitivitätsverlust von etwa 4% bedeutete. Außerdem Unterschieden sich die Rangplätze (Abb. 3.0.1.1).

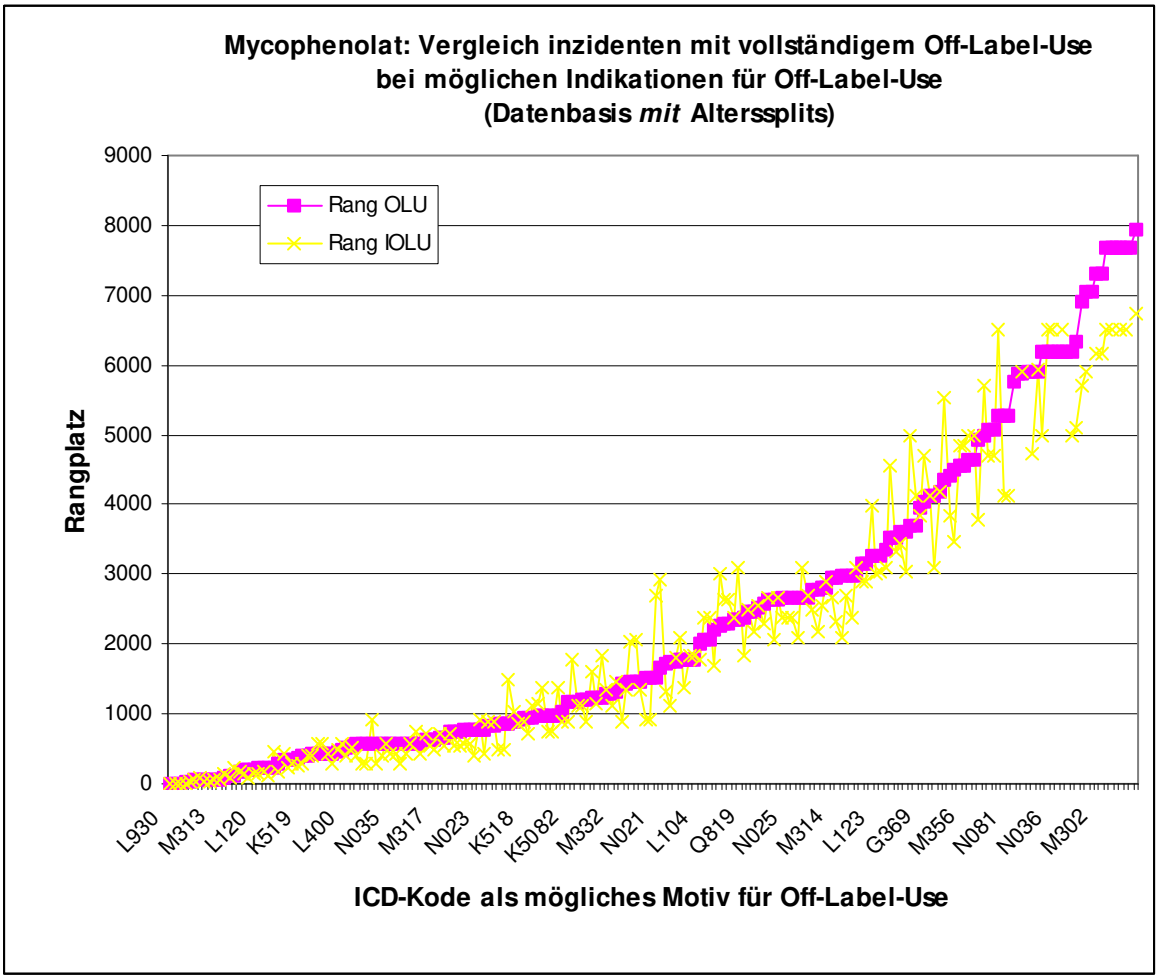


Abbildung 3.0.1.1: Vergleich inzidenten mit vollständigem Off-Label-Use bei möglichen Indikationen für Off-Label-Use am Beispiel von Mycophenolat (Datenbasis *mit* Alterssplits)

Mycophenolat mofetil Datensatz 2:

Während im zweiten Datensatz in der OLU-Gruppe (nach Aggregation) 1.576 Diagnosen mit 347.960 Nennungen (max gemäß Datenschutzregelung) zu sichten waren, waren dies in der IOLU-Gruppe 919 Diagnosen mit 154.560 Nennungen. Obwohl die IOLU-Gruppe 66% des OLU-Kollektivs ausmachte, betrug die Zahl der in der IOLU-Gruppe zu sichtenden Diagnosen also nur 58%. Von den 91 ICD-Kodes der OLU-Gruppe aus dem ersteren Datensatz, die mutmaßlich den Off-Label-Use hätten motiviert haben könnten (i.w. seltene Autoimmunkrankheiten), fanden sich in der IOLU-Gruppe nur 73 Kodes wieder, was einen Sensitivitätsverlust von fast 20% bedeutete. Außerdem unterschieden sich die Rangplätze (Abb. 3.0.1.2).

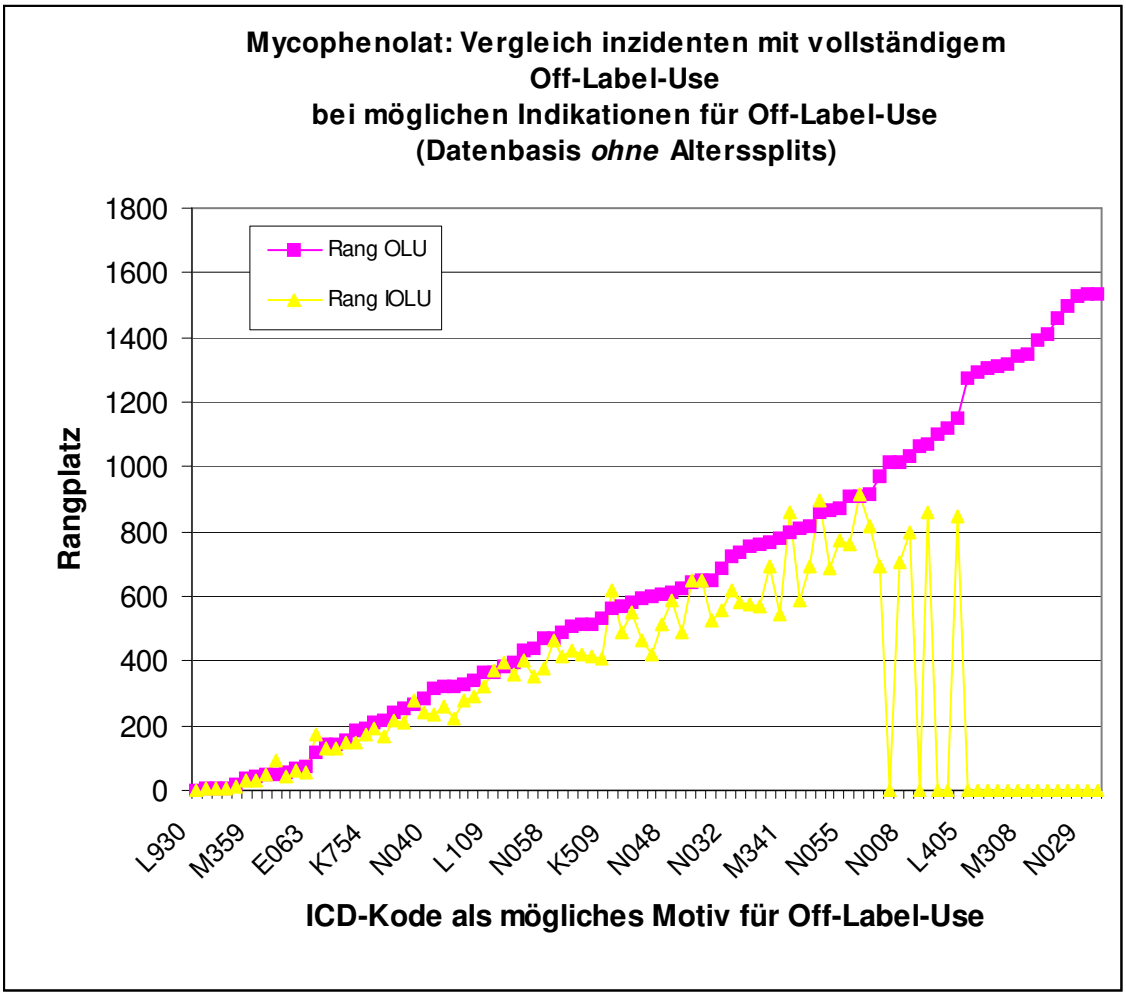


Abbildung 3.0.1.2: Vergleich inzidenten mit vollständigem Off-Label-Use bei möglichen Indikationen für Off-Label-Use am Beispiel von Mycophenolat (Datenbasis *ohne* Alterssplits)

Das Konzept des inzidenten Off-Label-Use (IOLU) bot also jedenfalls am Beispiel Mycophenolat keine Vorteile gegenüber dem vollständigen Off-Label-Use (OLU), wenn man den Vorteil, weniger Kodes sichten zu müssen, zurückstellte. Deshalb wurde in diesem Forschungsprojekt zwar zu jedem Wirkstoff auch der inzidente Off-Label-Use (IOLU) ermittelt und ausgewiesen, die Suche nach Diagnosen (ICD-Kodes), die den Off-Label-Use hätten motiviert haben können, beschränkte sich aber – abgesehen von ausgewählten Wirkstoffen - auf den vollständigen Off-Label-Use (OLU).

3.0.2 Ambulant kodierte versus ambulant und stationär kodierte Diagnosen

Obwohl alle erfassten Verordnungen ambulant erfolgten, gab es Patientinnen und Patienten, für die trotz Verordnung kein ICD-Kode übermittelt wurde (oder auf dem Wege der Übermittlung bis hin zum Bundesversicherungsamt zum Zwecke der Kalkulation der morbiditätsorientierten Risikostrukturausgleichs „verloren ging“). Die hier untersuchten Daten erlaubten nicht, diesen Anteil zu quantifizieren. Die Datenbankabfragen waren aber so konzipiert, dass einerseits nur die ambulant kodierten Diagnosen, andererseits auch die ggf. stationär kodierten Diagnosen ausgewiesen wurden. Bei allen untersuchten Wirkstoffen lag die Quote des Off-Label-Use (OLU) bei Berücksichtigung nur der ambulant kodierten Diagnosen über der Quote des Off-Label-Use (OLU) bei Berücksichtigung der ambulant und stationär kodierten Diagnosen, im Durchschnitt um relativ 13% (SD 12%). Durch Einbezug auch der stationär kodierten Diagnosen war nicht nur

die Quote des Off-Label-Use geringer (Abb. 3.0.2.1), sondern bei etwa 96% war auch die Anzahl der Patientinnen und Patienten höher. Dabei korrelierte die Quote des Off-Label-Use auf Basis ausschließlich ambulant kodierter Diagnosen hoch (r=0,99, p<0,001) mit der Quote des Off-Label-Use auf Basis sowohl ambulant als auch ggf. stationär kodierter Diagnosen (Abb. 3.0.2.1), was angesichts der geringen, aber auf Basis der Datenbankabfragen nicht quantifizierbaren Anteile stationär behandelter Patientinnen und Patienten zu erwarten war. Das Datenbankabfrageskript sah nicht vor, die Zahl der stationär behandelten Patientinnen und Patienten auszuweisen, weil dies nicht im Fokus des Forschungsprojektes stand.

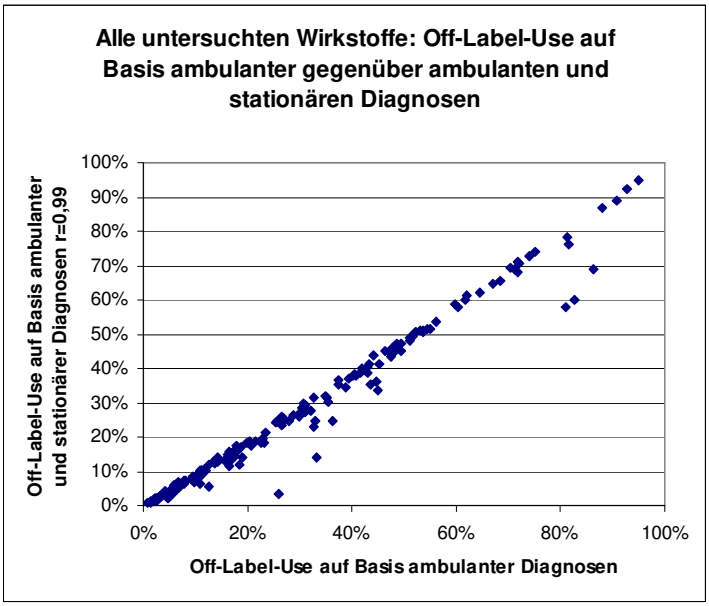


Abbildung 3.0.2.1: Zusammenhang der Quote des Off-Label-Use (Raten des Off-Label-Use vor Rekonstruktionen) auf Basis ambulant und ggf. stationäre kodierter Diagnosen mit der Quote auf Basis ausschließlich ambulant und ggf. stationäre kodierter Diagnosen

Bei allen untersuchten Wirkstoffen lag die Quote des inzidenten Off-Label-Use (IOLU) unter der Quote des vollständigen Off-Label-Use (OLU). Der relative Unterschied zwischen beiden Quoten korrelierte hoch invers (r=-0,86) und signifikant (p<0,001 zweiseitig) mit dem Anteil der Patientinnen und Patienten, für die ambulant kodierte Kodes vorlagen (Abb. 3.0.2.2). Dies kann interpretiert werden als Hinweis, dass zum Zeitpunkt der Initiierung einer Therapie vollständiger kodiert wird als bei einer Dauertherapie, dass also ein Teil der Quote des apparenten Off-Label-Use unvollständigem Kodieren zuzuschreiben sein dürfte.

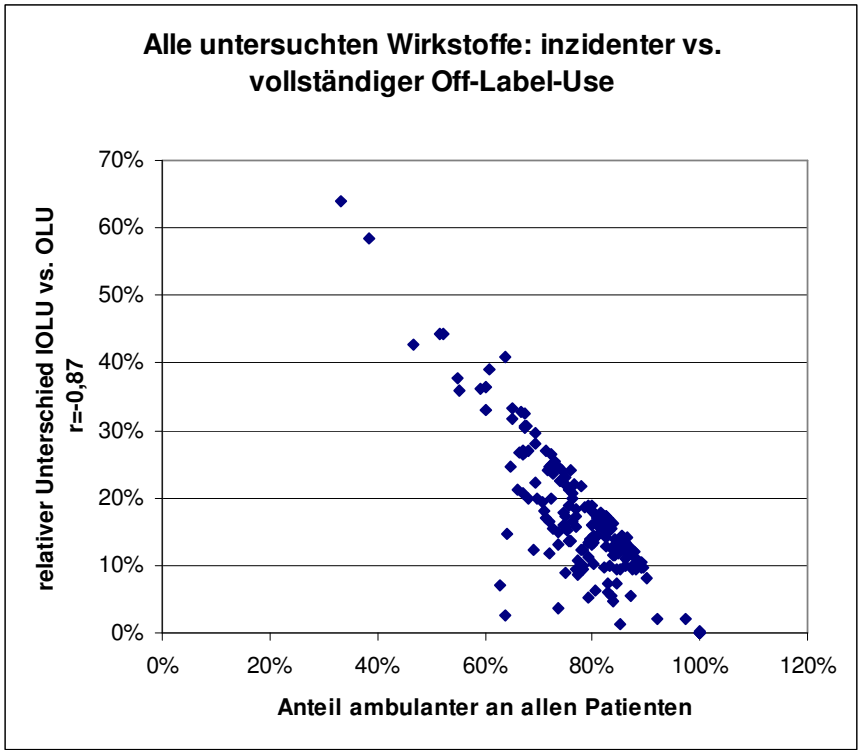


Abbildung 3.0.2.2: Zusammenhang des relativen Unterschiedes zwischen inzidentem und vollständigem Off-Label-Use (Raten des Off-Label-Use vor Rekonstruktionen) und dem Anteil von Patientinnen und Patienten mit ambulant kodiertem ICD-Kode

3.0.3 Datenschutz mittels Alterssplits oder Eliminierung von Einzelfällen

Der Vergleich der Ergebnisse aus den beiden Datensätzen für Mycophenolat gemäß Kapitel 3.0.1 offenbarte, dass Datensatz 2 zwar die besser quantifizierbaren Daten lieferte (geringere Auswirkungen der Datenschutzregelung auf die Quantifizierung) gegenüber Datensatz 1 (Entfernens von Daten zum Zwecke der Gewährleistung des Datenschutzes) jedoch mit einem Verlust von selten kodierter Kodes und damit einem Verlust an Sensitivität für die Identifizierung seltener Krankheiten einher gehen würde (Abb. 3.0.3.1) – was am Beispiel von Mycophenolat etwa einer Halbierung entsprach. Dennoch wurde dem Vorteil der besseren Quantifizierbarkeit der Vorzug gegenüber der Sensitivität gegeben. Die Unsicherheit bezüglich der Häufigkeit der ICD-Kodes belief sich am Beispiel von Mycophenolat auf 86% gegenüber 0,5%.

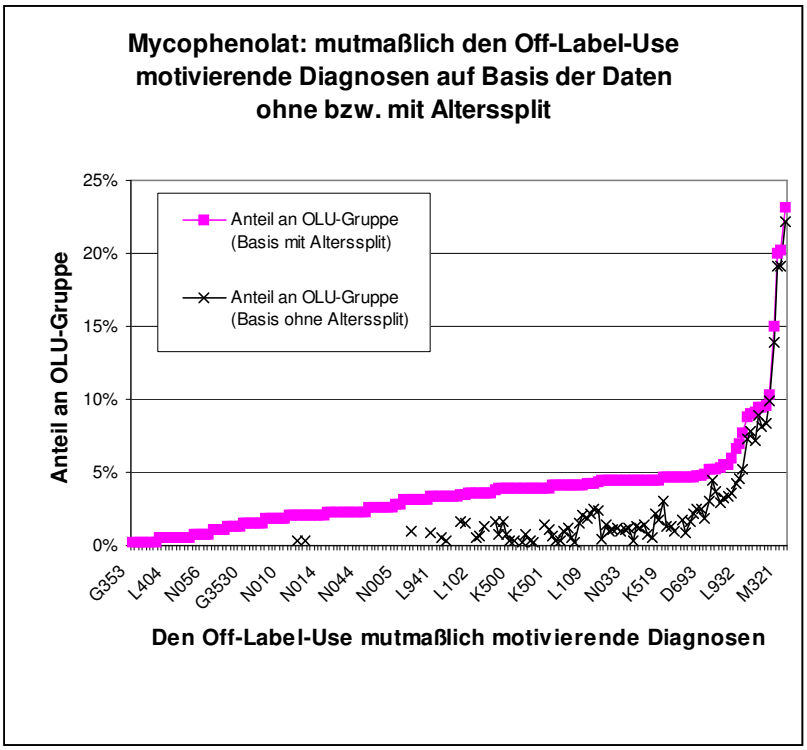


Abbildung 3.0.3.1: Vergleich der Häufigkeitsanteile der Diagnosen (ICD-Kodes), die mutmaßlich den Off-Label-Use hätten motiviert haben können, auf Basis der Daten *mit* Alterssplit und der Daten auf Basis *ohne* Alterssplit am Beispiel von Mycophenolat (Raten des Off-Label-Use vor Rekonstruktionen)

Die maximal mögliche Überschätzung der Häufigkeitsanteile der ICD-Kodes infolge der Datenschutzregelung belief sich über alle Wirkstoffe für die Quoten des Off-Label-Use auf Basis der Daten ohne Alterssplit auf 0% bis etwa 97% (Abb. 3.0.3.2); bei 83% der Wirkstoffe lag sie aber unter 2%. Sie lag insbesondere für die Wirkstoffe hoch, die nur auf Basis der Daten mit Geschlechts- und Altersspilts ausgewertet werden konnten (Dabigatran, ASS, Clopidogrel, Prasugrel, Ticagrelor, Mycophenolat Alternative 1).

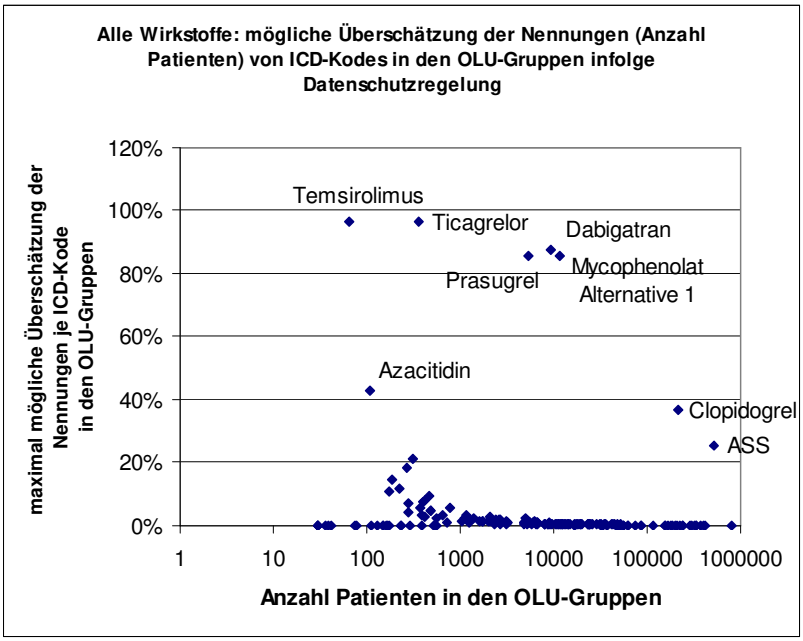


Abbildung 3.0.3.2: Alle Wirkstoffe: mögliche Überschätzung der Nennungen (Anzahl Patientinnen und Patienten) der ICD-Kodes in den OLU-Gruppen infolge Datenschutzregelung (nach doppelter Logarithmierung zwecks Erreichen von Normalverteilungen r=-0,85, p<0,01; Raten des Off-Label-Use vor Rekonstruktionen).

3.0.4 Kindes- und Jugendalter: Auswirkungen der Datenschutzregelung

In der Gruppe der Patientinnen und Patienten jünger als 18 Jahre lag bei 82% der Wirkstoffe die Summe der Häufigkeiten der ICD-Kodes (Häufigkeit der Nennungen) in den OLU-Gruppen trotz möglicher Überschätzungen unter der Anzahl der Patientinnen und Patienten. Bei 67% der Wirkstoffe fanden sich keine quantifizierten Daten zu Häufigkeiten von ICD-Kodes in den OLU-Gruppen, obwohl Patientinnen und Patienten unter 18 Jahren der Wirkstoff verordnet worden war. Im Interesse des Datenschutzes waren also ICD-Kodes nicht in den Datensatz aufgenommen worden. Nach doppelter Logarithmierung (um Normalverteilung herbeizuführen) korrelierten die Häufigkeiten der Nennungen in den OLU-Gruppen (ggf. vor Rekonstruktionen) mit der Zahl der Patientinnen und Patienten jünger als 18 Jahre (r=0,6; p<0,01), was grundsätzlich zu erwarten war (Abb. 3.0.4.1). Nach doppelter Logarithmierung (um Normalverteilung herbeizuführen) korrelierte der Anteil der ICD-Kodes, für die die Nennungen mit n=30 ausgewiesen wurden (gemäß Datenschutzregelung n>0 und n<31 als n=30 präsentiert) in den OLU-Gruppen (ggf. vor Rekonstruktionen) mit der Zahl der Patientinnen und Patienten negativ (r=-0,61; p<0,001) (Abb. 3.0.4.2). Je höher also die Zahl der Patientinnen und Patienten unter 18 Jahren war, desto weniger ICD-Kodes wurden aus Gründen des Datenschutzes aus dem Datensatz ferngehalten.

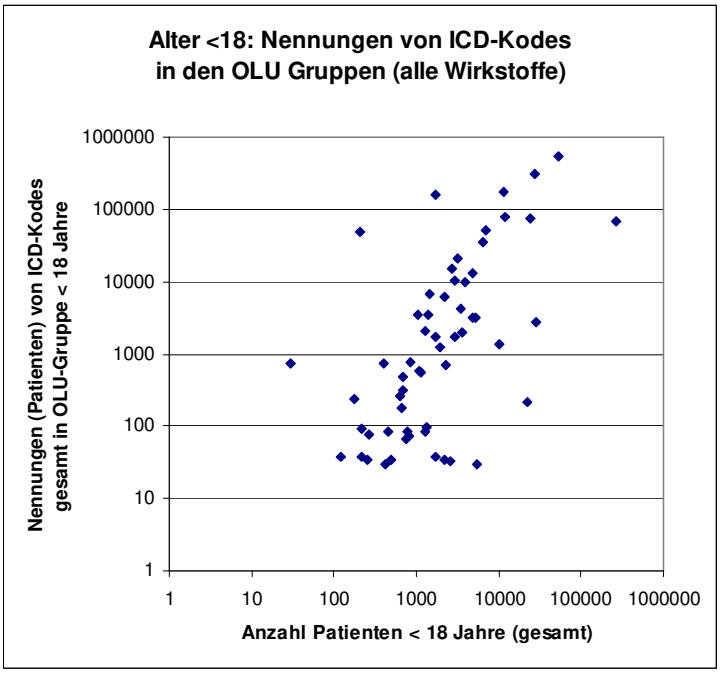


Abbildung 3.0.4.1: Alter unter 18 Jahre: Nennungen von ICD-Kodes in den OLU Gruppen (alle Wirkstoffe) im Verhältnis zur Gesamtzahl der Patientinnen und Patienten (nach doppelter Logarithmierung, um Normalverteilung herbeizuführen: r=0,6; p<0,01)

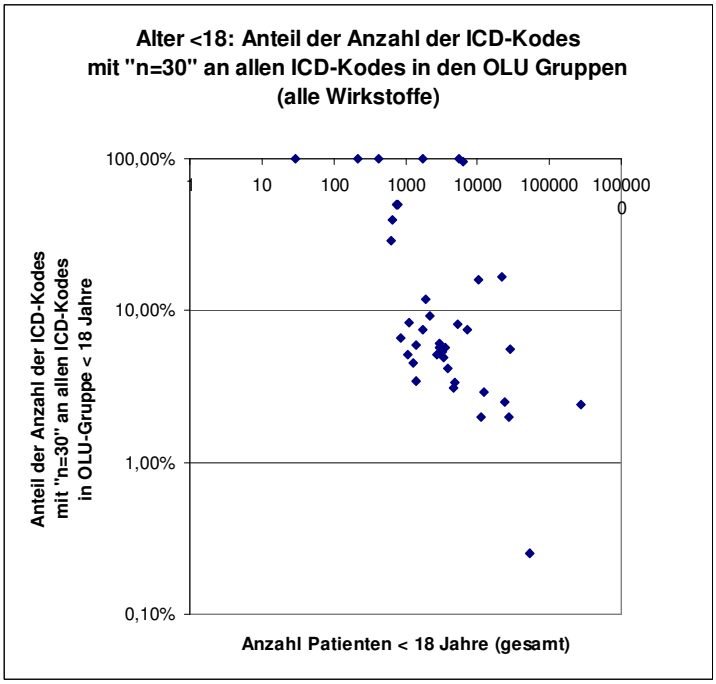


Abbildung 3.0.4.2: Alter unter 18 Jahre: Anteil der Anzahl der ICD-Kodes mit "n=30" an allen ICD-Kodes in den OLU Gruppen (alle Wirkstoffe) im Verhältnis zur Gesamtzahl der Patientinnen und Patienten (nach doppelter Logarithmierung, um Normalverteilung herbeizuführen: r=-0,84; p<0,01)

Angesichts der infolge der Datenschutzregelung begrenzten Daten (und daraus resultierenden Unwägbarkeiten) bzw. überwiegend (67% der Wirkstoffe) fehlenden Daten zur Häufigkeit von

ICD-Kodes (Nennungen) in den Off-Label-Gruppen (OLU) musste sich die Suche nach möglicherweise den Off-Label-Use motivierenden Indikationen bei Patientinnen und Patienten unter 18 Jahren auf ausgewählte Beispiele beschränken.

3.0.5 Anreicherungsverfahren Rangbildung Top 50

Der Projektplan sah vor, dass anonymisierte Rohdaten für die Auswertungen zur Verfügung gestellt würden. Dies wurde im Nachgang als datenschutzrechtlich unvertretbar angesehen. Unter dem Primat eines maximal möglichen Datenschutzes startete das Projekt (dankenswerterweise noch bevor das Informationssystem Versorgungsdaten (Datentransparenz) des DIMDI (Datenaufbereitungsstelle nach § 303d SGB V i.V.m. § 2 Datentransparenzverordnung (DaTraV)) den Pilotbetrieb aufgenommen hatte) mit dem Konzept, ICD-Kodes nicht mit ihren quantifizierten Häufigkeiten zu liefern, sondern jeweils die bis zu 50 häufigsten ICD-Kodes („Top 50“) in Form von Rangplätzen auszuweisen. Um in diesem Konzept die Sensitivität für die Identifikation seltener Krankheiten zu erhöhen, wurden – neben dem Konzept des inzidenten Off-Label-Use – zwei Anreicherungsverfahren eingeführt:

1. In der Gruppe mit Off-Label-Use erfolgte eine Selektion der Versicherten ausschließlich mit Diagnosen, die in der Gruppe mit In-Label-Use nicht vorkamen. Von den Diagnosen dieser Subgruppe wurden die 50 häufigsten Diagnosen im Interesse des Datenschutzes als Rangplätze ausgewiesen.
2. In der Gruppe mit Off-Label-Use erfolgte eine Selektion der Versicherten ausschließlich mit Diagnosen, die dreifach häufiger als in der Gruppe mit In-Label-Use vorkamen. Von den Diagnosen dieser Subgruppe wurden die 50 häufigsten Diagnosen im Interesse des Datenschutzes als Rangplätze ausgewiesen.

Formallogisch konnte allerdings nicht davon ausgegangen werden, ausschließlich die in der Gruppe mit Off-Label-Use (OLU-Gruppe) vorkommende oder dort häufigere Diagnosen kämen als Motiv für einen Off-Label-Use in Frage, denn z.B. eine Komorbidität bei In-Label-Use (ILU-Gruppe) konnte sehr wohl in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use initiiert haben. Diese formallogischen Bedenken wurden zunächst im Interesse eines maximal möglichen Datenschutzes zurückgestellt.

Am Beispiel der beiden für Mycophenolat verfügbaren Datensätze (Datenbasis mit Geschlechts- und Alterssplit bzw. nur mit Split nach Geschlecht) konnten die „Ausbeuten“ der Anreicherungsverfahren bei der Suche Diagnosen (ICD-Kodes), die möglicherweise den Off-Label-Use motiviert haben konnten, verglichen werden. Mit Hilfe der Suche anhand von Rangplätzen wurde maximal ein Drittel der ICD-Kodes, die bei quantifizierender Auswertung (auf Basis der Häufigkeit jedes ICD-Kodes) identifiziert worden waren, wiedergefunden (Tab. 3.0.5.1). Darüber hinaus unterschieden sich die Rangplätze erheblich (Abb. 3.0.5.1), wozu allerdings auch Überschätzungen infolge der Datenschutzregelung beigetragen haben konnten.

Tabelle 3.0.5.1: Vergleich der fünf unterschiedlichen Strategien zur Identifikation von ICD-Kodes, die einen Off-Label-Use hätten motiviert haben können, am Beispiel Mycophenolat. Zugrundegelegt sind die mit Hilfe der quantifizierenden Auswertung identifizierten ICD-Kodes, die mutmaßlich den Off-Label-Use motiviert hatten

	Anzahl ICD-Kodes	wiedergefundener Anteil
Rang aus quantifizierten Häufigkeiten in OLU-Gruppe (Basis mit Alterssplit)	172	100,00%
RANG (Basis mit Alterssplit)	17	9,88%
RANG nur in OLU-Gruppe (Basis mit Alterssplit)	55	31,98%

RANG in OLU-Gruppe 3-fach häufiger (Basis mit Alterssplit)	60	34,88%
RANG (Basis ohne Alterssplit)	7	4,07%
RANG nur in OLU-Gruppe (Basis ohne Alterssplit)	6	3,49%
RANG in OLU-Gruppe 3-fach häufiger (Basis ohne Alterssplit)	29	16,86%

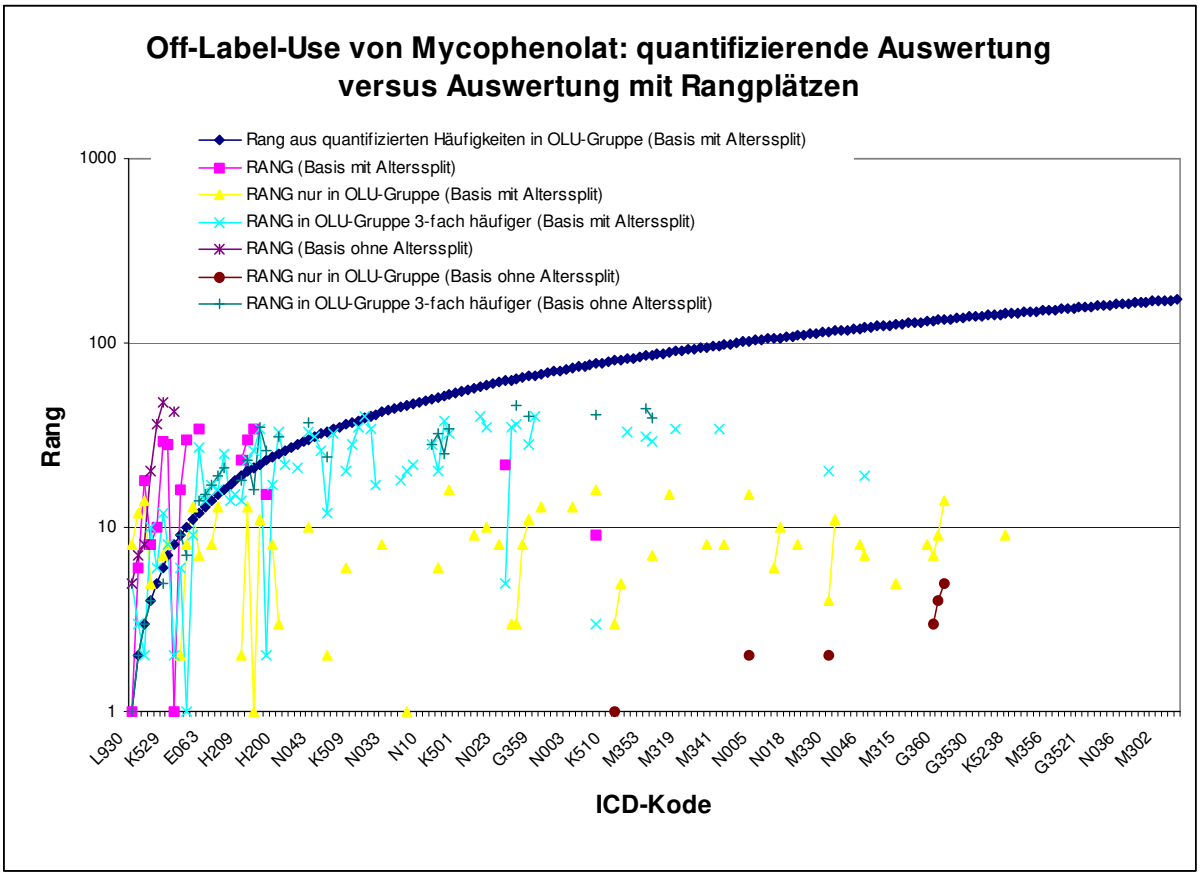


Abbildung 3.0.5.1: Vergleich der fünf unterschiedlichen Strategien zur Identifikation von ICD-Kodes, die einen Off-Label-Use hätten motiviert haben können, am Beispiel Mycophenolat. Zugrundegelegt sind die mit Hilfe der quantifizierenden Auswertung identifizierten ICD-Kodes, die mutmaßlich den Off-Label-Use motiviert hatten (aus illustrativen Gründen logarithmisch päsentiert)

Die Anreicherungsverfahren zeigten am Beispiel von Mycophenolat also keine Vorteile im Erfolg der Identifikation relevanter Indikationen gegenüber der händischen Vollsuche in quantifizierten Daten. Im Gegenteil erwies sich die Sensitivität bezüglich seltener Krankheiten bei der händischen Vollsuche in quantifizierten Daten als am höchsten, mit dem Nachteil möglicher Überschätzungen infolge der Datenschutzregelung. Deshalb wurden für alle anderen Wirkstoffe ausschließlich die quantifizierten Daten herangezogen. Nur wenn infolge der Datenschutzregelung keine ICD-Kodes ausgewiesen worden waren, wurden hilfsweise die Daten der Rangplätze als unquantifizierte Daten herangezogen.

3.0.6 Operationalisierbarkeit der Anwendungsgebiete durch Kodes der ICD10-GM

Der In-Label-Use wurde operationalisiert, indem die Anwendungsgebiete in Kodes der im Beobachtungszeitraum (die Jahre 2010 und 2011) gültigen ICD10-GM übersetzt wurden. Die

Operationalisierung war konservativ zugunsten eines In-Label-Use, indem dieser akzeptiert wurde, wenn im Beobachtungszeitraum auch nur ein einziges Mal einer der operationalisierenden Kodes kodiert worden war. Wenn immer aber keiner dieser Kodes kodiert worden war, so wurde Off-Label-Use angenommen. Dieser konnte unvollständigem Kodieren zuzuschreiben sein, ebenso aber einem gezielten Off-Label-Use. Dies zu unterscheiden, ist letztlich unmöglich. Einziges mögliches Unterscheidungskriterium ist medizinische Plausibilität.

Bei einigen Wirkstoffen sind die Anwendungsgebiete nicht abschließend formuliert, insbesondere wenn Indikationen nur beispielhaft genannt werden. Bei solchen Formulierungen war zwangsläufig nicht abschließend antizipierbar, welche ICD-Kodes einem In-Label-Use entsprechen könnten. Folglich war zu erwarten, dass aus solcher unvollständigen Operationalisierung Korrekturbedarf resultieren würde. Bei einigen Wirkstoffen waren die Anwendungsgebiete unterjährig im Beobachtungszeitraum durch Stufenplanverfahren geändert worden, so dass durch Rekonstruktionen nur Mindest- und Höchstwerte des Off-Label-Use geschätzt werden konnten. Bei einigen Wirkstoffen war die Operationalisierung irrtümlich unvollständig geblieben. Um in solchen Konstellationen Fehleinschätzungen zu korrigieren, waren Rekonstruktionen des Off-Label-Use zugunsten von In-Label-Use durchzuführen.

Bei 25% der Wirkstoffe waren Rekonstruktionen geboten. Für diese Wirkstoffe belief sich der Unterschied zwischen dem Anteil des Off-Label-Use vor und nach Rekonstruktion auf relativ etwa 45% mit breiter Streuung (SD 33%).

Dieser Wert konnte nur eine Näherung darstellen, indem die quantifizierenden Rekonstruktionen nur Näherungen darstellen konnten. Dies einerseits infolge der aus der Datenschutzregelung resultierenden Möglichkeit von Überschätzungen. Andererseits fanden sich in den In-Label-Gruppen (ILU-Gruppen) regelhaft deutlich mehr Nennungen von den In-Label-Use operationalisierenden Kodes als der Gruppengröße entsprach, was nur durch Mehrfachkodierungen im Beobachtungszeitraum, sei es als Komorbiditäten oder infolge zwischen Ärzten und über die Quartale variierender Kodiergewohnheiten wechselnder Kodes, auch unterschiedlicher Kodes zum selben Sachverhalt, erklärbar sein konnte. Dieser in den In-Label-Gruppen beobachtete Effekt war auch für die Gruppen mit Off-Label-Use (OLU-Gruppen) zu berücksichtigen und setzte der Quantifizierung bei Rekonstruktionen Grenzen. Resultierende Unschärfen der Quantifizierung wurden begrenzt, indem nur disjunkte Kodes in die Quantifizierung einbezogen wurden.

Bei drei Wirkstoffen – Acetylsalicylsäure (ASS), Amitriptylin (Antidepressivum) und Vinflunin (Zytostatikum) ergab sich aus den Rekonstruktionen, dass möglicherweise kein Off-Label-Use stattgefunden hatte, dies bei ASS und Amitriptylin am ehesten als Ausdruck sehr umfassend formulierter Anwendungsgebiete.

Bei den Anxiolytika und Hypnotika lag der Off-Label-Use weit überwiegend bei mindestens 50%. Dies erklärte sich am ehesten aus unvollständigem Kodieren, indem die Anwendungsgebiete nicht nosologisch, sondern auf Symptome zielend formuliert sind, die aber nicht durchgehend anhand entsprechender Kodes aus Kapitel R der ICD10-GM kodiert wurden, so dass mutmaßlich nur die den Symptomen zugrundeliegende Krankheit kodiert wurde. Bei Annahme i.W. unvollständigen Kodierens würde postuliert, die ILU- und OLU-Gruppen entsprächen einer gemeinsamen Grundgesamtheit. Dafür sprach, dass die Häufigkeiten einiger zufällig ausgewählter Kodes zwischen beiden Gruppen hoch und signifikant korrellierten (Abb. 3.0.6.1). Bei den Zytostatika waren diese Korrelationen durchschnittlich geringer (0,004 bis 0,96). Jedenfalls formal handelte es sich auch bei unvollständigem Kodieren um Off-Label-Use.

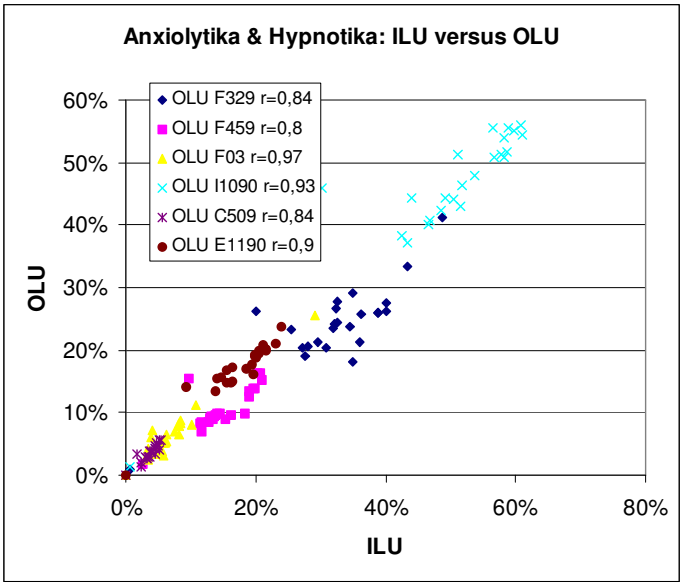


Abbildung 3.0.6.1: Verordnung der Anxiolytika und Hypnotika: Zusammenhang zwischen den Häufigkeiten der Diagnosen in den Gruppen mit In-Label-Use (ILU) und apparentem Off-Label-Use (OLU) am Beispiel der Kodes C509 (Bösartige Neubildung: Brustdrüse, nicht näher bezeichnet), E1190 (Nicht primär insulinabhängiger Diabetes mellitus [Typ-2-Diabetes]: Ohne Komplikationen: Nicht als entgleist bezeichnet), F32.9 (Depressive Episode, nicht näher bezeichnet), F45.9 (Somatoforme Störung, nicht näher bezeichnet), F03 (Nicht näher bezeichnete Demenz) und I10.90 (Essentielle Hypertonie, nicht näher bezeichnet: Ohne Angabe einer hypertensiven Krise)

Auch die Anwendungsgebiete einiger schwach-potenter Neuroleptika sind nicht nosologisch, sondern auf Symptome zielend formuliert. Entsprechend erklärte sich auch hier die große Häufigkeit des Off-Label-Use am ehesten als Folge unvollständigen Kodierens. Damit vereinbar korrellierten auch hier die Häufigkeiten einiger zufällig ausgewählter Kodes zwischen beiden Gruppen hoch und überwiegend (4 von 6) signifikant (Abb. 3.0.6.2), obwohl es sich nur um 6 Wirkstoffe handelte.

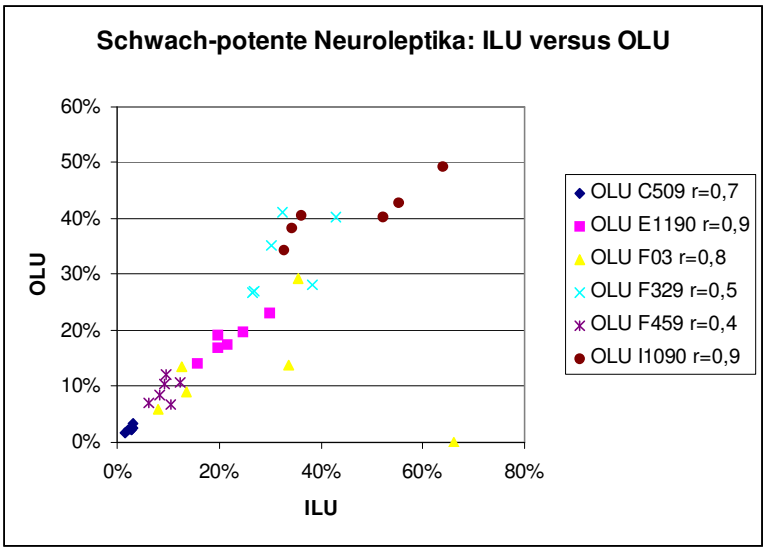


Abbildung 3.0.6.2: Verordnung der 6 schwach-potenten Neuroleptika: Zusammenhang zwischen den Häufigkeiten der Diagnosen in den Gruppen mit In-Label-Use (ILU) und apparentem Off-Label-Use (OLU) am Beispiel der Kodes C509 (Bösartige Neubildung: Brustdrüse, nicht näher bezeichnet), E1190 (Nicht primär insulinabhängiger Diabetes mellitus [Typ-2-Diabetes]: Ohne Komplikationen: Nicht als entgleist bezeichnet), F32.9 (Depressive Episode, nicht näher bezeichnet), F45.9 (Somatoforme Störung, nicht näher bezeichnet), F03 (Nicht näher bezeichnete Demenz) und I10.90 (Essentielle Hypertonie, nicht näher bezeichnet: Ohne Angabe einer hypertensiven Krise)

3.1 bis 3.11 Ergebnisse zu den einzelnen Wirkstoffen

Die detaillierten Berichte zu den einzelnen Wirkstoffen der genannten Wirkstoffgruppen finden sich in den etwa 1930 Seiten umfassenden Anlagen. Sie sind gegliedert nach:

x.x.x.1 Anwendungsgebiete

Operationalisierung der Anwendungsgebiete

Kritik der Operationalisierung

x.x.x.2. Ergebnisse

x.x.x.2.1 Übersicht: Verordnungen nach Altersgruppen

x.x.x.2.2 Übersicht: Verordnungen nach Geschlecht und Altersgruppen

x.x.x.2.3 Analyse der Diagnosen in der In-Label-Gruppe

x.x.x.2.4 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen

x.x.x.2.5 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen nach Geschlecht

x.x.x.2.6 Analyse der Diagnosen in der Off-Label-Gruppe

x.x.x.3 Bewertung

x.x.x.3.1 OLU-Relevanz aus Perspektive seltener Krankheiten

x.x.x.3.2 OLU-Relevanz aus quantitativer Perspektive

Die Kapitel enthalten Tabellen, in denen die Häufigkeiten der ICD-Kodes detailliert präsentiert werden.

3.1 Thrombozytenaggregationshemmer
3.2 Antikoagulanzien
3.3 Antineoplastische Substanzen – Zytostatika
3.4 Immunstimulanzien
3.5 Immunsuppressiva
3.6 Antiepileptika – Antikonvulsiva
3.7 Neuroleptika (Antipsychotika) und Lithium
3.8 Anxiolytika und Hypnotika
3.9 Antidepressiva
3.10 Psychostimulanzien
3.11 Antidementiva – Nootropika

4. Rangbildung

Dieses Projekt sollte gemäß Maßnahmenvorschlag 7 des NAMSE ausdrücklich die Ergebnisse in Rangreihen bringen, um Transparenz über möglicherweise bestehende besondere Versorgungsbedarfe im Zusammenhang mit Off-Label-Use – auch im Sinne § 35c SGB V – herbeizuführen. Die Ergebnisse liefern relative Häufigkeiten und die absolute Anzahl der in der Beobachtungsperiode vom Off-Label-Use betroffenen Versicherten. Die Anzahl der betroffenen Versicherten entspricht offensichtlich einem Bedarf, mit dem sich die Relevanz der Wirkstoffe in eine Rangreihe bringen lässt.

Unter den 50 führenden Wirkstoffen fanden sich 39 Psychopharmaka (hier Antidepressiva, Neuroleptika, Anxiolytika, Hypnotika), 3 Antidementiva, 6 Antikonvulsiva (Antiepileptika) und ein Immunsuppressivum (Methotrexat). Bei den Anxiolytika und Hypnotika erklärte sich dies am ehesten als Folge unvollständigen Kodierens, indem die Anwendungsgebiete nicht nosologisch, sondern auf Symptome zielend formuliert sind, die aber nicht durchgehend anhand entsprechender Kodes aus Kapitel R der ICD-10-GM kodiert worden waren. Entsprechendes gilt für einige schwach-potente Neuroleptika.

Unter den 3 Antidementiva fand sich Piracetam. Dessen Off-Label-Use erklärte sich im Wesentlichen aus Indikationen, die traditionell mit „Durchblutungsstörungen“ in Zusammenhang gebracht wurden, wie zum Beispiel Hörsturz und Tinnitus. Bei diesen Indikationen besteht ein hoher „unmet medical need“ (der mit Piracetam allerdings nur fraglich bedient werden kann). Der Off-Label-Use von Memantin und Donepezil galt insbesondere vaskulären Demenzen, für die ein hoher „unmet medical need“ besteht, indem kein zugelassenes Arzneimittel existiert.

Unter den Antikonvulsiva imponierte für Valproinsäure der Off-Label-Use insbesondere bei wahnhaften Störungen, Schizophrenien, schizoaffektiven Störungen und Depressionen. Bei Clonazepam imponierte insbesondere der essentielle Tremor, bei Carbamazepin und Pregabalin mit Rückenschmerz assoziierte Krankheiten, bei Gabapentin chronische Schmerzsyndrome auch bei multipler Sklerose, bei Lamotrigin unipolare Depressionen.

Psychopharmaka werden – aus guten Gründen – für spezifische diagnostische Entitäten zugelassen, diese Entitäten stellen aber „nur“ historisch gewachsene Konstrukte ohne objektive, externe Validierungskriterien dar. Infolge dessen wird in der Praxis die Psychopharmakotherapie durch Syndrome und Symptome indiziert, also unabhängig von der in der ICD niedergelegten und hypothetisch nosologischen Klassifikation. Dies führt – in besagter Praxis – auch dazu, daß die Ärztin oder der Arzt pflichtgemäß den zum verordneten Arzneimittel passenden ICD-Kode kodieren mag, auch wenn er „zweifelt“, ob dieser Kode tatsächlich zum Patienten „passt“. Das lässt sich nicht quantifizieren, spiegelte sich aber indirekt in der Dominanz unspezifischer Kodes wider. Indem also die Beurteilung des Off-Label-Use durch die Unschärfen der Klassifikation psychischer Krankheiten eingeschränkt wird (dies nicht formal, sondern epikritisch), musste offen bleiben, in welchem Umfang dem zum Teil ausgeprägten Off-Label-Use von Psychopharmaka jeweils Versorgungsbedarf zugrunde lag.

Soll eine Rangliste einer Priorisierung z.B. von Forschungsbedarfen im Interesse einer Verbesserung der Versorgung der Patientinnen und Patienten dienen, so kann der Einbezug der Psychopharmaka in die Rangliste zu Verzerrungen führen. Klammerte man angesichts der für die Psychopharmakotherapie typischen Unschärfen diese Psychopharmaka aus, so verblieben 101 Wirkstoffe, für die sich der Off-Label-Use auf etwa 20 (Azacitidin) bis etwa 250.000 (Pregabalin) im zweijährigen Beobachtungszeitraum belief (Tab. 4.1).

Tabelle 4.1: Synopse der nach Ausschluss der Psychopharmaka (hier Antidepressiva, Neuroleptika, Anxiolytika, Hypnotika) und der 3 Wirkstoffe mutmaßlich ohne Off-Label-Use (ASS, Amitriptylin, Vinflunin) verbleibenden 101 Wirkstoffe als Rangliste nach Anzahl der off-label behandelten Patientinnen und Patienten

Wirkstoff	total min	OLU nach Rekon-struktion	OLU n=	Wirkstoff	total min	OLU nach Rekon-struktion	OLU n=
Pregabalin	730293	34,9%	254633	Capecitabin	28380	6,0%	1703
Gabapentin	593412	30,9%	183549	Hydroxycarbamid	22070	6,0%	1334
Carbamazepin	368504	31,4%	115541	Docetaxel	47437	2,6%	1257
Piracetam	131046	62,0%	81249	Ethosuximid	6838	17,9%	1224
Valproat	286745	19,6%	56229	Etoposid	7415	15,7%	1166
Memantin	151954	34,6%	52572	Peginterferon alfa-2a	14515	7,8%	1131
Methotrexat	412776	10,2%	42308	Anagrelid	4677	22,6%	1056
Tiaprid	42451	87,0%	36939	Dabigatran	40034	2,5%	1001
Donepezil	114096	27,7%	31625	Imatinib	9616	8,0%	773
Lamotrigin	159572	15,1%	24113	Adalimumab	41345	1,6%	641
Primidon	51865	45,0%	23347	Tacrolimus	6764	8,4%	567
Pegfilgastrim	34951	66,1%	23106	Vinorelbin	14751	3,7%	550
Azathioprin	128429	15,3%	19619	Tocilizumab	25596	2,1%	536
Filgastrim	32570	56,1%	18274	Mitomycin	22899	2,3%	517
Methylphenidat	308050	5,7%	17712	Temozolomid	7506	6,5%	490
Clopidogrel	854109	2,0%	17082	Fludarabin	2898	16,7%	484
Mycophenolsäure	42521	40,0%	17008	Etanercept	34778	1,3%	459
Galantamin	64436	25,8%	16617	Bendamustin	13588	3,0%	408
Rivastigmin	80959	18,2%	14708	Epirubicin	39368	1,0%	407
Oxcarbazepin	56692	24,7%	13977	Everolimus	3649	10,7%	390
Rituximab	33145	36,1%	11950	Fingolimod	3182	12,0%	383
Ginkgo biloba	44334	22,8%	10117	Prasugrel	37907	1,0%	379
Dipyridamol + ASS	164111	5,7%	9421	Doxorubicin	25911	1,3%	349
Sultiam	13281	70,7%	9385	Vincristin	11008	2,9%	323
Levetiracetam	162168	5,5%	8953	Infliximab	16699	1,9%	309
Nicergolin	17659	50,0%	8830	Cetuximab	7794	3,7%	290
Carboplatin	33765	25,2%	8515	Golimumab	5585	5,0%	277
Oxaliplatin	31324	25,9%	8105	Melphalan	3819	7,2%	275
Lenogastrim	13938	54,5%	7603	Topotecan	3304	7,1%	236
Lithium	87548	7,8%	6817	Sunitinib	5200	4,4%	228
Topiramat	71606	9,2%	6601	Bortezomib	8414	2,6%	221
Interferon beta-1a	36987	13,2%	4885	Treosulfan	1421	13,2%	187
Fluorouracil	74103	6,4%	4759	Trastuzumab	25578	0,7%	175
Ciclosporin	40856	11,6%	4751	Pemetrexed	6423	2,7%	174
Cisplatin	21225	22,3%	4738	Lacosamid	13324	1,2%	166
Natalizumab	42521	10,9%	4638	Vinblastin	1824	8,7%	159
Bevacizumab	26468	16,1%	4263	Zonisamid	7434	2,0%	151
Mercaptopurin	5911	69,3%	4098	Lenalidomid	4102	3,6%	148
Leflunomid	74735	4,8%	3598	Bleomycin	4303	3,0%	129
Phenytoin	38264	8,8%	3350	Erlotinib	7537	1,5%	112
Modafinil	10618	29,4%	3122	Ticagrelor	9854	1,0%	99
Paclitaxel	30586	10,2%	3116	Everolimus	1661	4,7%	78
Phenobarbital	16609	18,4%	3053	Dacarbazin	2360	3,2%	75
Clopidogrel + ASS	41712	7,3%	3033	Temsirolimus	997	6,5%	65
Interferon beta-1b	18216	14,2%	2584	Abatacept	2431	1,7%	41
Gemcitabin	26542	9,0%	2389	Panitumumab	1991	2,0%	39
Irinotecan	16512	13,8%	2284	Trabectedin	872	4,1%	36

Atomoxetin	31733	6,6%	2094	Eculizumab	233	12,9%	30
Cyclophosphamid	65579	2,9%	1875	Cabazitaxel	730	4,1%	30
Rivaroxaban	37309	5,0%	1865	Eribulin	519	5,8%	30
				Azacitidin	2296	0,9%	21

Wenn bei einem einzigen Wirkstoff mehrere Off-Label-Indikationen entdeckt wurden, dann könnte die Anzahl der Betroffenen jeder Indikation Priorisierungskriterium sein, dies entweder im Rahmen einer Gesamt-Rangliste der gefundenen Off-Label-Indikationen, oder in Form von Binnenranglisten für jeden Wirkstoff (wie in den Kapiteln 3.1 bis 3.11 präsentiert). Angesichts der Vielzahl der identifizierten Off-Label-Indikationen einiger Wirkstoffe wäre die resultierende Rangliste nicht handhabbar. Deshalb wurden hier nur die Wirkstoffe nach Anzahl der betroffenen Versicherten als Rangreihe präsentiert. Es erfolgte also keine Gewichtung für die Anzahl der gefundenen möglichen Off-Label-Indikationen eines Wirkstoffs, und keine Gewichtung für die Anzahl der ggf. entdeckten seltenen Krankheiten. Bezüglich der Binnenranglisten wird auf die detaillierten Darlegungen zu jedem Wirkstoff verwiesen.

5. Diskussion

Es wurde Beweis geführt, dass die Daten nach § 303a ff SGB V der Berichtsjahre 2010 und 2011 nutzbar und nützlich sind, um semi-quantitative Informationen über den Off-Label-Use zu gewinnen und dabei seltene Krankheiten als Motiv für Off-Label-Use zu identifizieren. Damit wurde die Machbarkeit bewiesen. Der Off-Label-Use ließ sich bei fast allen Wirkstoffen zumindest näherungsweise aufklären. Der Off-Label-Use erstreckte sich von 0% (Acetylsalicylsäure, Amitriptylin, Vinflunin) bis etwa 90% für das Neuroleptikum Fluspirilen.

Bei allen untersuchten Wirkstoffen lag die Quote des Off-Label-Use (OLU) bei Berücksichtigung nur der ambulant kodierten Diagnosen über der Quote des Off-Label-Use (OLU) bei Berücksichtigung der ambulant und stationär kodierten Diagnosen, im Durchschnitt um relativ 13% (SD 12%). Dies war ein Hinweis, dass möglicherweise stationär vollständiger als ambulant kodiert wurde.

Den Leitlinien und Empfehlungen der Arbeitsgruppe Erhebung und Nutzung von Sekundärdaten (AGENS 2012) wurde - soweit anwendbar - gefolgt, insbesondere bezüglich des Datenschutzes. Interne oder externe Validierungen der Daten, hier also insbesondere der ATC- und ICD-Kodes, waren nicht möglich und angesichts der Vollerfassung vermutlich auch nicht notwendig. Die Operationalisierung des In-Label-Use war konservativ zugunsten eines In-Label-Use, indem die auch nur einmalige Kodierung eines einen In-Label-Use operationalisierenden ICD-Kodes – hier auch unspezifischer Kodes - im zweijährigen Beobachtungszeitraum akzeptiert wurde als „Beleg“ für einen tatsächlichen In-Label-Use. Dieses „Vertrauen“ in die Kodierung wird auch u.a. der Gesundheitsberichterstattung (GBE) des Bundes zugrunde gelegt (Ohlmeier et al. 2014), ganz abgesehen von der Nutzung der Daten für die Kalkulation des Risikostrukturausgleichs zwischen den GKVen. Dennoch liegt ohne Zweifel in der Datenqualität eine bedeutsame Limitation der Untersuchung. Dazu gehört auch, dass die Rekonstruktionen und die Identifikation der den Off-Label-Use mutmaßlich motivierenden Diagnosen letztlich nicht frei von subjektivem Ermessen waren.

Es wäre verzichtbar, den Off-Label-Use als mutmaßlich beabsichtigten Einsatz außerhalb des zugelassenen Anwendungsgebietes in quantitativer Hinsicht vollständig aufklären zu wollen. Dennoch wurde auch dieses Ziel verfolgt, um Fehlinterpretationen vorzubeugen. Die quantitative Aufklärung des Off-Label-Use erwies sich als mit erheblichen Hürden infolge datenschutzrechtlicher Vorgaben konfrontiert. Die maximal mögliche Überschätzung der Häufigkeitsanteile der ICD-Kodes infolge der Datenschutzregelung belief über alle Wirkstoffe für die Quoten des Off-Label-Use auf Basis der Daten ohne Alterssplit auf 0% bis etwa 97% (Temsirolimus); bei 83% der Wirkstoffe lag sie aber unter 2%. Daraus darf gefolgert werden, dass der Versuch quantitativer Aufklärung des Off-Label-Use vertretbar war.

Die Datenbankabfragen mussten im Interesse der Effizienz soweit irgend möglich standardisiert werden, so dass im Abfrageskript „nur“ der ATC-Kode des jeweiligen Wirkstoffs auszutauschen war. Dies war auch geboten, um die sich auf mehrere Stunden je Wirkstoff belaufenden Rechenzeiten (in denen der Rechner für andere Aufgaben blockiert war) zu begrenzen. Dem ist zuzuschreiben, dass entgegen der ursprünglichen Planung unter anderem Kontraindikationen, obligate Begleitmedikationen und vorausgehende Behandlungen nicht berücksichtigt werden konnten. Die Planung sah darüber hinaus vor, nicht nur nach einzelnen ICD-Kodes zu suchen, sondern nach Clustern von ICD-Kodes. Dies ließ sich insbesondere wegen datenschutzrechticher Bedenken nicht realisieren. Zahlreiche Einzelfragen, die in diesem Bericht am Rande aufgeworfen werden, wären Analysen durch noch detailliertere und spezifische Datenbankabfragen zugänglich.

Die Suche, Interpretation und Bewertung der mutmaßlich beabsichtigten Off-Label-Indikationen, erfolgte „händisch“ nach Kriterien medizinischer Plausibilität durch eine Person (J.F.), wobei zum Teil bis zu über 13.000 Diagnosen zu sichten waren. Die Beschränkung auf nur eine Person ist methodisch fragwürdig. Vielmehr hätte die Suche durch mindestens 2 Experten zunächst unabhängig voneinander mit anschließender Konsensbildung und Transparenz erfolgen müssen.

Das war aus Gründen begrenzter Ressourcen nicht realisierbar. Eine Automatisierung dieser Suche wäre unmöglich. Sehr wohl möglich wäre selbstverständlich, nach einem durch einen ICD-Kode definierbaren bekannten Off-Label-Use quantifizierend zu suchen. Hier aber ging es gerade um die Suche nach bisher formal unbekanntem Off-Label-Use.

Zwar wurde die medizinische Plausibilität durch explorative Literaturrecherchen unterstützt, die Ergebnisse dieser Prüfung wurden aber nicht transparent gemacht. Dies nicht nur aus Gründen der Begrenzung des Aufwandes, sondern auch um Suggestionen zur für einen spezifischen Off-Label-Use verfügbaren Evidenz zu vermeiden, wodurch der Eindruck von Präjudizierungen ggf. später erfolgender Bewertungsverfahren nach § 35c SGB V hätte entstehen können.

Erstmals stehen Daten zum Off-Label-Use bei 176 Wirkstoffen entsprechend 179 ATC-Kodes (12 Wirkstoffgruppen: Antithrombotika, Antikoagulanzien, Immunstimulanzien, Immunsuppressiva, Antiepileptika (Antikonvulsiva), Antidepressiva, Antidementiva, Neuroleptika, Psychostimulanzien, Anxiolytika, Hypnotika, Antineoplastika) zur Verfügung. Zahlreiche seltene Krankheiten, die den Off-Label-Use hätten motiviert haben können, wurden identifiziert, mit der größten Ausbeute bei den antineoplastischen Substanzen (Zytostatika), hier seltenen Malignomen, zum Teil aber auch Autoimmunkrankheiten geltend, und bei den Immunsuppressiva, hier einer großen Zahl überwiegend seltener Autoimmunkrankheiten geltend.

Bei den Psychopharmaka fand sich ein breiter Off-Label-Use, der insbesondere das gesamte Spektrum psychischer Krankheiten betraf. Darin drückt sich vermutlich die Praxis aus, die Psychopharmakotherapie nicht nach nosologischen Entitäten (für die sie zugelassen sind, deren Validität und Reliabilität aber begrenzt ist), sondern nach Syndromen und Symptomen zu indizieren. Nur wenige seltene Krankheiten wurden identifiziert.

Angesichts der Unschärfen der Nosologie psychischer Krankheiten und deren Klassifikation in der ICD-10-GM (und auch künftig in der ICD11) stellt sich die Frage, ob es Alternativen zu der auf diesen nosologischen Klassen basierenden Formulierung der Anwendungsgebiete bei der Arzneimittelzulassung gibt.

Die Anwendungsgebiete der Anxiolytika, Hypnotika und einiger schwach-potenter Neuroleptika sind nicht nosologisch formuliert, sondern an Symptomen und Syndromen orientiert. Dass dennoch gerade bei diesen Wirkstoffen der Off-Label-Use – jedenfalls formal – häufig war, ist am ehesten Folge unvollständigen Kodierens, indem die in Kapitel R der ICD-10-GM verfügbaren Kodes unzureichend genutzt wurden. Dies ist ein Beispiel für das Problem unvollständigen Kodierens, ein weiteres hier analysiertes Beispiel lieferte der Vergleich des gesamtem (OLU) mit dem inzidenten Off-Label-Use (IOLU).

Bei Kindern und Jugendlichen konnte die Art des Off-Label-Use nur beispielhaft aufgeklärt werden: Infolge der Datenschutzregelung fanden sich bei 67% der Wirkstoffe keine quantifizierten Daten zu Häufigkeiten von ICD-Kodes in den OLU-Gruppen, obwohl Patientinnen und Patienten unter 18 Jahren der Wirkstoff verordnet worden war.

Als Kollateralnutzen stehen erstmals auch Informationen zur diagnostischen Verteilung bei In-Label-Use zur Verfügung.

Von den etwa 8.000 seltenen Krankheiten können weniger als 300 in der ICD spezifisch kodiert werden. Die übrigen sind entweder als Inklusiva unspezifischen Kodes subsumiert oder über das alphabetische Verzeichnis solchen unspezifischen Kodes zugeordnet. Um dem näherungsweise abzuhelfen, ergänzt das DIMDI im Rahmen eines vom BMG geförderten Projektes des Nationalen Aktionsplans für Menschen mit Seltenen Erkrankungen (NAMSE) diejenigen seltenen Krankheiten, denen im Orphanet eine Kennummer (Orpha-Kode) zugeordnet ist, in einer öffentlich zugänglichen Testdatei „Alpha-ID-SE“ (DMIDI 2017). Deren Anwendung ist bisher – im Gegensatz zur ICD-10-GM – freiwillig. Folglich konnte dieses Projekt nicht auf solche Daten zurückgreifen, sondern grundsätzlich nur die spezifisch kodierbaren Krankheiten entdecken,

darüber hinaus allenfalls unspezifischen Kodes subsumierte Krankheiten vermuten. Auch der bisherige Entwurf der WHO zur ICD-11 weist nur etwa 1500 endständige Kodes für seltene Krankheiten aus. Die Struktur der ICD-11 erlaubt allerdings, in nationalen Versionen diese Zahl zu erweitern, ohne dabei in die internationale Systematik einzugreifen.

Die Ergebnisse sind nicht nur für Zwecke des Maßnahmenvorschlags 7 des Nationalen Aktionsplans für Menschen mit Seltenen Erkrankungen (NAMSE) geeignet, sondern auch für den Gemeinsamen Bundesausschuss als quantifizierendes (siehe Tabelle 4.1) Hilfsmittel bei Entscheidungen über die Beauftragung der Expertengruppen nach § 35c SGB V. Darüber hinaus versetzen sie die Zulassungsbehörde BfArM in die Lage zu prüfen, ob wegen Unangemessenheit der Anwendung in der Praxis regulatorische Maßnahmen geboten sind, weil für den Off-Label-Use die Nutzen-Risiko-Relation ggf. unvertretbar wäre.

Soll die Rangliste (Tab. 0.0.1 und Tab. 4.1) zu Zwecken einer Priorisierung z.B. von Forschungsbedarfen im Interesse einer Verbesserung der Versorgung der Patientinnen und Patienten herangezogen werden, so wäre bei einigen Wirkstoffen (z.B. Piracetam, Nicergolin, Tiaprid, Sulpirid, Fluspirilen) zu würdigen, dass der Off-Label-Use in relevantem Umfang „traditionellen“ Indikationen galt, wobei für die Indikationen sehr wohl erheblicher Forschungsbedarf bestehen mag. Für jeden einzelnen Wirkstoff steht eine Binnenrangliste der mutmaßlich vom Off-Label-Use angezielten Diagnosen zur Verfügung (Kapitel 3.1 bis 3.11). Grundsätzlich wäre möglich, eine die Wirkstoffe übergreifende Rangliste nach Häufigkeit der Diagnosen (ICD-Kodes) zu erstellen. Darauf fußende Priorisierungen würden allerdings letztlich zwischen Krankheiten priorisieren (sog. horizontale Priorisierung), woraus ethische Fragen resultieren würden. Deshalb wurde auf eine derartige Rangliste verzichtet.

Inzwischen könnte kritisiert werden, die Datenbasis – Beobachtungszeitraum sind die Jahre 2010 und 2011 – wäre veraltet. Das Projekt wurde Ende 2014 begonnen mit den damals jüngsten 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 erlaubten die Kapazitäten der Datenaufbereitungsstelle Auswertungen von nur etwa 100 Wirkstoffen. Innerhalb des Projektes die Beobachtungszeiträume zu ändern, wäre im Gesamtkontext aller angestrebten etwa 200 auszuwertenden Wirkstoffe methodisch fragwürdig, denn jedenfalls innerhalb der jeweiligen Wirkstoffgruppen sollte Vergleichbarkeit gewährleistet sein. Auch hätte ein Umstieg auf jüngere Berichtsjahre 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 oder die neue Indikationen für Off-Label-Use erschließen. Letzteres dürfte den Off-Label-Use eher in den ersten Jahren nach Zulassung ausweiten als in späteren Jahren. Für derartige Effekte besteht jedenfalls bei den hier berichteten Wirkstoffen kaum Anhalt. Allerdings wäre zweifellos sinnvoll, die hier postulierte Stabilität des Off-Label-Use empirisch durch Untersuchung von Zeitreihen zu prüfen.

Die Ergebnisse zu 6 Wirkstoffgruppen wurden in 7 Beiträgen (Fritze et al. 2017 und 2018) im Journal „Psychopharmakotherapie“ publiziert bzw. befinden sich dort im Druck bzw. wurden dort zur Publikation eingereicht bzw. zur Einreichung vorbereitet. Diese Publikationen geben über diesen Abschlussbericht hinaus erstmals auch Informationen zu den mittleren Behandlungsdauern und zu Komorbiditäten und liefern damit auch Beiträge zur Versorgungsqualität und zur Pharmakovigilanz.

6. Literatur

Arbeitsgruppe Erhebung und Nutzung von Sekundärdaten (AGENS) der Deutschen Gesellschaft für Sozialmedizin und Prävention (DGSMP) und der Deutschen Gesellschaft für Epidemiologie (DGEpi) (2012) Gute Praxis Sekundärdatenanalyse (GPS) - Leitlinien und Empfehlungen. https://www.uni-ulm.de/fileadmin/website_uni_ulm/ethkom/Hinweise/Leitlinien_und_Empfehlungen_Gute_Praxis_Sekundäranalyse__GPS___2012_.pdf

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

Fritze J, Riedel C, Escherich A, Beinlich P, Broich K, Sudhop T. Thrombozytenaggregationshemmer: Spektrum der Verordnung und Morbidität. Psychopharmakotherapie 2017;24:8–20

Fritze J, Riedel C, Escherich A, Beinlich P, Broich K, Sudhop T. Psychostimulanzien: Spektrum der Verordnung und Morbidität. Psychopharmakotherapie 2017, 24:56-62

Fritze J, Riedel C, Escherich A, Beinlich P, Broich K, Sudhop T. Antidementiva: Spektrum der Verordnung und Morbidität. Psychopharmakotherapie 2017, 24:107-118

Fritze J, Riedel C, Escherich A, Beinlich P, Broich K, Sudhop T. Spektren der Verordnung und Morbidität von Thrombozytenaggregationshemmern, Psychostimulanzien, Antidementiva. Korrektur und methodenkritischer Exkurs zur Aussagefähigkeit von Routinedaten. Psychopharmakotherapie 2017, 24:166-168

Fritze J, Riedel C, Escherich A, Beinlich P, Broich K, Sudhop T. Neuroleptika: Spektrum der Verordnung und Morbidität. Psychopharmakotherapie 2018;25:58–68 und online Psychopharmakotherapie 2018;25(2):S1–30

Fritze J, Riedel C, Escherich A, Beinlich P, Broich K, Sudhop T. Antikonvulsiva: Spektrum der Verordnung und Morbidität. Psychopharmakotherapie 2018; eingereicht

Fritze J, Riedel C, Escherich A, Beinlich P, Broich K, Sudhop T. Anxiolytika und Hypnotika: Spektrum der Verordnung und Morbidität. Psychopharmakotherapie 2018; vorbereitet, in Abstimmung

Ohlmeier C, Frick J, Prütz F, Lampert T, Ziese T, Mikolajczyk R, Garbe E (2014) Nutzungsmöglichkeiten von Routinedaten der Gesetzlichen Krankenversicherung in der Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Bundesgesundheitsbl 2014 57:464–472

Anlage 1
3.1 Thrombozytenaggregationshemmer

3.1.1 Acetylsalicylsäure, ASS (B01AC06)

3.1.1.1 Anwendungsgebiete (2014):

- Symptomatische Behandlung bei leichten bis mäßig starken Schmerzen
- Symptomatische Behandlung Fieber
- instabile Angina pectoris – als Teil der Standardtherapie
- akuter Myokardinfarkt – als Teil der Standardtherapie
- Reinfarktprophylaxe nach arteriellen gefäßchirurgischen oder interventionellen Eingriffen (z. B. nach ACVB, bei PTCA)
- zur Vorbeugung von transitorischen ischämischen Attacken (TIA)
- zur Vorbeugung von Hirninfarkten, nachdem Vorläuferstadien aufgetreten sind
- Kawasaki-Syndrom:
- zur Entzündungshemmung für die Dauer der febrilen Phase
- zur prophylaktischen Thrombozytenaggregationshemmung bei koronarar-ateriellen Aneurysmen
- Zur Reinfarktprophylaxe

Die optimale Behandlungsdauer ist nicht formal festgeschrieben.

Mindestalter 0 Jahre

Operationalisierung der Anwendungsgebiete:

- I20.0 Instabile Angina pectoris
- I21.- Akuter Myokardinfarkt
- I22.- Rezidivierender Myokardinfarkt
- I79.2 Periphere Angiopathie bei anderenorts klassifizierten Krankheiten
- E11.50 Nicht primär insulinabhängiger Diabetes mellitus [Typ-2-Diabetes] mit peripheren vaskulären Komplikationen, Nicht als entgleist bezeichnet
- I73.9 Periphere Gefäßkrankheit, nicht näher bezeichnet
- I70.2- Atherosklerose der Extremitätenarterien
- I48.- Vorhofflimmern und Vorhofflattern
- I24.- Sonstige akute ischämische Herzkrankheit
- I25.- Chronische ischämische Herzkrankheit
- I63.- Hirninfarkt
- I65.- Verschluss und Stenose präzerebraler Arterien ohne resultierenden Hirninfarkt
- I66.- Verschluss und Stenose zerebraler Arterien ohne resultierenden Hirninfarkt
- I69.3 Folgen eines Hirninfarktes
- M30.3 Mukokutanes Lymphknotensyndrom [Kawasaki-Krankheit]
- Z95.1 Vorhandensein eines aortokoronaren Bypasses
- Z95.5 Vorhandensein eines Implantates oder Transplantates nach koronarer Gefäßplastik
- Z95.88 Vorhandensein von sonstigen kardialen oder vaskulären Implantaten oder Transplantaten

Kritik der Operationalisierung:

Die optionale Kopplung an perkutane Koronarintervention (PCI) mit Stenting wurde nicht gewürdigt, weil OPS-Kodes nicht berücksichtigt werden konnten. Dies ist nicht bedeutsam, da diese Kopplung eben nur optional vorgegeben ist. Die Indikationen Schmerz bzw. Fieber wurden bewußt nicht operationalisiert, da – wenn auch in ICD-Kapitel XVIII die Kodes R50 ff zur Verfügung stehen – unzureichend antizipierbar erschien, ob diese Kodes überhaupt verwendet werden oder ob nicht eher die den Symptomen Schmerz bzw. Fieber zugrunde liegenden Krankheiten kodiert würden. Hier war also zu erwarten, daß Versicherte der OLU-Gruppe post-hoc als in-label-use zu reklassifizieren sein würden. Die Operationalisierung wurde als gut bewertet.

3.1.1.2. Ergebnisse:

3.1.1.2.1 Übersicht: Verordnungen nach Altersgruppen

Unter Berücksichtigung der datenschutzrechtlichen Einschränkungen (n>=1<=30 als n=30 gesetzt) wurden mindestens n= 2.793.359 (OLU + ILU) bzw. n= 2.733.274 (OLU + IOLU) und höchstens n= 2.793.388 (OLU + ILU) bzw. n= 2.733.303 (OLU + IOLU) Patienten behandelt (Tab. 3.1.1.2.1.1). Bei 99,90% der Patienten standen der Auswertung ambulant und ggf. anläßlich eines stationären Aufenthaltes im Beobachtungszeitraum kodierte Diagnosen, bei dem Rest ausschließlich anläßlich eines stationären Aufenthaltes kodierte Diagnosen zur Verfügung. Patienten mit IOLU machten etwa 88% der OLU-Patienten aus, weshalb auf gesonderte Sichtung der Diagnosen in der IOLU-Gruppe verzichtet wurde. In erster Betrachtung gemäß Operationalisierung betrug ILU 82%, OLU 18%, IOLU 17%, bei ausschließlich ambulant behandelten Patienten ILU 77%, OLU 23%, IOLU 21%. Die Altersverteilung war in den Gruppen vergleichbar (Tab. 3.1.1.2.1.1, Abb. 3.1.1.2.2.1).

Tabelle 3.1.1.2.1.1: Verordnung von ASS im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen

		ambulant & stationär		ambulant		
AGEGROUP	CNT_D_PSID **_IOLU**	CNT_D_PSID **_ILU**	CNT_D_PSID **_OLU**	CNT_D_PSID **_IOLU**	CNT_D_PSID **_ILU**	CNT_D_PSID **_OLU**
< 1	54	30	55	63	30	64
1 < 14	3154	1309	3637	3534	893	4047
14 < 18	973	304	1119	1061	205	1213
18 < 30	3399	2000	3828	3733	1618	4198
30 < 40	6172	9800	7019	6921	8984	7815
40 < 50	22259	85658	24945	26334	81226	29296
50 < 60	56897	274440	63994	67711	262534	75714
60 < 70	95068	480760	108142	114159	459172	129220
70 < 80	143731	792034	162216	180419	749960	203224
80 < 90	102292	540845	116254	137521	500422	155780
90 < 100	21176	88964	23953	28629	80656	32133
>= 100	525	1459	623	644	1320	756
subtotal min	455700	2277574	515785	570729	2146991	643460
subtotal max	455700	2277603	515785	570729	2147020	643460
total min	2733274		2793359	2717720		2790451
total max	2733303		2793388	2717749		2790480
total min	16,7%	81,5%	18,5%	21,0%	76,9%	23,1%
total max	16,7%	81,5%	18,5%	21,0%	76,9%	23,1%

3.1.1.2.2 Übersicht: Verordnungen nach Geschlecht und Altersgruppen

Bei einem Anteil von etwa 46% Frauen („1“) lag die Quote des OLU bei Männern („2“) bei etwa 14% und bei Frauen bei etwa 24% (Tab. 3.1.1.2.2.1, Abb. 3.1.1.2.2.1).

Tabelle 3.1.1.2.2.1: Verordnung von ASS im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht (1=w, 2=m)

AGEGROUP	SEX	CNT_D_PSID_**IOLU**	CNT_D_PSID_**ILU**	CNT_D_PSID_**OLU**	SEX	CNT_D_PSID_**IOLU**	CNT_D_PSID_**ILU**	CNT_D_PSID_**OLU**
< 1	1	30	30	30	2	32	30	33
1 < 14	1	1494	540	1725	2	1660	769	1912
14 < 18	1	474	127	547	2	499	177	572
18 < 30	1	2085	943	2370	2	1314	1057	1458
30 < 40	1	3749	3154	4276	2	2423	6646	2743
40 < 50	1	9910	21586	11050	2	12349	64072	13895
50 < 60	1	25336	70477	28504	2	31561	203963	35490
60 < 70	1	47200	148335	53914	2	47868	332425	54228
70 < 80	1	85933	326070	97155	2	57798	465964	65061
80 < 90	1	76477	327917	87180	2	25815	212928	29074
90 < 100	1	17908	68240	20266	2	3268	20724	3687
>= 100	1	469	1223	561	2	56	236	62
subtotal min		271036	968613	307549		184643	1308962	208215
subtotal max		271065	968642	307578		184643	1308991	208215
total min		1239649		1276162		1493605		1517177
total max		1239707		1276220		1493634		1517206
total min		21,9%	75,9%	24,1%		12,4%	86,3%	13,7%
total max		21,9%	75,9%	24,1%		12,4%	86,3%	13,7%
total min								2793339
total max								2793426
total min				45,7%				54,3%
total max				45,7%				54,3%

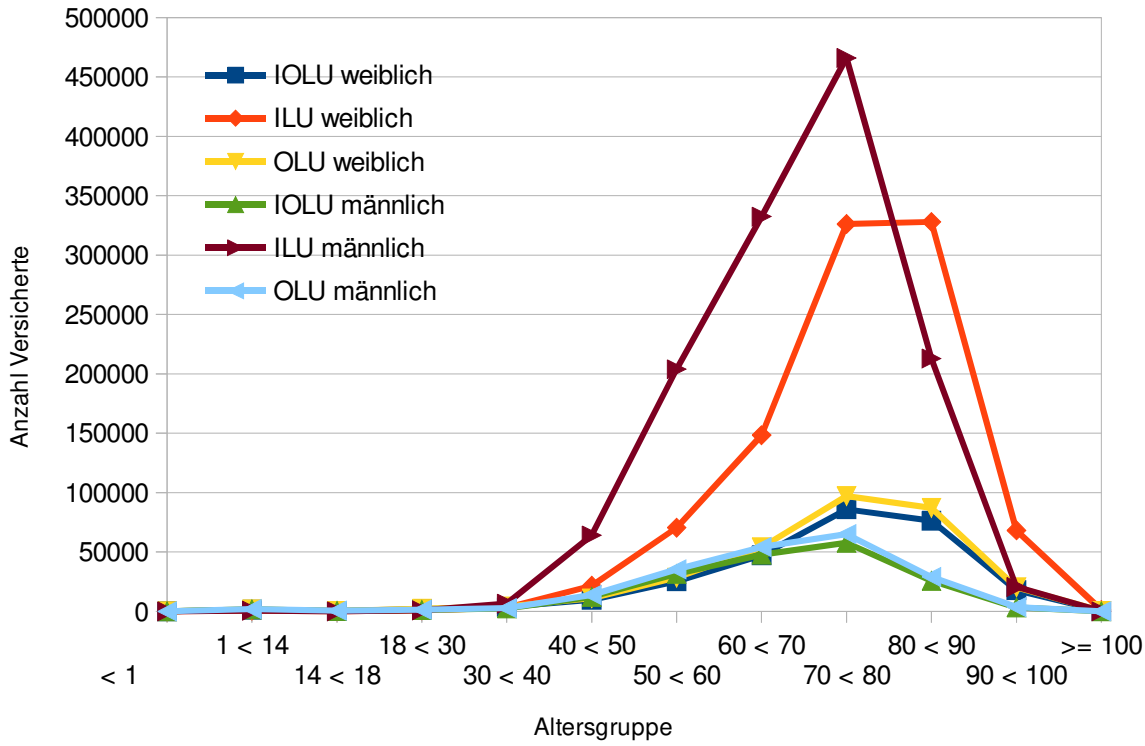


Abbildung 3.1.1.2.2.1: Verordnung von ASS im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht

3.1.1.2.3 Analyse der Diagnosen in der In-Label-Gruppe

In der ILU-Gruppe fanden sich 8.229.348 Kodes gemäß Operationalisierung (Tab. 3.1.1.2.3.1).

Tabelle 3.1.1.2.3.1: Verordnung von ASS im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU): Versicherte mit Nennung der Indikationen

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	CNT_DISTINCT_PSID	% total min
E1150	Nicht primär insulinabhängiger Diabetes mellitus [Typ-2-Diabetes]: Mit peripheren vaskulären Komplikationen: Nicht als entgleist bezeichnet	93267	4,1%
I200	Instabile Angina pectoris	156563	6,9%
I210	Akuter transmuraler Myokardinfarkt der Vorderwand	116474	5,1%
I211	Akuter transmuraler Myokardinfarkt der Hinterwand	138319	6,1%
I212	Akuter transmuraler Myokardinfarkt an sonstigen Lokalisationen	21439	0,9%
I213	Akuter transmuraler Myokardinfarkt an nicht näher bezeichneter Lokalisation	11227	0,5%
I214	Akuter subendokardialer Myokardinfarkt	143621	6,3%
I219	Akuter Myokardinfarkt, nicht näher bezeichnet	338341	14,9%
I220	Rezidivierender Myokardinfarkt der Vorderwand	3316	0,1%
I221	Rezidivierender Myokardinfarkt der Hinterwand	3463	0,2%
I228	Rezidivierender Myokardinfarkt an sonstigen Lokalisationen	2201	0,1%

I229	Rezidivierender Myokardinfarkt an nicht näher bezeichneter Lokalisation	5785	0,3%
I240	Koronarthrombose ohne nachfolgenden Myokardinfarkt	3274	0,1%
I241	Postmyokardinfarkt-Syndrom	5727	0,3%
I248	Sonstige Formen der akuten ischämischen Herzkrankheit	30064	1,3%
I249	Akute ischämische Herzkrankheit, nicht näher bezeichnet	31234	1,4%
I250	Atherosklerotische Herz-Kreislauf-Krankheit, so beschrieben	109402	4,8%
I251	Atherosklerotische Herzkrankheit	71852	3,2%
I2510	Atherosklerotische Herzkrankheit: Ohne hämodynamisch wirksame Stenosen	123354	5,4%
I2511	Atherosklerotische Herzkrankheit: Ein-Gefäßerkrankung	290663	12,8%
I2512	Atherosklerotische Herzkrankheit: Zwei-Gefäßerkrankung	271463	11,9%
I2513	Atherosklerotische Herzkrankheit: Drei-Gefäßerkrankung	389513	17,1%
I2514	Atherosklerotische Herzkrankheit: Stenose des linken Hauptstammes	41182	1,8%
I2515	Atherosklerotische Herzkrankheit: Mit stenosierten Bypass-Gefäßen	23367	1,0%
I2516	Atherosklerotische Herzkrankheit: Mit stenosierten Stents	31852	1,4%
I2519	Atherosklerotische Herzkrankheit: Nicht näher bezeichnet	457165	20,1%
I252	Alter Myokardinfarkt	59400	2,6%
I2520	Alter Myokardinfarkt: 29 Tage bis unter 4 Monate zurückliegend	50855	2,2%
I2521	Alter Myokardinfarkt: 4 Monate bis unter 1 Jahr zurückliegend	45443	2,0%
I2522	Alter Myokardinfarkt: 1 Jahr und länger zurückliegend	261083	11,5%
I2529	Alter Myokardinfarkt: Nicht näher bezeichnet	283003	12,4%
I253	Herz (-Wand) -Aneurysma	21595	0,9%
I254	Koronararterienaneurysma	2165	0,1%
I255	Ischämische Kardiomyopathie	86260	3,8%
I256	Stumme Myokardischämie	3419	0,2%
I258	Sonstige Formen der chronischen ischämischen Herzkrankheit	82253	3,6%
I259	Chronische ischämische Herzkrankheit, nicht näher bezeichnet	1275245	56,0%
I480	Vorhofflattern	6340	0,3%
I4800	Vorhofflattern: Paroxysmal	30986	1,4%
I4801	Vorhofflattern: Chronisch	8466	0,4%
I4809	Vorhofflattern: Nicht näher bezeichnet	17630	0,8%
I481	Vorhofflimmern	41173	1,8%
I4810	Vorhofflimmern: Paroxysmal	261215	11,5%
I4811	Vorhofflimmern: Chronisch	212307	9,3%
I4819	Vorhofflimmern: Nicht näher bezeichnet	266956	11,7%
I630	Hirninfarkt durch Thrombose präzerebraler Arterien	13180	0,6%
I631	Hirninfarkt durch Embolie präzerebraler Arterien	9422	0,4%
I632	Hirninfarkt durch nicht näher bezeichneten Verschluss oder Stenose präzerebraler Arterien	12782	0,6%
I633	Hirninfarkt durch Thrombose zerebraler Arterien	58416	2,6%
I634	Hirninfarkt durch Embolie zerebraler Arterien	58694	2,6%
I635	Hirninfarkt durch nicht näher bezeichneten Verschluss oder Stenose zerebraler Arterien	104173	4,6%
I636	Hirninfarkt durch Thrombose der Hirnvenen, nichteitrig	483	0,0%

I638	Sonstiger Hirninfarkt	33678	1,5%
I639	Hirninfarkt, nicht näher bezeichnet	208578	9,2%
I650	Verschluss und Stenose der A. vertebralis	20675	0,9%
I651	Verschluss und Stenose der A. basilaris	4190	0,2%
I652	Verschluss und Stenose der A. carotis	271681	11,9%
I653	Verschluss und Stenose mehrerer und beidseitiger präzerebraler Arterien	29893	1,3%
I658	Verschluss und Stenose sonstiger präzerebraler Arterien	3744	0,2%
I659	Verschluss und Stenose einer nicht näher bezeichneten präzerebralen Arterie	9556	0,4%
I660	Verschluss und Stenose der A. cerebri media	6645	0,3%
I661	Verschluss und Stenose der A. cerebri anterior	830	0,0%
I662	Verschluss und Stenose der A. cerebri posterior	1799	0,1%
I663	Verschluss und Stenose der Aa. cerebelli	2690	0,1%
I664	Verschluss und Stenose mehrerer und beidseitiger zerebraler Arterien	2118	0,1%
I668	Verschluss und Stenose sonstiger zerebraler Arterien	1549	0,1%
I669	Verschluss und Stenose einer nicht näher bezeichneten zerebralen Arterie	6161	0,3%
I693	Folgen eines Hirninfarktes	184203	8,1%
I702	Atherosklerose der Extremitätenarterien	14912	0,7%
I739	Periphere Gefäßkrankheit, nicht näher bezeichnet	389849	17,1%
I792	Periphere Angiopathie bei anderenorts klassifizierten Krankheiten	90105	4,0%
M303	Mukokutanes Lymphknotensyndrom [Kawasaki-Krankheit]	585	0,0%
Z951	Vorhandensein eines aortokoronaren Bypasses	278348	12,2%
Z955	Vorhandensein eines Implantates oder Transplantates nach koronarer Gefäßplastik	335200	14,7%
Z9588	Vorhandensein von sonstigen kardialen oder vaskulären Implantaten oder Transplantaten	145287	6,4%
		8.229.348	2.277.574

Damit hatten mehr als dreimal so viele Versicherte (3,6fach) der ILU-Gruppe einen Kode gemäß Operationalisierung als der Gruppengröße (2.277.574 bis 2.277.603) entsprach. Ursachen können nur Mehrfachkodierungen sein, also Komorbiditäten und oder infolge zwischen Ärzten und über die Quartale variierender Kodiergewohnheiten wechselnde Kodes, auch unterschiedliche Kodes zum selben Sachverhalt. Daraus kann nicht geschlossen werden, jedem Versicherten der ILU-Gruppe wäre mindestens einmal (in-label-use) einer dieser In-Label-Kodes zugeordnet worden; dies kann aber auch nicht ausgeschlossen werden.

Vorhofflimmern wurde bei mindestens 12% genannt. Formal ist die Prävention von Thrombembolien bei Vorhofflimmern vom zugelassenen Anwendungsgebiet erfasst, indem dieses ziemlich allgemein formuliert ist. Es bestehen aber keine Zweifel, daß ASS hier den Antikoagulantien in der Wirksamkeit unterlegen ist.

Ob I65.- (Verschluss und Stenose präzerebraler Arterien ohne resultierenden Hirninfarkt) und I66.- (Verschluss und Stenose zerebraler Arterien ohne resultierenden Hirninfarkt) vom zugelassenen Anwendungsgebiet erfasst sind, mag debatiert werden können (ebenso wie der Nutzen bei asymptomatischen Stenosen oder Verschlüssen). Geht man davon aus, daß sich die Einzelkodes in I65.- bzw. I66.- gegenseitig ausschließen, so wären 15% der ILU-Gruppe bei präzerebralen und 1% bei zerebralen (intrakraniellen) Gefäßstenosen bzw. –verschlüssen mit ASS behandelt worden. Es ist aber nicht auszuschließen, daß zumindest ein Teil dieser Patienten

weitere Diagnosen im Anwendungsgebiet hatten. Dies zu klären, erlaubt die Datenbasis nicht, wäre aber durch gesonderte spezielle Datenbankabfragen zu klären.

12% der ILU-Gruppe hatte einen aortokoronaren Bypass, 15% einen Koronararterien-Stent (Tab. 3.1.1.2.3.2, die nicht quantitativ, sondern illustrativ zu verstehen ist). Die ischämischen Herzkrankheiten dominieren, mit Abstand gefolgt von ischämischen Krankheiten des Gehirns und peripheren Gefäßkrankheiten. Der Anteil des Kawasaki-Syndrom, einer fieberhafte Erkrankung des Säuglings- und Kleinkindesalters, liegt deutlich unter 1%o.

Tabelle 3.1.1.2.3.2: Verordnung von ASS im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU): Versicherte mit Nennung der Indikationen – semiquantitative Synopse mit Anteilen an allen Nennungen und an der ILU-Gruppengröße (insbesondere bei den ischämischen Herzkrankheiten ist eine Zusammenfassung eigentlich unzulässig, da die einzelnen Kodes nicht exklusiv sind)

Diagnosegruppen	CNT_DISTINCT_PSID	% Nennungen	% total min
Verschluss und Stenose präzerebraler Arterien ohne resultierenden Hirninfarkt	339739	4,13%	14,92%
Verschluss und Stenose zerebraler Arterien ohne resultierenden Hirninfarkt	21792	0,26%	0,96%
ischämische Krankheiten des Herzens	4991582	60,66%	219,16%
ischämische Krankheiten des Gehirns	499406	6,07%	21,93%
Periphere Gefäßkrankheiten	494866	6,01%	21,73%
Mukokutanes Lymphknotensyndrom [Kawasaki-Krankheit]	585	0,01%	0,03%
Vorhandensein eines aortokoronaren Bypasses	278348	3,38%	12,22%
Vorhandensein eines Implantates oder Transplantates nach koronarer Gefäßplastik	335200	4,07%	14,72%
	8229348		2277574

3.1.1.2.4 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen

Da es in den zugelassenen Anwendungsgebieten keine Altersbegrenzung gibt, erübrigen sich entsprechende Analysen.

3.1.1.2.5 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen nach Geschlecht

Da es in den zugelassenen Anwendungsgebieten keine Altersbegrenzung gibt, erübrigen sich entsprechende Analysen.

3.1.1.2.6 Analyse der Diagnosen in der Off-Label-Gruppe

In der OLU-Gruppe waren 12.478 Diagnosen zu sichten; auf eine Auswertung der IOLU-Gruppe wurde verzichtet, weil sie 88% der OLU-Gruppe ausmachte.

An Rang 12 fand sich I64 Schlaganfall, nicht als Blutung oder Infarkt bezeichnet mit 69204 Nennungen und an Rang 84 I694 Folgen eines Schlaganfalls, nicht als Blutung oder Infarkt bezeichnet mit 22199 Nennungen. Diese Kodes waren wegen ihrer Unspezifität nicht in die Operationalisierung einbezogen worden. I64 und I694 dürften aber zu den unter Erhaltungstherapie verwendeten Kodes gehören; die Dauer der Erhaltungstherapie wird im zugelassenen Anwendungsgebiet nicht festgeschrieben. Deshalb wurden die Kodes aus dem Kode-Bereich der ischämischen Krankheiten des Gehirns gezielt gesichtet.

An Rang 21 fand sich M545 Kreuzschmerz; deshalb wurden die Kodes aus dem Kode-Bereich der muskuloskeletlalen Krankheiten gezielt gesichtet. Erst an Rang 120 fand sich R51 Kopfschmerz, erst an Rang 484 R50.9 Fieber, nicht näher bezeichnet, erst an Rang 654 R52.0 akuter Schmerz.

An Rang 56 fand sich G4592 Zerebrale transitorische Ischämie, nicht näher bezeichnet: Komplette Rückbildung innerhalb von 1 bis 24 Stunden, weshalb der Kode-Bereich G45.- Zerebrale transitorische Ischämie und verwandte Syndrome gezielt gesichtet wurde. Dabei fanden sich 86.964 Nennungen.

Legt man diese Kode-Bereiche, in denen möglichst disjunkte Kodes ausgewählt wurden, zugrunde, dann stellt sich die gesamte OLU-Gruppe als in-label-use dar (Tab. 3.1.1.2.6.1).

Tabelle 3.1.1.2.6.1: Verordnung von ASS innerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung (ILU) und als Off-Label-Use (OLU) vor und nach Korrektur der Operationalisierung durch Berücksichtigung der Kodes aus verschiedenen Kode-Bereichen (max/min gemäß Datenschutzregelung)

	IOLU	ILU	OLU
subtotal min	455700	2277574	515785
subtotal max	455700	2277603	515785
total min	2733274		2793359
total max	2733303		2793388
total min	16,7%	81,5%	18,5%
total max	16,7%	81,5%	18,5%
R51 bis R52.9 Schmerz		65767	
R50.8 bis R50.9 Fieber		7298	
G43.- Migräne		20810	
G44.- Kopfschmerz		11052	
G50 bis G54 Neuralgien, Phantomschmerz		6138	
M542 bis M54.99 Neuralgien, Rückenschmerz		181418	
M791 bis M79.70 Myalgien, Neuralgien		37093	
G45.- bis G46.8 Hirnischämien, TIA		86964	
I64 Schlaganfall, nicht als Blutung oder Infarkt bezeichnet		69204	
I69.4 Folgen eines Schlaganfalls, nicht als Blutung oder Infarkt bezeichnet		22199	
M255 bis M2559 Gelenkschmerzen		35116	
M48.2- Baastrup-Syndrom		2302	
	IOLU	ILU	OLU
subtotal min	-89661	2822935	-29576
subtotal max	-89661	2822964	-29576
total min	2733274		2793359
total max	2733303		2793388
total min	-3,3%	101,1%	-1,1%
total max	-3,3%	101,1%	-1,1%

An Rang 29 fand sich M169 Koxarthrose, nicht näher bezeichnet, an Rang 38 M5416 Radikulopathie: Lumbalbereich. Es ist durchaus wahrscheinlich, daß der die Arthrosen – und andere Krankheiten – begleitende Schmerz nicht gesondert kodiert wird. In ICD-Kapitel I A00-B99 Bestimmte infektiöse und parasitäre Krankheiten fanden sich insgesamt 322.641 Nennungen, bei denen also ASS zum Beispiel der Fiebersenkung gegolten haben könnte. Zusätzlich zu den in

Tabelle 3.1.1.2.6.1 berücksichtigten Schmerz-Kodes könnten also zahlreiche zusätzliche Krankheiten berücksichtigt werden, wodurch aber die Disjunktivität gefährdet würde.

In der Literatur wird derzeit möglichen protektiven Wirkungen der Acetylsalicylsäure bei bösartigen Neubildungen wie zum Beispiel des Kolons nachgegangen, auch in der Primärprävention. Deshalb wurden beispielhaft die Häufigkeiten der Nennung von Kodes aus diesem Bereich der OLU-Gruppe und ILU-Gruppe verglichen (Tab. 3.1.1.2.6.2).

Tabelle 3.1.1.2.6.2: Häufigkeiten der Nennung von Kodes aus dem Bereich bösartiger Neubildungen des Kolons in der OLU- bzw. ILU-Gruppe (max gemäß Datenschutzregelung)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Sum - CNT_DISTINCT_PSID OLU max	Sum - CNT_DISTINCT_PSID ILU max	Sum - CNT_DISTINCT_PSID OLU % max	Sum - CNT_DISTINCT_PSID ILU % max
C180	Bösartige Neubildung: Zäkum	657	3224	0,13%	0,63%
C181	Bösartige Neubildung: Appendix vermiformis	360	420	0,07%	0,08%
C182	Bösartige Neubildung: Colon ascendens	1334	6917	0,26%	1,34%
C183	Bösartige Neubildung: Flexura coli dextra [hepatica]	410	1166	0,08%	0,23%
C184	Bösartige Neubildung: Colon transversum	662	3651	0,13%	0,71%
C185	Bösartige Neubildung: Flexura coli sinistra [lienalis]	395	928	0,08%	0,18%
C186	Bösartige Neubildung: Colon descendens	787	3228	0,15%	0,63%
C187	Bösartige Neubildung: Colon sigmoideum	2405	13056	0,47%	2,53%
C188	Bösartige Neubildung: Kolon, mehrere Teilbereiche überlappend	429	1292	0,08%	0,25%
C189	Bösartige Neubildung: Kolon, nicht näher bezeichnet	5932	32144	1,15%	6,23%
C19	Bösartige Neubildung am Rektosigmoid, Übergang	833	4137	0,16%	0,80%
C20	Bösartige Neubildung des Rektums	3217	17684	0,62%	3,43%
C210	Bösartige Neubildung: Anus, nicht näher bezeichnet	361	829	0,07%	0,16%
C211	Bösartige Neubildung: Analkanal	330	693	0,06%	0,13%
C212	Bösartige Neubildung: Kloakenregion	90	300	0,02%	0,06%
C218	Bösartige Neubildung: Rektum, Anus und Analkanal, mehrere Teilbereiche überlappend	390	876	0,08%	0,17%
		18592	90545	3,60%	17,55%
		515785	2277603		

Die Häufigkeit der Nennung von Kodes aus dem Bereich bösartiger Neubildungen des Kolons lag in der OLU-Gruppe deutlich unter der in der ILU-Gruppe. Das wäre mit einem Off-Label-Use zugunsten der Neubildungen schwer vereinbar. Eine Erklärung für die „kontraintuitiv" ungleichen Häufigkeiten zu suchen, kann nicht Gegenstand dieser Analysen sein. In ungleichen Verteilungen des Alters kann die Ursache nicht liegen, aber im höheren Anteil von Männern in der ILU-Gruppe und der bekannt höheren Inzidenz des kolorektalen Karzinoms bei Männern. Der Frage eines protektiv motivierten Off-Label-Use von ASS am Beispiel des kolorektalen Karzinoms auf der gegebenen Datenbasis weiter nachgehen zu wollen, erscheint also nicht sinnvoll.

Die weitere Sichtung offenbarte keine eigenständig medizinisch plausiblen Indikationen als Kandidaten für einen beabsichtigten Off-Label-Use, d.h. die zahlreichen weiteren Diagnosen waren am ehesten als Komorbiditäten zu deuten.

Beim Vergleich der Häufigkeiten (Anteil an der Gruppe) der Nennungen aller ICD-Kodes der OLU-Gruppe mit den Häufigkeiten derselben Kodes der ILU-Gruppe wurden alle 12.479 Kodes der OLU-Gruppe auch in der ILU-Gruppe angetroffen. Das bedeutet, daß in der ILU-Gruppe alle Diagnosen als Komorbiditäten oder Diagnosewechsel im Beobachtungszeitraum vertreten waren, die in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use hätten motiviert haben können, sofern es sich nicht um scheinbaren Off-Label-Use infolge unvollständiger Kodierung handelte. 8.551 Kodes waren in der OLU-Gruppe – wenig - häufiger als in der ILU-Gruppe, 1.978 Kodes in der ILU-Gruppe, 1.949 in beiden Gruppen gleich häufig (Abb. 3.1.1.2.6.1). Formallogisch kann nicht davon ausgegangen werden, nur die in der OLU-Gruppe häufigeren Diagnosen kämen als Motiv für einen Off-Label-Use in Frage, denn z.B. eine Komorbidität in der ILU-Gruppe kann sehr wohl in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use initiiert haben. Zu den – nicht zwangsläufig disjunkten - Diagnosen mit den größten Unterschieden der Häufigkeiten gehörten als mögliche in-label-Indikationen Zerebrale transitorische Ischämien (Tab. 3.1.1.2.6.3).

Warum in der ILU-Gruppe Indikationen häufiger als Komorbiditäten vertreten waren als sie in der OLU-Gruppe als putative off-label-Indikationen auftraten (Tab. 3.1.1.2.6.4), lässt sich wohl nur als Zufall erklären.

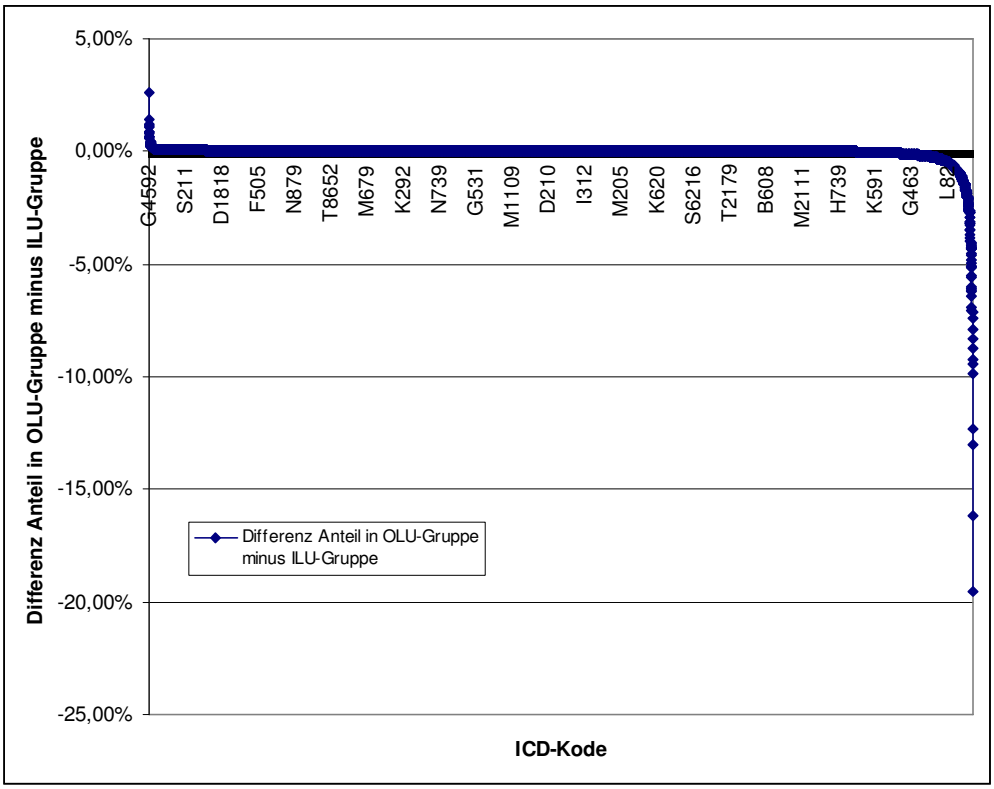


Abbildung 3.1.1.2.6.1: Verordnung von ASS außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) der Diagnosen

Tabelle 3.1.1.2.6.3: Verordnung von ASS außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Die 12 Diagnosen mit den größten Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) der Diagnosen (36% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	Differenz Anteil in OLU-Gruppe minus ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an OLU-Gruppe	ErsterWert von ICD_TITEL_2010/2011
G4592	2,59%	2,98%	5,57%	Zerebrale transitorische Ischämie, nicht näher bezeichnet: Komplette Rückbildung innerhalb von 1 bis 24 Stunden
N898	1,41%	2,73%	4,14%	Sonstige näher bezeichnete nichtentzündliche Krankheiten der Vagina
N959	1,22%	2,53%	3,76%	Klimakterische Störung, nicht näher bezeichnet
N952	1,13%	3,56%	4,68%	Atrophische Kolpitis in der Postmenopause
G4599	1,07%	1,61%	2,68%	Zerebrale transitorische Ischämie, nicht näher bezeichnet: Verlauf der Rückbildung nicht näher bezeichnet
N951	0,89%	1,99%	2,88%	Zustände im Zusammenhang mit der Menopause und dem Klimakterium
Z123	0,89%	1,92%	2,81%	Spezielle Verfahren zur Untersuchung auf Neubildung der Mamma [Brustdrüse]
G439	0,77%	1,64%	2,41%	Migräne, nicht näher bezeichnet
C509	0,67%	2,23%	2,90%	Bösartige Neubildung: Brustdrüse, nicht näher bezeichnet
H348	0,64%	0,93%	1,57%	Sonstiger Netzhautgefäßverschluss
Z309	0,63%	0,50%	1,12%	Kontrazeptive Maßnahme, nicht näher bezeichnet
G459	0,56%	0,95%	1,51%	Zerebrale transitorische Ischämie, nicht näher bezeichnet

Tabelle 3.1.1.2.6.4: Verordnung von ASS außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Die 25 Diagnosen mit den größten negativen (also in der ILU-Gruppe häufiger) Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) der Diagnosen (2,9-Faches der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	Differenz Anteil in OLU-Gruppe minus ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an OLU-Gruppe	ErsterWert von ICD_TITEL_2010/2011

J4499	-4,95%	11,61%	6,67%	Chronische obstruktive Lungenkrankheit, nicht näher bezeichnet: FEV1 nicht näher bezeichnet
Z950	-5,06%	7,15%	2,09%	Vorhandensein eines implantierten Herzschrittmachers oder eines implantierten Kardiodefibrillators
R060	-5,11%	9,02%	3,91%	Dyspnoe
I1100	-5,18%	8,09%	2,90%	Hypertensive Herzkrankheit mit (kongestiver) Herzinsuffizienz: Ohne Angabe einer hypertensiven Krise
I208	-5,50%	6,38%	0,88%	Sonstige Formen der Angina pectoris
I209	-5,60%	7,48%	1,89%	Angina pectoris, nicht näher bezeichnet
F171	-5,98%	11,27%	5,29%	Psychische und Verhaltensstörungen durch Tabak: Schädlicher Gebrauch
E876	-6,11%	13,41%	7,30%	Hypokaliämie
I1190	-6,18%	12,22%	6,05%	Hypertensive Herzkrankheit ohne (kongestive) Herzinsuffizienz: Ohne Angabe einer hypertensiven Krise
I5012	-6,23%	8,26%	2,03%	Linksherzinsuffizienz: Mit Beschwerden bei stärkerer Belastung
Z251	-6,46%	28,46%	22,00%	Notwendigkeit der Impfung gegen Grippe [Influenza]
E790	-6,91%	20,29%	13,38%	Hyperurikämie ohne Zeichen von entzündlicher Arthritis oder tophischer Gicht
I5013	-7,03%	8,90%	1,86%	Linksherzinsuffizienz: Mit Beschwerden bei leichterer Belastung
I340	-7,14%	10,72%	3,58%	Mitralklappeninsuffizienz
N183	-7,41%	11,45%	4,04%	Chronische Nierenkrankheit, Stadium 3
N40	-7,92%	18,03%	10,10%	Prostatahyperplasie
Z922	-8,31%	16,50%	8,19%	Dauertherapie (gegenwärtig) mit anderen Arzneimitteln in der Eigenanamnese
I509	-8,76%	18,79%	10,03%	Herzinsuffizienz, nicht näher bezeichnet
I1090	-9,23%	75,59%	66,36%	Essentielle Hypertonie, nicht näher bezeichnet: Ohne Angabe einer hypertensiven Krise
E1190	-9,45%	36,45%	27,00%	Nicht primär insulinabhängiger Diabetes mellitus [Typ-2-Diabetes]: Ohne Komplikationen: Nicht als entgleist bezeichnet
Z921	-9,87%	14,36%	4,49%	Dauertherapie (gegenwärtig) mit Antikoagulanzien in der Eigenanamnese
E782	-12,31%	19,45%	7,14%	Gemischte Hyperlipidämie
E780	-13,05%	36,05%	23,01%	Reine Hypercholesterinämie
E785	-16,18%	34,40%	18,22%	Hyperlipidämie, nicht näher bezeichnet
I1000	-19,51%	49,29%	29,77%	Benigne essentielle Hypertonie: Ohne Angabe einer hypertensiven Krise

3.1.1.3 Bewertung:

Bei als gut qualifizierten Operationalisierbarkeit des zugelassenen Anwendungsgebietes und trotz der datenschutzrechtlichen Restriktionen erscheint dank post-hoc Rekonstruktionen

wahrscheinlich, daß in den Jahren 2010 und 2011 Acetylsalicylsäure bezüglich der Diagnosen vollständig konform mit den zugelassenen Anwendungsgebieten verordnet wurde.

Frauen hatten einen Anteil von 46% an den Versicherten. Eine Erklärung hierfür kann nicht gegeben werden.

3.1.1.3.1 OLU-Relevanz aus Perspektive seltener Krankheiten

Es wurde kein für eine seltene Krankheit interessanter Off-Label-Use von Acetylsalicylsäure identifiziert.

3.1.1.3.2 OLU-Relevanz aus quantitativer Perspektive

Es wurde kein Off-Label-Use von Acetylsalicylsäure identifiziert.

3.1.2 Clopidogrel (B01AC04)

3.1.2.1 Anwendungsgebiete (2015):

Prävention atherothrombotischer Ereignisse

Clopidogrel ist indiziert bei:

- erwachsenen Patienten mit Herzinfarkt (wenige Tage bis weniger als 35 Tage zurückliegend), mit ischämischem Schlaganfall (7 Tage bis weniger als 6 Monate zurückliegend) oder mit nachgewiesener peripherer arterieller Verschlusskrankheit,
- erwachsenen Patienten mit akutem Koronarsyndrom:
  - akutes Koronarsyndrom ohne ST-Strecken-Hebung (instabile Angina Pectoris oder Non-Q-Wave-Myokard-infarkt), einschließlich Patienten, denen bei einer perkutanen Koronarintervention ein Stent implantiert wurde, in Kombination mit Acetylsalicylsäure (ASS),
  - akuter Myokardinfarkt mit ST-Strecken-Hebung, in Kombination mit ASS bei medizinisch behandelten Patienten, für die eine thrombolytische Therapie infrage kommt.

Prävention atherothrombotischer und thromboembolischer Ereignisse bei Vorhofflimmern

Bei erwachsenen Patienten mit Vorhofflimmern, bei denen wenigstens ein Risikofaktor für vaskuläre Ereignisse vorliegt, die keine Vitamin-K-Antagonisten-(VKA-)Therapie erhalten können und die ein geringes Blutungsrisiko aufweisen, ist Clopidogrel in Kombination mit ASS angezeigt zur Prophylaxe atherothrombotischer und thromboembolischer Ereignisse, einschließlich Schlaganfall.

Die optimale Behandlungsdauer ist nicht formal festgeschrieben.

Mindestalter 18 Jahre

Operationalisierung der Anwendungsgebiete:

- I21.- Akuter Myokardinfarkt
- I22.- Rezidivierender Myokardinfarkt
- I79.2 Periphere Angiopathie bei anderenorts klassifizierten Krankheiten
- E11.50 Nicht primär insulinabhängiger Diabetes mellitus [Typ-2-Diabetes] Mit peripheren vaskulären Komplikationen, Nicht als entgleist bezeichnet
- I73.9 Periphere Gefäßkrankheit, nicht näher bezeichnet
- I70.2- Atherosklerose der Extremitätenarterien
- I48.- Vorhofflimmern und Vorhofflattern
- I25.21 Alter Myokardinfarkt 4 Monate bis unter 1 Jahr zurückliegend
- I63.- Hirninfarkt
- I65.- Verschluss und Stenose präzerebraler Arterien ohne resultierenden Hirninfarkt
- I66.- Verschluss und Stenose zerebraler Arterien ohne resultierenden Hirninfarkt
- I69.3 Folgen eines Hirninfarktes

Kritik der Operationalisierung:

Die optionale Kopplung an perkutane Koronarintervention (PCI) mit Stenting wurde nicht gewürdigt, weil OPS-Kodes nicht berücksichtigt werden konnten. Dies ist nicht bedeutsam, da

diese Kopplung eben nur optional vorgegeben ist. Die obligate Kombination mit Acetylsalicylsäure (ASS) in einem Teil der Anwendungsgebiete wurde nicht berücksichtigt, weil sich die SQL-Abfragen aus Effizienzgründen auf Standardabfragen, die auf alle zu untersuchende Wirkstoffe anwendbar waren, zu beschränken hatten, so daß Komedikationen nicht durch ATC-Kodes als Bedingung einbezogen werden konnten. Entsprechendes gilt für die Nebenbedingungen, die nicht als solche einbezogen werden konnten. Clopidogrel bei isoliertem Verschluss oder isolierter Stenose präzerebraler Arterien ohne resultierenden Hirninfarkt wäre Off-Label-Use. I25.21 Alter Myokardinfarkt 4 Monate bis unter 1 Jahr zurückliegend wurde fälschlich in die Operationalisierung des in-label-use einbezogen, wäre aber eigentlich eine relative Kontraindikation für die Initiierung von Clopidogrel. Die Operationalisierung wurde als gut bewertet, ist aber in dieser Kenntnis formal nur ausreichend.

3.1.2.2. Ergebnisse:

3.1.2.2.1 Übersicht: Verordnungen nach Altersgruppen

Unter Berücksichtigung der datenschutzrechtlichen Einschränkungen (n>=1<=30 als n=30 gesetzt) wurden mindestens n= 854.109 (OLU + ILU) bzw. n= 811.059 (OLU + IOLU) und höchstens n= 854.166 (OLU + ILU) bzw. n= 811.116 (OLU + IOLU) Patienten behandelt (Tab. 3.1.2.2.1.1). Bei 99,87% der Patienten standen der Auswertung ambulant und ggf. anläßlich eines stationären Aufenthaltes im Beobachtungszeitraum kodierte Diagnosen, bei dem Rest ausschließlich anläßlich eines stationären Aufenthaltes kodierte Diagnosen zur Verfügung. Patienten mit IOLU machten also etwa 80% der OLU-Patienten aus, weshalb auf gesonderte Sichtung der Diagnosen in der IOLU-Gruppe verzichtet wird. In erster Betrachtung gemäß Operationalisierung betrug ILU 75%, OLU 25% bzw. IOLU 21%, bei den ausschließlich ambulant behandelten Patienten ILU 67%, OLU 33% bzw. IOLU 29%.

Tabelle 3.1.2.2.1.1: Verordnung von Clopidogrel im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen

	ambulant & stationär			ambulant		
AGEGROUP	CNT_D_PSID **_IOLU**	CNT_D_PSID **_ILU**	CNT_D_PSID **_OLU**	CNT_D_PSID **_IOLU**	CNT_D_PSID **_ILU**	CNT_D_PSID **_OLU**
< 1	30		30	30		30
1 < 14	55	30	68	55	30	68
14 < 18	42	30	54	44	30	57
18 < 30	445	550	534	511	471	610
30 < 40	1186	3383	1490	1537	2985	1880
40 < 50	8471	29673	10780	11248	26579	13852
50 < 60	26645	87171	33543	33438	79469	41171
60 < 70	43031	144534	54207	54777	130926	67637
70 < 80	59642	231985	74277	81446	206227	99589
80 < 90	26203	130957	33116	41912	112316	51407
90 < 100	2853	14046	3549	4925	11633	5924
>= 100	42	142	47	62	116	72
subtotal min	168616	642443	211666	229956	570724	282268
subtotal max	168645	642501	211695	229985	570782	282297
total min	811059		854109	800680		852992
total max	811146		854196	800767		853079
total min	20,8%	75,2%	24,8%	28,7%	66,9%	33,1%
total max	20,8%	75,2%	24,8%	28,7%	66,9%	33,1%

3.1.2.2.2 Übersicht: Verordnungen nach Geschlecht und Altersgruppen

Bei einem Anteil von etwa 38% Frauen („1“) lag die Quote des OLU bei Männern („2“) bei etwa 24% und bei Frauen bei etwa 27% (Tab. 3.1.2.2.2.1, Abb. 3.1.2.2.2.1).

Tabelle 3.1.2.2.2.1: Verordnung von Clopidogrel im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht (1=w, 2=m)

AGEGROUP	SEX	CNT_D_PSID_**IOLU**	CNT_D_PSID_**ILU**	CNT_D_PSID_**OLU**	SEX	CNT_D_PSID_**IOLU**	CNT_D_PSID_**ILU**	CNT_D_PSID_**OLU**
< 1	1	30		30	2	30	0	30
1 < 14	1	30	30	34	2	30	30	34
14 < 18	1	30	30	30	2	30	30	30
18 < 30	1	254	265	301	2	191	285	233
30 < 40	1	545	1052	657	2	641	2331	833
40 < 50	1	2671	7447	3284	2	5800	22226	7496
50 < 60	1	7856	21588	9651	2	18789	65583	23892
60 < 70	1	15026	41942	18613	2	28005	102592	35594
70 < 80	1	25906	84939	31912	2	33736	147046	42365
80 < 90	1	15117	68559	19018	2	11086	62398	14098
90 < 100	1	2114	9616	2630	2	739	4430	919
>= 100	1	34	115	37	2	30	30	30
subtotal min		69526	235525	86139		98991	406894	125467
subtotal max		69613	235583	86197		99107	406981	125554
total min		305051		321664		505885		532361
total max		305196		321780		506088		532535
total min		22,8%	73,2%	26,8%		19,6%	76,4%	23,6%
total max		22,8%	73,2%	26,8%		19,6%	76,4%	23,6%
total min								854025
total max								854315
total min				37,7%				62,3%
total max				37,7%				62,3%

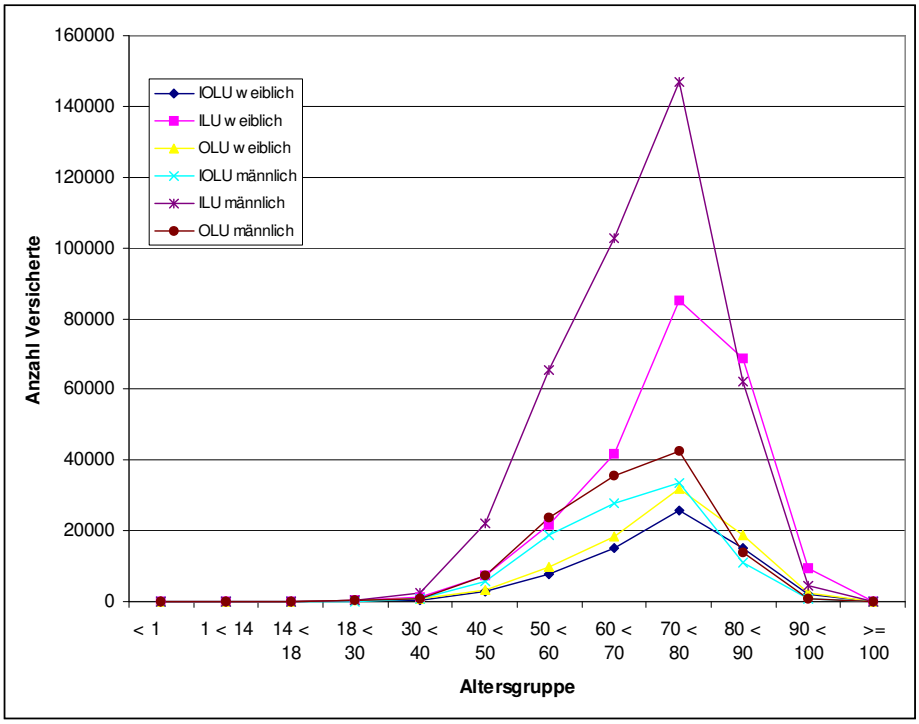


Abbildung 3.1.2.2.2.1: Verordnung von Clopidogrel im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht

3.1.2.2.3 Analyse der Diagnosen in der In-Label-Gruppe

In der ILU-Gruppe fand sich bei 1.468.831 Versicherten mindestens einer der Kodes gemäß Operationalisierung (Tab. 3.1.2.2.3.1).

Tabelle 3.1.2.2.3.1: Verordnung von Clopidogrel im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU): Versicherte mit Nennung der Indikationen

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	CNT_DISTINCT_PSID
E1150	Nicht primär insulinabhängiger Diabetes mellitus [Typ-2-Diabetes]: Mit peripheren vaskulären Komplikationen: Nicht als entgleist bezeichnet	43142
I210	Akuter transmuraler Myokardinfarkt der Vorderwand	63034
I211	Akuter transmuraler Myokardinfarkt der Hinterwand	72812
I212	Akuter transmuraler Myokardinfarkt an sonstigen Lokalisationen	12446
I213	Akuter transmuraler Myokardinfarkt an nicht näher bezeichneter Lokalisation	6541
I214	Akuter subendokardialer Myokardinfarkt	119741
I219	Akuter Myokardinfarkt, nicht näher bezeichnet	155103
I220	Rezidivierender Myokardinfarkt der Vorderwand	1723
I221	Rezidivierender Myokardinfarkt der Hinterwand	1774
I228	Rezidivierender Myokardinfarkt an sonstigen Lokalisationen	1248
I229	Rezidivierender Myokardinfarkt an nicht näher bezeichneter Lokalisation	3305
I2521	Alter Myokardinfarkt: 4 Monate bis unter 1 Jahr zurückliegend	39087

I480	Vorhofflattern	2146
I4800	Vorhofflattern: Paroxysmal	12212
I4801	Vorhofflattern: Chronisch	3175
I4809	Vorhofflattern: Nicht näher bezeichnet	6217
I481	Vorhofflimmern	13252
I4810	Vorhofflimmern: Paroxysmal	96672
I4811	Vorhofflimmern: Chronisch	73259
I4819	Vorhofflimmern: Nicht näher bezeichnet	83678
I630	Hirninfarkt durch Thrombose präzerebraler Arterien	5420
I631	Hirninfarkt durch Embolie präzerebraler Arterien	3712
I632	Hirninfarkt durch nicht näher bezeichneten Verschluss oder Stenose präzerebraler Arterien	5406
I633	Hirninfarkt durch Thrombose zerebraler Arterien	17825
I634	Hirninfarkt durch Embolie zerebraler Arterien	19637
I635	Hirninfarkt durch nicht näher bezeichneten Verschluss oder Stenose zerebraler Arterien	32263
I636	Hirninfarkt durch Thrombose der Hirnvenen, nichteitrig	146
I638	Sonstiger Hirninfarkt	10837
I639	Hirninfarkt, nicht näher bezeichnet	67743
I650	Verschluss und Stenose der A. vertebralis	12058
I651	Verschluss und Stenose der A. basilaris	2817
I652	Verschluss und Stenose der A. carotis	128761
I653	Verschluss und Stenose mehrerer und beidseitiger präzerebraler Arterien	16580
I658	Verschluss und Stenose sonstiger präzerebraler Arterien	2044
I659	Verschluss und Stenose einer nicht näher bezeichneten präzerebralen Arterie	4980
I660	Verschluss und Stenose der A. cerebri media	3659
I661	Verschluss und Stenose der A. cerebri anterior	449
I662	Verschluss und Stenose der A. cerebri posterior	827
I663	Verschluss und Stenose der Aa. cerebelli	1108
I664	Verschluss und Stenose mehrerer und beidseitiger zerebraler Arterien	1250
I668	Verschluss und Stenose sonstiger zerebraler Arterien	743
I669	Verschluss und Stenose einer nicht näher bezeichneten zerebralen Arterie	2610
I693	Folgen eines Hirninfarktes	58370
I702	Atherosklerose der Extremitätenarterien	8447
I739	Periphere Gefäßkrankheit, nicht näher bezeichnet	205138
I792	Periphere Angiopathie bei anderenorts klassifizierten Krankheiten	45434
		1468831

Damit hatten mehr als doppelt so viele Versicherte (2,3fach) der ILU-Gruppe einen Kode gemäß Operationalisierung als der Gruppengröße (642.443 bis 642.501) entsprach. Ursachen können nur Mehrfachkodierungen sein, als Komorbiditäten und oder infolge zwischen Ärzten und über die Quartale variierender Kodiergewohnheiten wechselnde Kodes, auch unterschiedliche Kodes zum selben Sachverhalt. Daraus kann nicht geschlossen werden, jedem Versicherten der ILU-Gruppe wäre mindestens einmal (in-label-use) einer dieser In-Label-Kodes zugeordnet worden; dies kann aber auch nicht ausgeschlossen werden. I25.21 Alter Myokardinfarkt 4 Monate bis unter 1 Jahr zurückliegend wurde fälschlich in die Operationalisierung des in-label-use einbezogen, wäre aber

eigentlich eine relative Kontraindikation für die Initiierung von Clopidogrel. Vermutlich wurde dieser Kode teilweise zur Kodierung bei Erhaltungstherapie herangezogen.

Formal 74% der ILU-Gruppe wurde zum Beispiel ein Kode zur koronaren Herzkrankheit zugeordnet (Tab. 3.1.2.2.3.2). Indem Kodes aus diesem Bereich aber im Zeitverlauf und durch unterschiedliche Ärzte nicht zwangsläufig gleichsinnig gehandhabt wurden, kann dies nicht damit gleichzusetzen, 74% der ILU-Gruppe wäre Clopidogrel wegen einer koronaren Herzkrankheit verordnet worden. Formal 42% der ILU-Gruppe wurde ein Kode zum Vorhofflimmern zugeordnet (Tab. 3.1.2.2.3.2). Vorhofflimmern aber kann isoliert auftreten und – bei Vorliegen vaskulärer Risikofaktoren – Clopidogrel als in-label-use rechtfertigen. Vorhofflimmern kann aber auch neben der koronaren Herzkrankheit auftreten. Clopidogrel bei isoliertem Vorhofflattern wäre Off-Label-Use; Vorhofflattern kann aber im Beobachtungszeitraum dem Vorhofflimmern vorausgegangen sein, was sich auf der gegebenen Datenbasis nicht differenzieren lässt. Formal 28% der ILU-Gruppe wurde ein Kode zu Verschluss und Stenose hirnversorgender Arterien ohne Hirninfarkt zugeordnet (Tab. 3.1.2.2.3.2). Wäre dies eine isolierte Indikation für Clopidogrel, so wäre das Off-Label-Use. Verschluss oder Stenose hirnversorgender Arterien ohne Hirninfarkt wäre aber bedeutsamer Risikofaktor im Sinne der Formulierung des Anwendungsgebietes, um Clopidogrel in Kombination mit ASS bei Vorhofflimmern als in-label-use zu rechtfertigen. Entsprechendes gilt für vaskuläre Komplikationen bei Typ II-Diabestes (E11.50). Die vorliegende Datenstruktur, die Folge datenschutzrechtlicher Vorgaben ist (u.a. bezüglich Aggregationen nach Diagnosemustern), erlaubt keine Aufklärung, so daß offen bleiben muß inwieweit die ILU-Gruppe tatsächlich in-label-use darstellt.

Tabelle 3.1.2.2.3.2: Verordnung von Clopidogrel im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU): Versicherte mit Nennung der Indikationen – Synopse mit Anteilen an der ILU-Gruppengröße

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	CNT_DISTINCT_PSID	von max
I2-	Myokardischämie	476814	74,21%
I48.0	Vorhofflattern	23750	3,70%
I48.1	Vorhofflimmern	266861	41,53%
I63.-	Hirnischämie	162989	25,37%
I693	Folgen eines Hirninfarktes	58370	9,08%
I65.- I66.-	Verschluss und Stenose hirnversorgender Arterien ohne Hirninfarkt	177886	27,69%
I7-	periphere arterielle Verschlusskrankheit	259019	40,31%
	ILU subtotal min	642443	
	ILU subtotal max	642501	

3.1.2.2.4 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen

Off-Label-Use im Sinne der Verordnung an Patienten im Alter <18 Jahre fand sich bei Zusammenfassung der ILU- und OLU-Gruppe bei 0,15%o bis höchstens 0,25%o (Tab. 3.1.2.2.4.1).

Tabelle 3.1.2.2.4.1: Verordnung von Clopidogrel außerhalb der zugelassenen Altersgruppen als Anteil aller Verordnungen gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) (max/min gemäß Datenschutzregelung)

	IOLU	ILU	OLU
< 1 min	0,00012%	0,00000%	0,00012%
1 < 14 min	0,00678%	0,00012%	0,00796%
14 < 18 min	0,00518%	0,00012%	0,00632%
< 1 max	0,00370%	0,00000%	0,00351%
1 < 14 max	0,00678%	0,00351%	0,00796%
14 < 18 max	0,00518%	0,00351%	0,00632%
0 < 18 min	0,01208%	0,00023%	0,01440%
0 < 18 max	0,01566%	0,00702%	0,01779%

Die Altersgruppe 1 < 18 Jahre der ILU-Gruppe konnte vor dem Hintergrund der Datenschutzregelung nur 2 bis maximal 60 Personen umfassen, weshalb nur die Diagnosen gemäß Operationalisierung gesichtet und nur deskriptiv präsentiert (Tab. 3.1.2.2.4.2) wurden. Infolge der Datenschutzregelung erhöht sich das Minimum artifiziell auf n=29. Wie oben dargelegt, kann nicht zwischen isolierten Indikationen und komorbiden Diagnosen unterschieden werden

Tabelle 3.1.2.2.4.2: Verordnung von Clopidogrel außerhalb (zusammengefasst 1 < 18 Jahre) der zugelassenen Altersgruppen mit Diagnosen gemäß Operationalisierung (ILU) (max/min gemäß Datenschutzregelung)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Sum - CNT_DISTINCT_PSID max	Sum - CNT_DISTINCT_PSID min
I210	Akuter transmuraler Myokardinfarkt der Vorderwand	30	1
I212	Akuter transmuraler Myokardinfarkt an sonstigen Lokalisationen	30	1
I4800	Vorhofflattern: Paroxysmal	30	1
I4809	Vorhofflattern: Nicht näher bezeichnet	30	1
I4810	Vorhofflimmern: Paroxysmal	30	1
I631	Hirninfarkt durch Embolie präzerebraler Arterien	30	1
I632	Hirninfarkt durch nicht näher bezeichneten Verschluss oder Stenose präzerebraler Arterien	30	1
I634	Hirninfarkt durch Embolie zerebraler Arterien	60	2
I635	Hirninfarkt durch nicht näher bezeichneten Verschluss oder Stenose zerebraler Arterien	120	4
I638	Sonstiger Hirninfarkt	60	2
I639	Hirninfarkt, nicht näher bezeichnet	60	2
I652	Verschluss und Stenose der A. carotis	30	1
I659	Verschluss und Stenose einer nicht näher bezeichneten präzerebralen Arterie	30	1
I660	Verschluss und Stenose der A. cerebri media	30	1
I663	Verschluss und Stenose der Aa. cerebelli	60	2
I669	Verschluss und Stenose einer nicht näher bezeichneten zerebralen Arterie	30	1
I693	Folgen eines Hirninfarktes	90	3

I739	Periphere Gefäßkrankheit, nicht näher bezeichnet	90	3
Total Result		870	29

Da es sich nur um 1 bis maximal 60 Versicherte handeln kann, wird auf Versuche weitergehender Quantifizierung verzichtet. Jedenfalls darf als sicher davon ausgegangen werden, daß hier ein beabsichtigter Einsatz von Clopidogrel außerhalb der zugelassenen Altersgruppen erfolgte.

In der OLU-Gruppe im Alter 0 < 18 Jahre waren 1.036 Diagnosen bei 123 bis 152 (max/min gemäß Datenschutzregelung) Versicherten zu sichten. Mögliche Kandidaten für einen beabsichtigten Off-Label-Use, hier also außerhalb des zugelassenen Diagnosespektrums und außerhalb der zugelassenen Altergruppen, sind in Tabelle 3.1.2.2.4.3 zusammengestellt. Hier würde zum Beispiel I200 Instabile Angina pectoris einer Diagnose im zugelassenen Anwendungsgebiet entsprechen. Herzklappenkrankheiten dürften wahrscheinlich eher nicht den Off-Label-Use motiviert haben, es sei denn nach Klappenersatz mit Kontraindikationen gegen Antikoagulantien. Vorhandensein von kardialem oder vaskulärem Implantat würde Koronarstents einschließen, was mit dem zugelassenen Diagnosespektrum konform sein könnte, nicht aber Stents in anderen Gefäßgebieten.

Eine quantitative Aufklärung dieses Off-Label-Use kann wegen der datenschutzrechtlichen Vorgaben nicht gelingen.

Tabelle 3.1.2.2.4.3: Verordnung von Clopidogrel außerhalb (zusammengefasst 0 < 18 Jahre) der zugelassenen Altersgruppen mit Diagnosen außerhalb des zugelassenen Diagnosespektrums (OLU) (max/min gemäß Datenschutzregelung)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Sum - CNT_DISTINCT_PSID max	Sum - CNT_DISTINCT_PSID min
I050	Mitralklappenstenose	30	1
I070	Trikuspidalklappenstenose	30	1
I071	Trikuspidalklappeninsuffizienz	120	4
I078	Sonstige Trikuspidalklappenkrankheiten	60	2
I080	Krankheiten der Mitral- und Aortenklappe, kombiniert	60	2
I200	Instabile Angina pectoris	30	1
I2511	Atherosklerotische Herzkrankheit: Ein-Gefäßerkrankung	60	2
I2514	Atherosklerotische Herzkrankheit: Stenose des linken Hauptstammes	30	1
I254	Koronararterienaneurysma	30	1
I255	Ischämische Kardiomyopathie	30	1
I258	Sonstige Formen der chronischen ischämischen Herzkrankheit	60	2
I259	Chronische ischämische Herzkrankheit, nicht näher bezeichnet	30	1
I330	Akute und subakute infektiöse Endokarditis	30	1
I340	Mitralklappeninsuffizienz	120	4
I351	Aortenklappeninsuffizienz	90	3
I361	Nichtrheumatische Trikuspidalklappeninsuffizienz	120	4
I370	Pulmonalklappenstenose	60	2
I371	Pulmonalklappeninsuffizienz	120	4

I378	Sonstige Pulmonalklappenkrankheiten	30	1
I379	Pulmonalklappenkrankheit, nicht näher bezeichnet	30	1
I38	Endokarditis, Herzklappe nicht näher bezeichnet	150	5
I64	Schlaganfall, nicht als Blutung oder Infarkt bezeichnet	60	2
I675	Moyamoya-Syndrom	30	1
I677	Zerebrale Arteriitis, anderenorts nicht klassifiziert	30	1
Z921	Dauertherapie (gegenwärtig) mit Antikoagulanzien in der Eigenanamnese	150	5
Z922	Dauertherapie (gegenwärtig) mit anderen Arzneimitteln in der Eigenanamnese	120	4
Z951	Vorhandensein eines aortokoronaren Bypasses	90	3
Z953	Vorhandensein einer xenogenen Herzklappe	60	2
Z954	Vorhandensein eines anderen Herzklappenersatzes	30	1
Z955	Vorhandensein eines Implantates oder Transplantates nach koronarer Gefäßplastik	30	1
Z9588	Vorhandensein von sonstigen kardialen oder vaskulären Implantaten oder Transplantaten	150	5
Z959	Vorhandensein von kardialem oder vaskulärem Implantat oder Transplantat, nicht näher bezeichnet	30	1
		2100	70

3.1.2.2.5 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen nach Geschlecht

In den Altersgruppen 0 < 18 Jahre überwog das weibliche Geschlecht (Tab. 3.1.2.2.5.1) mit 0,12%o bis 0,48%o gegenüber 0,07%o bis 0,29%o (Spannweiten gemäß Datenschutzregelung).

Tabelle 3.1.2.2.5.1: Verordnung von Clopidogrel außerhalb der zugelassenen Altersgruppen als Anteil aller Verordnungen gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU), differenziert nach Geschlecht (max/min gemäß Datenschutzregelung; 1=w, 2=m).

	SEX	IOLU	ILU	OLU	SEX	IOLU	ILU	OLU
< 1 min	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%
1 < 14 min	1	0,000%	0,000%	0,011%	2	0,000%	0,000%	0,006%
14 < 18 min	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%
< 1 max	1	0,010%	0,000%	0,009%	2	0,006%	0,000%	0,006%
1 < 14 max	1	0,010%	0,009%	0,011%	2	0,006%	0,006%	0,006%
14 < 18 max	1	0,010%	0,009%	0,009%	2	0,006%	0,006%	0,006%
0 < 18 min	1	0,001%	0,001%	0,011%	2	0,001%	0,000%	0,007%
0 < 18 max	1	0,029%	0,019%	0,029%	2	0,018%	0,011%	0,018%

3.1.2.2.6 Analyse der Diagnosen in der Off-Label-Gruppe

In der OLU-Gruppe waren 11.344 Diagnosen zu sichten; auf eine Auswertung der IOLU-Gruppe wurde verzichtet, weil sie 80% der OLU-Gruppe ausmachte.

An Rang 2 fand sich I259 Chronische ischämische Herzkrankheit, nicht näher bezeichnet (hinter I1090 Essentielle Hypertonie, nicht näher bezeichnet: Ohne Angabe einer hypertensiven Krise). I259 dürfte einer der unter Erhaltungstherapie verwendeten Kodes sein; die Dauer der Erhaltungstherapie wird im zugelassenen Anwendungsgebiet nicht festgeschrieben. Deshalb wurden die Kodes aus dem Kode-Bereich der chronischen koronaren Herzkrankheit gezielt gesichtet.

Dabei fanden sich 451.464 bis 454.451 Nennungen (Tab. 3.1.2.2.6.1). Diese Nennungen können als in-label-use interpretiert werden, insbesondere bezüglich der Erhaltungstherapie. Die Vielfalt der verwendeten Kodes zeigt, daß es nicht sinnvoll gewesen wäre, die Kodierungen bei Erhaltungstherapie antizipieren zu wollen. Daß die instabile Angina pectoris in der OLU-Gruppe erscheint, offenbart einen qualitativen Mangel in der Operationalisierung des ILU dar.

Tabelle 3.1.2.2.6.1: Verordnung von Clopidogrel als prävalenter Off-Label-Use (OLU) unter Berücksichtigung der Kodes aus dem Kode-Bereich der chronischen ischämischen Herzkrankheiten und der Angina pectoris (max/min gemäß Datenschutzregelung)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Sum - CNT_DISTINCT_PSID max	Sum - CNT_DISTINCT_PSID min
I200	Instabile Angina pectoris	34615	34441
I201	Angina pectoris mit nachgewiesenem Koronarspasmus	1334	1189
I208	Sonstige Formen der Angina pectoris	32425	32309
I248	Sonstige Formen der akuten ischämischen Herzkrankheit	3346	3172
I249	Akute ischämische Herzkrankheit, nicht näher bezeichnet	4030	3914
I250	Atherosklerotische Herz-Kreislauf-Krankheit, so beschrieben	8757	8670
I251	Atherosklerotische Herzkrankheit	7671	7497
I2510	Atherosklerotische Herzkrankheit: Ohne hämodynamisch wirksame Stenosen	9772	9685
I2511	Atherosklerotische Herzkrankheit: Ein-Gefäßerkrankung	45318	45173
I2512	Atherosklerotische Herzkrankheit: Zwei-Gefäßerkrankung	42094	42007
I2513	Atherosklerotische Herzkrankheit: Drei-Gefäßerkrankung	45822	45764
I2514	Atherosklerotische Herzkrankheit: Stenose des linken Hauptstammes	4848	4674
I2515	Atherosklerotische Herzkrankheit: Mit stenosierten Bypass-Gefäßen	3390	3274
I2516	Atherosklerotische Herzkrankheit: Mit stenosierten Stents	6792	6647
I2519	Atherosklerotische Herzkrankheit: Nicht näher bezeichnet	43987	43842
I252	Alter Myokardinfarkt	3233	3030
I2520	Alter Myokardinfarkt: 29 Tage bis unter 4 Monate zurückliegend	1762	1530

I2522	Alter Myokardinfarkt: 1 Jahr und länger zurückliegend	13382	13266
I2529	Alter Myokardinfarkt: Nicht näher bezeichnet	13412	13296
I258	Sonstige Formen der chronischen ischämischen Herzkrankheit	7287	7055
I259	Chronische ischämische Herzkrankheit, nicht näher bezeichnet	121174	121029
		454451	451464

Setzt man diese Nennungen in Bezug zur Gesamtzahl der Versicherten in der OLU-Gruppe (211.666 bis 211.695 gemäß Tab. 3.1.2.2.1.1), so könnte auch unter Berücksichtigung von Nennungen unterschiedlicher Kodes aus diesem Bereich über die Quartale und durch unterschiedliche Ärzte dies dahingehend interpretiert werden, die Versicherten der OLU-Gruppe wären nahezu vollständig (100%) als in-label-use behandelt worden Die Kodes sind aber keinesfalls durchgehend als additiv zu verstehen, die genannte Addition der Nennungen zu einer Gesamtsumme ist also formal fragwürdig. Die Datenbasis erlaubt nicht exakt zu quantifizieren, in welchem Umfang Versicherte der OLU-Gruppe tatsächlich in-label behandelt wurden. Das ist auch nicht das Ziel.

Ordnet man unter Zurückstellung der methodischen Bedenken konservativ aus der OLU-Gruppe nur I200 Instabile Angina pectoris und I259 Chronische ischämische Herzkrankheit, nicht näher bezeichnet der ILU-Gruppe zu, so wächst formal der Anteil des in-label-use der mit Clopidogrel behandelten Versicherten auf etwa 93% (Tab. 3.1.2.2.6.2).

Tabelle 3.1.2.2.6.2: Verordnung von Clopidogrel innerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung (ILU) und als Off-Label-Use (OLU) vor und nach Korrektur der Operationalisierung durch Berücksichtigung der Kodes aus dem Kode-Bereich der chronischen ischämischen Herzkrankheiten und der instabilen Angina pectoris (max/min gemäß Datenschutzregelung)

	IOLU	ILU	OLU
subtotal min	168616	642443	211666
subtotal max	168645	642501	211695
total min	811059		854109
total max	811146		854196
total min	20,8%	75,2%	24,8%
total max	20,8%	75,2%	24,8%
I200 min		34441	
I259 min		121029	
I200 max		34615	
I259 max		121174	
	IOLU	ILU	OLU
subtotal min	13146	797913	56196
subtotal max	12856	798290	55906
total min	811059		854109
total max	811146		854196
total min	1,6%	93,4%	6,6%
total max	1,6%	93,5%	6,5%

An Rang 50 fand sich als Resteklasse I64 Schlaganfall, nicht als Blutung oder Infarkt bezeichnet. So unspezifisch dieser Kode ist, so imponiert er doch durch die Häufigkeit seiner Nennung. Unter der

Hypothese, daß auch dieser Kode zur Kodierung der Erhaltungstherapie herangezogen wurde, dann wären diese Versicherten in-label behandelt worden.

Ordnet man unter Zurückstellung der methodischen Bedenken konservativ aus der OLU-Gruppe auch I64 Schlaganfall, nicht als Blutung oder Infarkt bezeichnet der ILU-Gruppe zu, so wächst formal der Anteil des in-label-use der mit Clopidogrel behandelten Versicherten auf etwa 95% (Tab. 3.1.2.2.6.3).

Bei der Umsetzung der Operationalisierung der „nachgewiesenen peripheren arteriellen Verschlusskrankheit als in-label-use in der SQL-Abfrage mittels I70.2- Atherosklerose der Extremitätenarterien wurde irrtümlich I70.2- mit I70.2 gleichgesetzt (Tab. 3.1.2.2.3.1), so daß I7020, I7021, I7022, I7023, I7024 und I7025 ignoriert wurden. Ordnet man unter Zurückstellung der methodischen Bedenken konservativ aus der OLU-Gruppe auch diese Kodes und den unspezifischen Kode I708 Atherosklerose sonstiger Arterien der ILU-Gruppe zu, so wächst formal der Anteil des in-label-use der mit Clopidogrel behandelten Versicherten auf etwa 98% (Tab. 3.1.2.2.6.3).

Tabelle 3.1.2.2.6.3: Verordnung von Clopidogrel innerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung (ILU) und als Off-Label-Use (OLU) vor und nach Korrektur der Operationalisierung durch Berücksichtigung der Kodes aus dem Kode-Bereich der chronischen ischämischen Herzkrankheiten und der instabilen Angina pectoris sowie I64 Schlaganfall, nicht als Blutung oder Infarkt und der peripheren arteriellen Verschlußkrankheit (max/min gemäß Datenschutzregelung)

	IOLU	ILU	OLU
subtotal min	168616	642443	211666
subtotal max	168645	642501	211695
total min	811059		854109
total max	811146		854196
total min	20,8%	75,2%	24,8%
total max	20,8%	75,2%	24,8%
I200 min		34441	
I259 min		121029	
I200 max		34615	
I259 max		121174	
	IOLU	ILU	OLU
subtotal min	13146	797913	56196
subtotal max	12856	798290	55906
total min	811059		854109
total max	811146		854196
total min	1,6%	93,4%	6,6%
total max	1,6%	93,5%	6,5%
I64 min		17412	
I7020 bis I7025, I708 min		24701	
I64 max		17586	
I7020 bis I7025, I708 max		25861	
subtotal min	-28967	840026	14083
subtotal max	-30591	841737	12459
total min	811059		854109
total max	811146		854196
total min	-3,6%	98,4%	1,6%
total max	-3,8%	98,5%	1,5%

Unter Berücksichtigung der Unschärfen der Operationalisierung und der Operationalisierbarkeit ist nicht auszuschließen, daß Clopidogrel bezüglich der Diagnosen vollständig konform mit den zugelassenen Anwendungsgebieten verordnet wurde.

Bei 1.102 bis 2.088 (max/min gemäß Datenschutzregelung) Versicherten wurden Kodes aus dem Bereich der Hirnarterienaneurysmen genannt (Tab. 3.1.2.2.6.4), bei 633 bis 3.910 Versicherten Kodes aus dem Bereich der Subarachnoidalblutung (also i.w. Komplikationen von Hirnarterienaneurysmen), bei 13.565 bis 18.147 Kodes aus dem Bereich thorakaler, abdominaler u.a. Aneurysmen. Diese Diagnosen passen nicht zum Anwendungsgebiet von Clopidogrel und gehören nicht zu den typischen Begleitkrankheiten der Diagnosen des Anwendungsgebietes. Allerdings ist nicht auszuschließen, daß sie zufälligen Koinzidenzen zuzuschreiben sind. Stellt man die Möglichkeit zufälliger Koinzidenz zurück, so kann der Einsatz von Clopidogrel (mit ASS) hier im Kontext interventionell-radiologischer Maßnahmen erfolgt sein. Das wäre Off-Label-Use. Mit den Nennungen zu Aneurysmen wären die Indikationen der OLU-Gruppe formal vollständig aufgeklärt.

Tabelle 3.1.2.2.6.4: Verordnung von Clopidogrel als prävalenter Off-Label-Use (OLU) – Nennungen von Kodes aus den Bereichen Subarachnoidalblutung, Hirnartererienaneurysmen und andere Arterienaneurysmen (max/min gemäß Datenschutzregelung)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Sum - CNT_DISTINCT_PSID max	Sum - CNT_DISTINCT_PSID min
I600	Subarachnoidalblutung, vom Karotissiphon oder der Karotisbifurkation ausgehend	360	12
I601	Subarachnoidalblutung, von der A. cerebri media ausgehend	360	12
I602	Subarachnoidalblutung, von der A. communicans anterior ausgehend	450	15
I603	Subarachnoidalblutung, von der A. communicans posterior ausgehend	300	10
I604	Subarachnoidalblutung, von der A. basilaris ausgehend	300	10
I605	Subarachnoidalblutung, von der A. vertebralis ausgehend	240	8
I606	Subarachnoidalblutung, von sonstigen intrakraniellen Arterien ausgehend	330	11
I607	Subarachnoidalblutung, von nicht näher bezeichneter intrakranieller Arterie ausgehend	420	14
I608	Sonstige Subarachnoidalblutung	390	13
I609	Subarachnoidalblutung, nicht näher bezeichnet	760	528
I671	Zerebrales Aneurysma und zerebrale arteriovenöse Fistel	450	15
I6710	Zerebrales Aneurysma (erworben)	1308	1076
I6711	Zerebrale arteriovenöse Fistel (erworben)	330	11
I711	Aneurysma der Aorta thoracica, rupturiert	330	11
I712	Aneurysma der Aorta thoracica, ohne Angabe einer Ruptur	1455	1223
I713	Aneurysma der Aorta abdominalis, rupturiert	330	11

I714	Aneurysma der Aorta abdominalis, ohne Angabe einer Ruptur	3537	3276
I715	Aortenaneurysma, thorakoabdominal, rupturiert	300	10
I716	Aortenaneurysma, thorakoabdominal, ohne Angabe einer Ruptur	567	306
I718	Aortenaneurysma nicht näher bezeichneter Lokalisation, rupturiert	420	14
I719	Aortenaneurysma nicht näher bezeichneter Lokalisation, ohne Angabe einer Ruptur	3928	3696
I720	Aneurysma und Dissektion der A. carotis	676	357
I721	Aneurysma und Dissektion einer Arterie der oberen Extremität	390	13
I722	Aneurysma und Dissektion der Nierenarterie	390	13
I723	Aneurysma und Dissektion der A. iliaca	651	448
I724	Aneurysma und Dissektion einer Arterie der unteren Extremität	1372	1198
I725	Aneurysma und Dissektion sonstiger präzerebraler Arterien	447	128
I728	Aneurysma und Dissektion sonstiger näher bezeichneter Arterien	1002	741
I729	Aneurysma und Dissektion nicht näher bezeichneter Lokalisation	2352	2120
I60.-	Subarachnoidalblutung	3910	633
I67.1-	Zerebrales Aneurysma und zerebrale arteriovenöse Fistel	2088	1102
I711 bis I729	Aneurysmen etc	18147	13565

D685 Primäre Thrombophilie wurde bei 277 bis 567 Versicherten (max/min gemäß Datenschutzregelung) genannt, D686 Sonstige Thrombophilien bei 170 bis 547 Versicherten. Primäre Thrombophilien könnten theoretisch Kandidaten für einen beabsichtigten primärpräventiven Off-Label-Use von Clopidogrel sein. Die Nennungen der Thrombophilien können aber auch zufälligen Koinzidenzen entsprechen, zumal den primären Thrombophilien auch die Faktor-V-Leiden-Mutation subsumiert wird, deren heterozygote Träger mit etwa 5% und homozygote Träger mit bis zu 0,5% eine recht hohe Prävalenz in der Allgemeinbevölkerung aufweisen. Auf der gegebenen Datenbasis ist es unmöglich, dies zu ergründen, denn die genannten primären Thrombophilien können auch nebenbefundlich kodiert worden sein, was sich hier nicht unterscheiden lässt. Das wäre aber durch gesonderte gezielte Datenbankfragen möglich.

Die weitere Sichtung offenbarte keine weiteren eigenständig medizinisch plausiblen Indikationen als Kandidaten für einen beabsichtigten Off-Label-Use, d.h. die zahlreichen weiteren Diagnosen waren am ehesten als Komorbiditäten zu deuten.

Beim Vergleich der Häufigkeiten (Anteil an der Gruppe) der Nennungen aller ICD-Kodes der OLU-Gruppe mit den Häufigkeiten derselben Kodes der ILU-Gruppe wurden alle 11.344 Kodes der OLU-Gruppe auch in der ILU-Gruppe angetroffen. Das bedeutet, daß in der ILU-Gruppe alle Diagnosen als Komorbiditäten oder Diagnosewechsel im Beobachtungszeitraum vertreten waren, die in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use hätten motiviert haben können, sofern es sich nicht um scheinbaren Off-Label-Use infolge unvollständiger Kodierung handelte. 8.337 Kodes waren in der OLU-Gruppe – wenig - häufiger als in der ILU-Gruppe, 1.834 Kodes in der ILU-Gruppe, 1.173 in beiden Gruppen gleich häufig (Abb. 3.1.2.2.6.1). Formallogisch kann nicht davon ausgegangen werden, nur die in der OLU-Gruppe häufigeren Diagnosen kämen als Motiv für einen Off-Label-

Use in Frage, denn z.B. eine Komorbidität in der ILU-Gruppe kann sehr wohl in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use initiiert haben. Zu den – nicht zwangsläufig disjunkten - Diagnosen mit den größten Unterschieden der Häufigkeiten gehörten als mögliche in-label-Indikationen Kodes zur koronaren Herzkrankheit (Tab. 3.1.2.2.6.5).

Warum in der ILU-Gruppe Indikationen häufiger als Komorbiditäten vertreten waren als sie in der OLU-Gruppe als putative off-label-Indikationen auftraten (Tab. 3.1.2.2.6.6), lässt sich wohl nur als Zufall erklären.

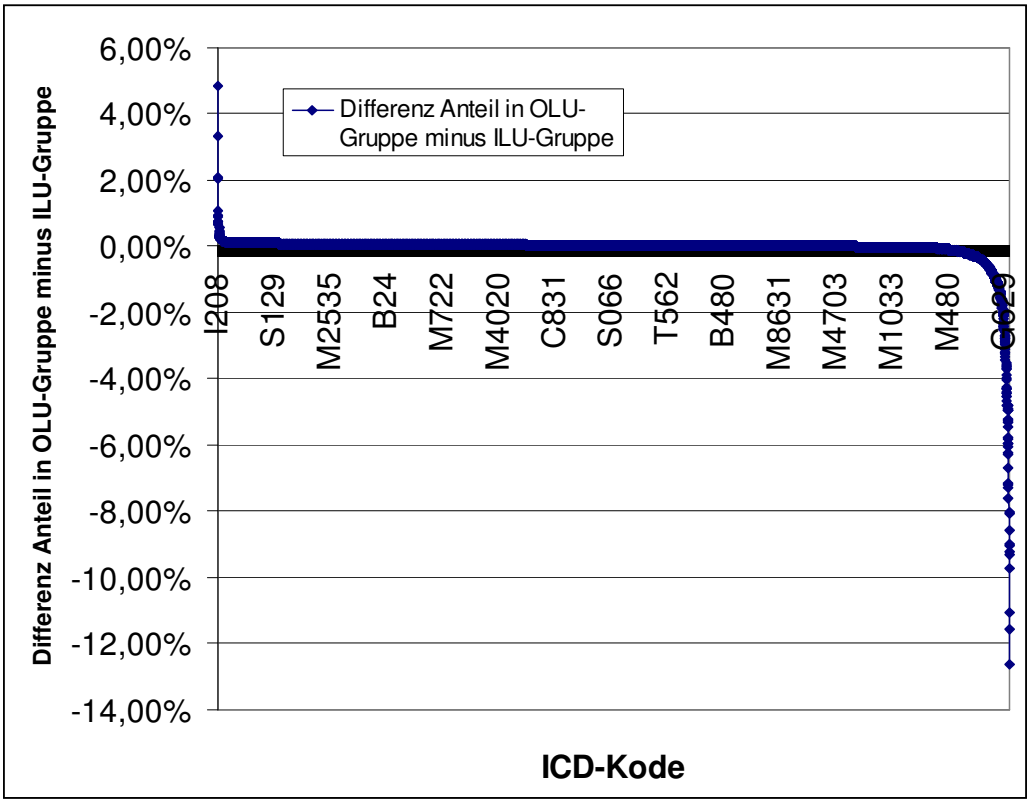


Abbildung 3.1.2.2.6.1: Verordnung von Clopidogrel außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) der Diagnosen

Tabelle 3.1.2.2.6.5: Verordnung von Clopidogrel außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Die 6 Diagnosen mit den größten Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) der Diagnosen (83% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	Differenz Anteil in OLU-Gruppe minus ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an OLU-Gruppe	ErsterWert von ICD_TITEL_2010/2011
I208	4,87%	10,45%	15,32%	Sonstige Formen der Angina pectoris
I200	3,34%	13,01%	16,35%	Instabile Angina pectoris
I209	2,11%	10,04%	12,16%	Angina pectoris, nicht näher bezeichnet
I2511	2,05%	19,36%	21,41%	Atherosklerotische Herzkrankheit: Ein-Gefäßerkrankung
Z129	1,07%	12,48%	13,54%	Spezielle Verfahren zur Untersuchung auf Neubildung, nicht näher bezeichnet
N952	0,94%	3,17%	4,11%	Atrophische Kolpitis in der Postmenopause

Tabelle 3.1.2.2.6.6: Verordnung von Clopidogrel außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Die 9 Diagnosen mit den größten negativen (also in der ILU-Gruppe häufiger) Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) der Diagnosen (1,2-Faches der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	Differenz Anteil in OLU-Gruppe minus ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an OLU-Gruppe	ErsterWert von ICD_TITEL_2010/2011
E876	-8,58%	16,45%	7,87%	Hypokaliämie
N183	-9,00%	15,91%	6,92%	Chronische Nierenkrankheit, Stadium 3
I7020	-9,05%	13,12%	4,07%	Atherosklerose der Extremitätenarterien: Sonstige und nicht näher bezeichnet
I2529	-9,22%	15,56%	6,34%	Alter Myokardinfarkt: Nicht näher bezeichnet
I2522	-9,30%	15,62%	6,32%	Alter Myokardinfarkt: 1 Jahr und länger zurückliegend
E1190	-9,72%	38,57%	28,86%	Nicht primär insulinabhängiger Diabetes mellitus [Typ-2-Diabetes]: Ohne Komplikationen: Nicht als entgleist bezeichnet
I7021	-11,07%	14,82%	3,75%	Atherosklerose der Extremitätenarterien: Becken-Bein-Typ, mit belastungsinduziertem Ischämieschmerz

Z921	-11,58%	20,01%	8,43%	Dauertherapie (gegenwärtig) mit Antikoagulanzien in der Eigenanamnese
I1000	-12,64%	60,44%	47,79%	Benigne essentielle Hypertonie: Ohne Angabe einer hypertensiven Krise

3.1.2.3 Bewertung:

Bei als gut qualifizierten Operationalisierbarkeit des zugelassenen Anwendungsgebietes und trotz der datenschutzrechtlichen Restriktionen erscheint dank post-hoc Rekonstruktionen möglich, daß in den Jahren 2010 und 2011 Clopidogrel bezüglich der Diagnosen vollständig konform mit den zugelassenen Anwendungsgebieten verordnet wurde. Im Rahmen der Analysen haben sich zusätzliche Unschärfen der Operationalisierung, die schlußendlich überinklusiv war, nachdem Nebenbedingungen (Verschluss und Stenose hirnversorgender Arterien ohne resultierenden Hirninfarkt) nicht als solche in den Abfragen gewürdigt werden konnten, und der Operationalisierbarkeit gezeigt.

Jedoch wurden mit Häufigkeit im einstelligen Prozentbereich aus dem Bereich der Hirnarterienaneurysmen sowie aus dem Bereich thorakaler, abdominaler u.a. Aneurysmen genannt, die nicht zum Anwendungsgebiet von Clopidogrel gehören und nicht zu den typischen Begleitkrankheiten der Diagnosen des Anwendungsgebietes. Dieser mögliche Off-Label-Use kann in Zusammenhang mit interventionell-radiologischen Maßnahmen bei Aneurysmen stehen.

Wahrscheinlich wurde das zugelassene Mindestalter (18 Jahre) bei 0,15%o bis höchstens 0,25%o unterschritten.

Frauen hatten einen Anteil von 38% an den Versicherten, denen Clopidogrel verordnet worden war. Eine Erklärung hierfür kann nicht gegeben werden. Zwar ist der Myokardinfarkt bei Frauen seltener, aber nicht in diesem Ausmaß.

3.1.2.3.1 OLU-Relevanz aus Perspektive seltener Krankheiten

Bei primären Thrombophilien könnte Clopidogrel in der Primärprävention von Thrombosen eine Rolle spielen, auch wenn die Daten nicht erlauben zu erkennen, ob Clopidogrel hier tatsächlich zur Primärprävention eingesetzt wurde oder „nur" als Nebendiagnose kodiert. Das ließe sich durch spezielle Datenbankabfragen klären.

3.1.2.3.2 OLU-Relevanz aus quantitativer Perspektive

Als möglicher Off-Label-Use von Clopidogrel wurden interventionell-radiologische Maßnahmen bei Aneurysmen hirnversorgender und peripherer Arterien und der Aorta identifiziert.

3.1.3 Clopidogrel + ASS (B01AC34)

3.1.3.1 Anwendungsgebiete (2010/2015/2016):

Die fixe Kombination von Clopidogrel mit Acetylsalicylsäure (ASS) ist indiziert für die Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei erwachsenen Patienten, die bereits Clopidogrel und Acetylsalicylsäure (ASS) einnehmen. Diese fixe Kombination ist indiziert zur Erhaltungstherapie bei:

- akutem Koronarsyndrom ohne ST-Strecken-Hebung (instabile Angina Pectoris oder Non-Q-Wave-Myokardinfarkt), einschließlich Patienten, denen bei einer perkutanen Koronarintervention ein Stent implantiert wurde,
- akutem Myokardinfarkt mit ST-Strecken-Hebung bei medizinisch behandelten Patienten, für die eine thrombolytische Therapie infrage kommt.

Die optimale Behandlungsdauer ist nicht formal festgeschrieben.

Als Mindestalter wurden 18 Jahre angenommen („Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von DuoPlavin wurden bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren noch nicht gezeigt. DuoPlavin wird für diese Patienten nicht empfohlen.“)

Operationalisierung der Anwendungsgebiete:

- I21.- Akuter Myokardinfarkt
- I22.- Rezidivierender Myokardinfarkt
- I79.2 Periphere Angiopathie bei anderenorts klassifizierten Krankheiten
- E11.50 Nicht primär insulinabhängiger Diabetes mellitus [Typ-2-Diabetes] Mit peripheren vaskulären Komplikationen, Nicht als entgleist bezeichnet
- I73.9 Periphere Gefäßkrankheit, nicht näher bezeichnet
- I70.2- Atherosklerose der Extremitätenarterien
- I48.- Vorhofflimmern und Vorhofflattern
- I25.21 Alter Myokardinfarkt 4 Monate bis unter 1 Jahr zurückliegend
- I63.- Hirninfarkt
- I65.- Verschluss und Stenose präzerebraler Arterien ohne resultierenden Hirninfarkt
- I66.- Verschluss und Stenose zerebraler Arterien ohne resultierenden Hirninfarkt
- I69.3 Folgen eines Hirninfarktes

Kritik der Operationalisierung

Die optionale Kopplung an perkutane Koronarintervention (PCI) mit Stenting wurde nicht gewürdigt, weil OPS-Kodes nicht berücksichtigt werden konnten. Dies ist nicht bedeutsam, da diese Kopplung eben nur optional vorgegeben ist. Fälschlich wurden Kodes als operationalisierend einbezogen, die nur die Monotherapie mit Clopidogrel operationalisieren. Die Operationalisierung wurde als gut bewertet, ist aber in dieser Kenntnis formal allenfalls ausreichend. Jedenfalls wurden Rekonstruktionen notwendig.

3.1.3.2. Ergebnisse:

3.1.3.2.1 Übersicht: Verordnungen nach Altersgruppen

Mit Clopidogrel + ASS wurden n=41.712 (OLU + ILU) bzw. ebenfalls n=41.712 (ILU + IOLU) Patienten behandelt (Tab. 3.1.3.2.1.1). Bei 99,88% der Patienten standen der Auswertung ambulant und ggf. anläßlich eines stationären Aufenthaltes im Beobachtungszeitraum kodierte Diagnosen, bei dem Rest ausschließlich anläßlich eines stationären Aufenthaltes kodierte Diagnosen zur Verfügung. Patienten mit IOLU machten etwa 100% der OLU-Patienten aus; weshalb sich eine gesonderte Sichtung der Diagnosen in der IOLU-Gruppe erübrigte. Ob der Befund identischer Zahlen der Realität entspricht oder Folge eines Irrtums im Datenbankabfrageskript war, wurde aus Effizienzgründen nicht zu klären versucht. In erster Betrachtung gemäß Operationalisierung betrug ILU 74%, OLU 26% und IOLU 26%.

Tabelle 3.1.3.2.1.1: Verordnung von Clopidogrel + ASS im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU)

	CNT_D_PSID_**IOLU**	CNT_D_PSID_**ILU**	CNT_D_PSID_**OLU**	Anteil IOLU an OLU	Anteil ambulant
	10974	30738	10974	100,00%	
total	41712		41712		
total	26,3%	73,7%	26,3%		
ambulant	15178	26483	15178	100,00%	
	41661		41661		
	36,4%	63,6%	36,4%		99,88%

Die drei Gruppen (ILU, OLU, IOLU) wiesen – soweit die Datenschutzregelung dies ermessen lässt – ähnliche Altersverteilungen mit Häufungen in der 6. bis 9. Dekade auf (Tab. 3.1.3.2.1.2, Abb. 3.1.3.2.2.1).

Tabelle 3.1.3.2.1.2: Verordnung von Clopidogrel + ASS im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen

AGEGROUP	CNT_D_PSID_**IOLU**	CNT_D_PSID_**ILU**	CNT_D_PSID_**OLU**
< 1			
1 < 14	30		30
14 < 18	30	30	30
18 < 30	30	34	30
30 < 40	65	219	65
40 < 50	640	1916	640
50 < 60	2112	5042	2112
60 < 70	3207	7452	3207
70 < 80	3836	10991	3836
80 < 90	1037	4727	1037
90 < 100	49	354	49
>= 100		30	
subtotal min	10949	30737	10949
subtotal max	11036	30795	11036
total min	41686		41686
total max	41831		41831
total min	26,3%	73,7%	26,3%
total max	26,4%	73,6%	26,4%

3.1.3.2.2 Übersicht: Verordnungen nach Geschlecht und Altersgruppen

Bei einem Anteil von etwa 32% Frauen („1“) lag die Quote des OLU bei Männern („2“) mit etwa 27% um relativ etwa 5% höher als bei Frauen (Tab. 3.1.3.2.2.1, Abb. 3.1.3.2.2.1).

Tabelle 3.1.3.2.2.1: Verordnung von Clopidogrel + ASS im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht (1=w, 2=m)

AGEGROUP	SEX	CNT_D_PSID_**IOLU**	CNT_D_PSID_**ILU**	CNT_D_PSID_**OLU**	SEX	CNT_D_PSID_**IOLU**	CNT_D_PSID_**ILU**	CNT_D_PSID_**OLU**
< 1	1				2	0	0	0
1 < 14	1	30	30	30	2	30	0	30
14 < 18	1	30	30	30	2	30	0	30
18 < 30	1	30	65	30	2	30	30	30
30 < 40	1	162	401	162	2	39	154	39
40 < 50	1	485	1077	485	2	478	1515	478
50 < 60	1	951	1938	951	2	1627	3965	1627
60 < 70	1	1479	3747	1479	2	2256	5514	2256
70 < 80	1	512	2278	512	2	2357	7244	2357
80 < 90	1	39	235	39	2	525	2449	525
90 < 100	1		30		2	30	119	30
>= 100	1				2	0	0	0
subtotal min		3631	9744	3631		7286	20961	7286
subtotal max		3718	9831	3718		7402	20990	7402
total min		13375		13375		28247		28247
total max		13549		13549		28392		28392
total min		27,1%	72,9%	27,1%		25,8%	74,2%	25,8%
total max		27,4%	72,6%	27,4%		26,1%	73,9%	26,1%
total min								41622
total max								41941
total min				32,1%				67,9%
total max				32,3%				67,7%

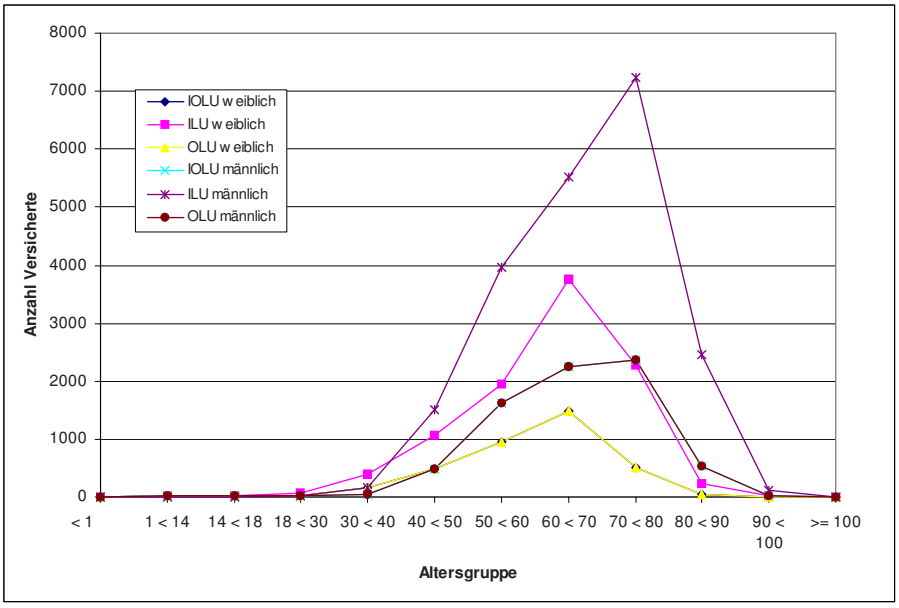


Abbildung 3.1.3.2.2.1: Verordnung von Clopidogrel + ASS im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht

3.1.3.2.3 Analyse der Diagnosen in der In-Label-Gruppe

In der ILU-Gruppe fanden sich 70.838 Nennungen von Kodes gemäß Operationalisierung, also mehr als das Doppelte der Größe der ILU-Gruppe (Tab. 3.1.3.2.3.1). Ursachen können nur Mehrfachkodierungen sein, also Komorbiditäten und oder infolge zwischen Ärzten und über die Quartale variierender Kodiergewohnheiten wechselnde Kodes, auch unterschiedliche Kodes zum selben Sachverhalt. Dennoch ist sicher, daß jedem Versicherten der ILU-Gruppe mindestens einmal einer dieser In-Label-Kodes zugeordnet wurde.

Tabelle 3.1.3.2.3.1: Verordnung von Clopidogrel + ASS im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU): Versicherte mit Nennung der Indikationen (in Fettdruck die zutreffend zur Operationalisierung herangezogenen Kodes)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen	Anteil an ILU total
E1150	Nicht primär insulinabhängiger Diabetes mellitus [Typ-2-Diabetes]: Mit peripheren vaskulären Komplikationen: Nicht als entgleist bezeichnet	2087	2,9%	6,79%
I210	Akuter transmuraler Myokardinfarkt der Vorderwand	4270	6,0%	13,89%
I211	Akuter transmuraler Myokardinfarkt der Hinterwand	4789	6,8%	15,58%
I212	Akuter transmuraler Myokardinfarkt an sonstigen Lokalisationen	906	1,3%	2,95%
I213	Akuter transmuraler Myokardinfarkt an nicht näher bezeichneter Lokalisation	434	0,6%	1,41%
I214	Akuter subendokardialer Myokardinfarkt	8637	12,2%	28,10%
I219	Akuter Myokardinfarkt, nicht näher bezeichnet	8466	12,0%	27,54%
I220	Rezidivierender Myokardinfarkt der Vorderwand	102	0,1%	0,33%
I221	Rezidivierender Myokardinfarkt der Hinterwand	103	0,1%	0,34%
I228	Rezidivierender Myokardinfarkt an sonstigen Lokalisationen	66	0,1%	0,21%
I229	Rezidivierender Myokardinfarkt an nicht näher bezeichneter Lokalisation	184	0,3%	0,60%
I2521	Alter Myokardinfarkt: 4 Monate bis unter 1 Jahr zurückliegend	3261	4,6%	10,61%
I480	Vorhofflattern	91	0,1%	0,30%
I4800	Vorhofflattern: Paroxysmal	614	0,9%	2,00%
I4801	Vorhofflattern: Chronisch	162	0,2%	0,53%
I4809	Vorhofflattern: Nicht näher bezeichnet	301	0,4%	0,98%
I481	Vorhofflimmern	567	0,8%	1,84%
I4810	Vorhofflimmern: Paroxysmal	4871	6,9%	15,85%
I4811	Vorhofflimmern: Chronisch	3470	4,9%	11,29%
I4819	Vorhofflimmern: Nicht näher bezeichnet	3718	5,2%	12,10%
I630	Hirninfarkt durch Thrombose präzerebraler Arterien	182	0,3%	0,59%
I631	Hirninfarkt durch Embolie präzerebraler Arterien	148	0,2%	0,48%
I632	Hirninfarkt durch nicht näher bezeichneten Verschluss oder Stenose präzerebraler Arterien	171	0,2%	0,56%

I633	Hirninfarkt durch Thrombose zerebraler Arterien	472	0,7%	1,54%
I634	Hirninfarkt durch Embolie zerebraler Arterien	701	1,0%	2,28%
I635	Hirninfarkt durch nicht näher bezeichneten Verschluss oder Stenose zerebraler Arterien	914	1,3%	2,97%
I636	Hirninfarkt durch Thrombose der Hirnvenen, nichteitrig	30	0,0%	0,10%
I638	Sonstiger Hirninfarkt	342	0,5%	1,11%
I639	Hirninfarkt, nicht näher bezeichnet	1666	2,4%	5,42%
I650	Verschluss und Stenose der A. vertebralis	484	0,7%	1,57%
I651	Verschluss und Stenose der A. basilaris	117	0,2%	0,38%
I652	Verschluss und Stenose der A. carotis	5114	7,2%	16,64%
I653	Verschluss und Stenose mehrerer und beidseitiger präzerebraler Arterien	648	0,9%	2,11%
I658	Verschluss und Stenose sonstiger präzerebraler Arterien	94	0,1%	0,31%
I659	Verschluss und Stenose einer nicht näher bezeichneten präzerebralen Arterie	212	0,3%	0,69%
I660	Verschluss und Stenose der A. cerebri media	119	0,2%	0,39%
I661	Verschluss und Stenose der A. cerebri anterior	30	0,0%	0,10%
I662	Verschluss und Stenose der A. cerebri posterior	30	0,0%	0,10%
I663	Verschluss und Stenose der Aa. cerebelli	35	0,0%	0,11%
I664	Verschluss und Stenose mehrerer und beidseitiger zerebraler Arterien	46	0,1%	0,15%
I668	Verschluss und Stenose sonstiger zerebraler Arterien	30	0,0%	0,10%
I669	Verschluss und Stenose einer nicht näher bezeichneten zerebralen Arterie	114	0,2%	0,37%
I693	Folgen eines Hirninfarktes	1483	2,1%	4,82%
I702	Atherosklerose der Extremitätenarterien	313	0,4%	1,02%
I739	Periphere Gefäßkrankheit, nicht näher bezeichnet	8072	11,4%	26,26%
I792	Periphere Angiopathie bei anderenorts klassifizierten Krankheiten	2172	3,1%	7,07%
			70838	
			ILU total	30738

Die Operationalisierung war fälschlich überinklusiv. Der „echte“ In-Label-Use ließe sich allenfalls näherungsweise rekonstruieren, indem die überinklusiven Kodes Komorbiditäten darstellen konnten. Nach Abzug der überinklusiven Kodes blieb es bei 31.218 Nennungen zutreffend operationalisierender Kodes (bei einer apparenten Gruppengröße von 30.738). Ignoriert man die Möglichkeit, daß ein Patient in dem zweijährigen Beobachtungszeitraum mehrere Myokardinfarkte hat erleiden können und berücksichtigt man dann nur die disjunkten Kodes (also nicht I219 & I229), so würde sich der apparente In-Label-Use auf mindestens n=22.568 entsprechend etwa 54% belaufen.

3.1.3.2.4 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen

Off-Label-Use im Sinne der Verordnung an Patienten im Alter <18 Jahre fand sich bei Zusammenfassung der ILU- und OLU-Gruppe bei 0,07‰ bis höchstens 2‰ (Tab. 3.1.3.2.4.1), was 3 bis 90 Patienten entspricht (Datenschutzregelung).

Tabelle 3.1.3.2.4.1: Verordnung von Clopidogrel + ASS außerhalb der zugelassenen Altersgruppen als Anteil aller Verordnungen gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	IOLU	ILU	OLU	ILU+OLU
< 1 min	0,00000%	0,00000%	0,00000%	0,000%
1 < 14 min	0,00240%	0,00000%	0,00240%	0,002%
14 < 18 min	0,00240%	0,00240%	0,00240%	0,005%
< 1 max	0,00000%	0,00000%	0,00000%	0,000%
1 < 14 max	0,07172%	0,00000%	0,07172%	0,072%
14 < 18 max	0,07172%	0,07172%	0,07172%	0,143%
AGEGROUP	IOLU	ILU	OLU	ILU+OLU
0 < 18 min	0,00480%	0,00240%	0,00480%	0,007%
0 < 18 max	0,14343%	0,07172%	0,14343%	0,215%

Die Altersgruppe 1 < 18 Jahre konnte vor dem Hintergrund der Datenschutzregelung nur 3 bis maximal 90 Personen umfassen. Infolge der geringen Anzahl und der Datenschutzregelung war es unmöglich, die zugrunde liegenden Diagnosen zu sichten.

3.1.3.2.5 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen nach Geschlecht

In den Altersgruppen 0 < 18 Jahre überwog das weibliche Geschlecht (Tab. 3.1.3.2.5.1) mit 0,3‰ bis 9‰ gegenüber 0,07‰ bis 2‰ (Spannweiten gemäß Datenschutzregelung) entsprechend 4 bis 120 bzw. 2 bis 60 Patienten.

Tabelle 3.1.3.2.5.1: Verordnung von Clopidogrel + ASS außerhalb der zugelassenen Altersgruppen als Anteil aller Verordnungen gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU), differenziert nach Geschlecht (max/min gemäß Datenschutzregelung; 1=w, 2=m).

AGEGROUP	SEX	IOLU	ILU	OLU	SEX	IOLU	ILU	OLU
< 1 min	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%
1 < 14 min	1	0,007%	0,007%	0,007%	2	0,004%	0,000%	0,004%
14 < 18 min	1	0,007%	0,007%	0,007%	2	0,004%	0,000%	0,004%
< 1 max	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%
1 < 14 max	1	0,221%	0,221%	0,221%	2	0,106%	0,000%	0,106%
14 < 18 max	1	0,221%	0,221%	0,221%	2	0,106%	0,000%	0,106%
AGEGROUP	SEX	IOLU	ILU	OLU	SEX	IOLU	ILU	OLU
0 < 18 min	1	0,015%	0,015%	0,015%	2	0,007%	0,000%	0,007%
0 < 18 max	1	0,443%	0,443%	0,443%	2	0,211%	0,000%	0,211%

3.1.3.2.6 Analyse der Diagnosen in der Off-Label-Gruppe

In der OLU-Gruppe waren 872 Diagnosen mit 239.298 Nennungen (bei einer Gruppengröße von 10.974) zu sichten.

An Rang 2 fand sich I259 Chronische ischämische Herzkrankheit, nicht näher bezeichnet (hinter I1090 Essentielle Hypertonie, nicht näher bezeichnet: Ohne Angabe einer hypertensiven Krise). I259 dürfte einer der unter Erhaltungstherapie verwendeten Kodes sein; die Dauer der Erhaltungstherapie wird im zugelassenen Anwendungsgebiet nicht festgeschrieben (Tab. 3.1.3.2.6.1), womit 66% des apparenten Off-Label-Use als In-Label-Use erklärt wären. Der Kode Z955 (Vorhandensein eines Implantates oder Transplantates nach koronarer Gefäßplastik) kann

44% als In-Label-Use erklären, dies aber nicht zwangsläufig additiv. Daß die instabile Angina pectoris (I200) in der OLU-Gruppe erscheint, offenbart einen qualitativen Mangel in der Operationalisierung des ILU; hier erklären sich 25% als In-Label-Use. Der Kode Z951 (Vorhandensein eines aortokoronaren Bypasses) kann 10% als In-Label-Use erklären, dies aber wiederum nicht zwangsläufig additiv.

Tabelle 3.1.3.2.6.1: Verordnung von Clopidogrel + ASS außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): die 40 am häufigsten genannten Diagnosen (41% der Nennungen, 888% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
I1090	Essentielle Hypertonie, nicht näher bezeichnet: Ohne Angabe einer hypertensiven Krise	7924	3,3%	72,2%
I259	Chronische ischämische Herzkrankheit, nicht näher bezeichnet	7255	3,0%	66,1%
I1000	Benigne essentielle Hypertonie: Ohne Angabe einer hypertensiven Krise	6438	2,7%	58,7%
Z955	Vorhandensein eines Implantates oder Transplantates nach koronarer Gefäßplastik	4806	2,0%	43,8%
E785	Hyperlipidämie, nicht näher bezeichnet	4507	1,9%	41,1%
E780	Reine Hypercholesterinämie	4397	1,8%	40,1%
I2513	Atherosklerotische Herzkrankheit: Drei-Gefäßerkrankung	3629	1,5%	33,1%
I2512	Atherosklerotische Herzkrankheit: Zwei-Gefäßerkrankung	3627	1,5%	33,1%
I2511	Atherosklerotische Herzkrankheit: Ein-Gefäßerkrankung	3611	1,5%	32,9%
E1190	Nicht primär insulinabhängiger Diabetes mellitus [Typ-2-Diabetes]: Ohne Komplikationen: Nicht als entgleist bezeichnet	3312	1,4%	30,2%
I208	Sonstige Formen der Angina pectoris	3228	1,3%	29,4%
E782	Gemischte Hyperlipidämie	3223	1,3%	29,4%
I2519	Atherosklerotische Herzkrankheit: Nicht näher bezeichnet	3017	1,3%	27,5%
I200	Instabile Angina pectoris	2751	1,1%	25,1%
Z251	Notwendigkeit der Impfung gegen Grippe [Influenza]	2181	0,9%	19,9%
H524	Presbyopie	2034	0,8%	18,5%
I209	Angina pectoris, nicht näher bezeichnet	2008	0,8%	18,3%
H522	Astigmatismus	1953	0,8%	17,8%
N40	Prostatahyperplasie	1848	0,8%	16,8%
I1190	Hypertensive Herzkrankheit ohne (kongestive) Herzinsuffizienz: Ohne Angabe einer hypertensiven Krise	1738	0,7%	15,8%
E790	Hyperurikämie ohne Zeichen von entzündlicher Arthritis oder tophischer Gicht	1712	0,7%	15,6%

Z922	Dauertherapie (gegenwärtig) mit anderen Arzneimitteln in der Eigenanamnese	1554	0,6%	14,2%
H520	Hypermetropie	1552	0,6%	14,1%
F171	Psychische und Verhaltensstörungen durch Tabak: Schädlicher Gebrauch	1356	0,6%	12,4%
K210	Gastroösophageale Refluxkrankheit mit Ösophagitis	1278	0,5%	11,6%
M179	Gonarthrose, nicht näher bezeichnet	1244	0,5%	11,3%
I5012	Linksherzinsuffizienz: Mit Beschwerden bei stärkerer Belastung	1241	0,5%	11,3%
R060	Dyspnoe	1170	0,5%	10,7%
E6699	Adipositas, nicht näher bezeichnet: Body-Mass-Index [BMI] nicht näher bezeichnet	1154	0,5%	10,5%
E1490	Nicht näher bezeichneter Diabetes mellitus: Ohne Komplikationen: Nicht als entgleist bezeichnet	1146	0,5%	10,4%
Z9588	Vorhandensein von sonstigen kardialen oder vaskulären Implantaten oder Transplantaten	1144	0,5%	10,4%
Z951	Vorhandensein eines aortokoronaren Bypasses	1136	0,5%	10,4%
Z129	Spezielle Verfahren zur Untersuchung auf Neubildung, nicht näher bezeichnet	1130	0,5%	10,3%
F329	Depressive Episode, nicht näher bezeichnet	1106	0,5%	10,1%
I340	Mitralklappeninsuffizienz	1104	0,5%	10,1%
Z000	Ärztliche Allgemeinuntersuchung	1044	0,4%	9,5%
M545	Kreuzschmerz	1040	0,4%	9,5%
I509	Herzinsuffizienz, nicht näher bezeichnet	988	0,4%	9,0%
R074	Brustschmerzen, nicht näher bezeichnet	980	0,4%	8,9%
J4499	Chronische obstruktive Lungenkrankheit, nicht näher bezeichnet: FEV1 nicht näher bezeichnet	914	0,4%	8,3%

Auch unter Berücksichtigung der Möglichkeit von Nennungen unterschiedlicher Kodes über die Quartale und durch unterschiedliche Ärzte kann dies dahingehend interpretiert werden, daß nicht auszuschließen ist, die Versicherten der OLU-Gruppe wären nahezu vollständig (100%) als in-label-use behandelt worden. Die Kodes sind aber keinesfalls durchgehend als additiv zu verstehen, die genannte Addition der Nennungen zu einer Gesamtsumme ist also formal fragwürdig. Die Datenbasis erlaubt nicht exakt zu quantifizieren, in welchem Umfang Versicherte der OLU-Gruppe tatsächlich in-label behandelt wurden. Das ist auch nicht das Ziel. Unter Berücksichtigung der Unschärfen der Operationalisierung und der Operationalisierbarkeit ist nicht auszuschließen, daß Clopidogrel + ASS bezüglich der Diagnosen vollständig konform mit den zugelassenen Anwendungsgebieten verordnet wurde.

Beim Vergleich der Häufigkeiten (Anteil an der Gruppe) der Nennungen aller ICD-Kodes der OLU-Gruppe mit den Häufigkeiten derselben Kodes der ILU-Gruppe wurden alle 872 Kodes der OLU-Gruppe auch in der ILU-Gruppe angetroffen. Das bedeutet, daß in der ILU-Gruppe alle Diagnosen als Komorbiditäten oder Diagnosewechsel im Beobachtungszeitraum vertreten waren, die in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use hätten motiviert haben können, sofern es sich nicht um scheinbaren Off-Label-Use infolge unvollständiger Kodierung handelte. 172 Kodes waren in der OLU-Gruppe – wenig - häufiger als in der ILU-Gruppe, 700 Kodes in der ILU-Gruppe (Abb. 3.1.3.2.6.1). Formallogisch kann nicht davon ausgegangen werden, nur die in der OLU-Gruppe häufigeren Diagnosen kämen als Motiv für einen Off-Label-Use in Frage, denn z.B. eine

Komorbidität in der ILU-Gruppe kann sehr wohl in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use initiiert haben. Zu den – nicht zwangsläufig disjunkten - Diagnosen mit den größten Unterschieden der Häufigkeiten gehörten als mögliche in-label-Indikationen Kodes zur koronaren Herzkrankheit (Tab. 3.1.3.2.6.2).

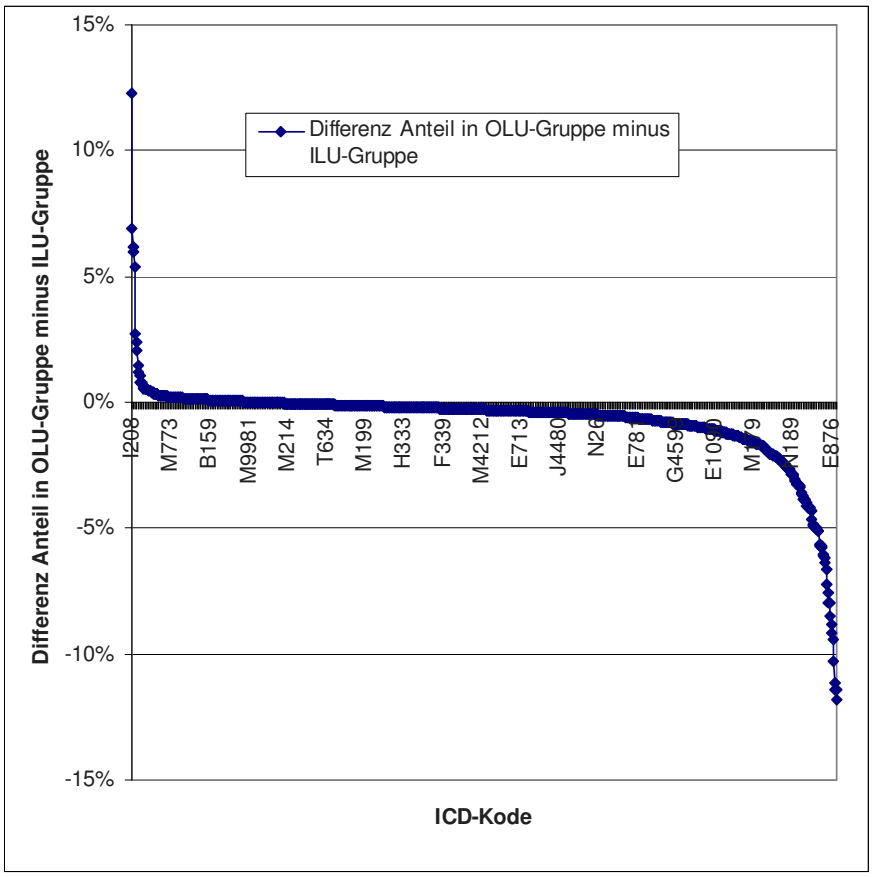


Abbildung 3.1.3.2.6.1: Verordnung von Clopidogrel + ASS außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) der Diagnosen

Tabelle 3.1.3.2.6.5: Verordnung von Clopidogrel + ASS außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Die 20 Diagnosen mit den größten Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) der Diagnosen (331% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	Differenz Anteil in OLU-Gruppe minus ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an OLU-Gruppe	ErsterWert von ICD_TITEL_2010/2011
I208	12,25%	17,16%	29,41%	Sonstige Formen der Angina pectoris
I200	6,90%	18,17%	25,07%	Instabile Angina pectoris
I209	6,15%	12,15%	18,30%	Angina pectoris, nicht näher bezeichnet
I259	5,97%	60,14%	66,11%	Chronische ischämische Herzkrankheit, nicht näher bezeichnet

I2511	5,40%	27,50%	32,91%	Atherosklerotische Herzkrankheit: Ein-Gefäßerkrankung
I2512	2,71%	30,34%	33,05%	Atherosklerotische Herzkrankheit: Zwei-Gefäßerkrankung
I251	2,40%	4,56%	6,96%	Atherosklerotische Herzkrankheit
R074	2,03%	6,90%	8,93%	Brustschmerzen, nicht näher bezeichnet
Z955	1,43%	42,36%	43,79%	Vorhandensein eines Implantates oder Transplantates nach koronarer Gefäßplastik
I2519	1,18%	26,32%	27,49%	Atherosklerotische Herzkrankheit: Nicht näher bezeichnet
Z129	1,05%	9,25%	10,30%	Spezielle Verfahren zur Untersuchung auf Neubildung, nicht näher bezeichnet
J301	0,82%	1,99%	2,82%	Allergische Rhinopathie durch Pollen
I256	0,81%	0,54%	1,35%	Stumme Myokardischämie
R943	0,73%	0,70%	1,43%	Abnorme Ergebnisse von kardiovaskulären Funktionsprüfungen
N951	0,60%	1,46%	2,07%	Zustände im Zusammenhang mit der Menopause und dem Klimakterium
R072	0,54%	1,91%	2,45%	Präkordiale Schmerzen
J459	0,51%	4,85%	5,37%	Asthma bronchiale, nicht näher bezeichnet
T784	0,51%	3,47%	3,98%	Allergie, nicht näher bezeichnet
N898	0,50%	1,66%	2,16%	Sonstige näher bezeichnete nichtentzündliche Krankheiten der Vagina
Z034	0,50%	6,55%	7,04%	Beobachtung bei Verdacht auf Herzinfarkt

3.1.3.3 Bewertung:

Bei als gut qualifizierten Operationalisierbarkeit des zugelassenen Anwendungsgebietes erwies sich diese als fehlerhaft. Im Rahmen der Analysen haben sich Unschärfen der Operationalisierung, die schlußendlich einerseits überinklusiv und andererseits unvollständig war, und der Operationalisierbarkeit gezeigt. Trotz der datenschutzrechtlichen Restriktionen erscheint dank post-hoc Rekonstruktionen möglich, daß in den Jahren 2010 und 2011 Clopidogrel + ASS bezüglich der Diagnosen vollständig konform mit den zugelassenen Anwendungsgebieten verordnet wurde. Andererseits ist nicht auszuschließen, daß Clopidogrel + ASS bei bis zu etwa 10% off-label bei Krankheiten der hirnversorgenden und peripheren Arterien eingesetzt wurde.

Wahrscheinlich wurde das zugelassene Mindestalter (18 Jahre) 0,07%o bis höchstens 2%o unterschritten, was 3 bis 90 Patienten entspricht (Datenschutzregelung).

Frauen hatten einen Anteil von 32% an den Versicherten, denen Clopidogrel + ASS verordnet worden war. Eine Erklärung hierfür kann nicht gegeben werden. Zwar ist der Myokardinfarkt bei Frauen seltener, aber nicht in diesem Ausmaß.

3.1.3.3.1 OLU-Relevanz aus Perspektive seltener Krankheiten

Seltene Krankheiten als mögliches Motiv für einen Off-Label-Use von Clopidogrel + ASS wurden nicht entdeckt.

3.1.3.3.2 OLU-Relevanz aus quantitativer Perspektive

Es ist nicht auszuschließen, daß Clopidogrel + ASS bei bis zu etwa 10% off-label bei Krankheiten der hirnversorgenden und peripheren Arterien eingesetzt wurde.

3.1.4 Dipyridamol + Acetylsalicylsäure (ASS) (B01AC36)

3.1.4.1 Anwendungsgebiete (2001/2015):

- Sekundärprävention von ischämischen Schlaganfällen und transitorischen ischämischen Attacken – TIA.

Die optimale Behandlungsdauer ist nicht formal festgeschrieben.

Als Mindestalter wurde 18 Jahre angenommen („Kinder und Jugendliche: ... wird für Kinder aufgrund mangelnder Erfahrungen nicht empfohlen“)

Operationalisierung der Anwendungsgebiete:

- I63.- Hirninfarkt
- I65.- Verschluss und Stenose präzerebraler Arterien ohne resultierenden Hirninfarkt
- I66.- Verschluss und Stenose zerebraler Arterien ohne resultierenden Hirninfarkt
- I69.3 Folgen eines Hirninfarktes

Kritik der Operationalisierung:

Die Operationalisierung wurde als sehr gut bewertet.

3.1.4.2. Ergebnisse:

3.1.4.2.1 Übersicht: Verordnungen nach Altersgruppen

Mit Dipyridamol + ASS wurden n=164.111 (OLU + ILU) bzw. n=134.617 (ILU + IOLU) Patienten behandelt (Tab. 3.1.4.2.1.1). Bei 99,94% der Patienten standen der Auswertung ambulant und ggf. anläßlich eines stationären Aufenthaltes im Beobachtungszeitraum kodierte Diagnosen, bei dem Rest ausschließlich anläßlich eines stationären Aufenthaltes kodierte Diagnosen zur Verfügung. Patienten mit IOLU machten nur etwa 47% der OLU-Patienten aus; dennoch wurde auf gesonderte Sichtung der Diagnosen in der IOLU-Gruppe verzichtet. In erster Betrachtung gemäß Operationalisierung betrug ILU 66%, OLU 34% und IOLU 19%.

Tabelle 3.1.4.2.1.1: Verordnung von Dipyridamol + ASS im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU)

	CNT_D_PSID_**IOLU**	CNT_D_PSID_**ILU**	CNT_D_PSID_**OLU**	Anteil IOLU an OLU	Anteil ambulant
	25924	108693	55418	46,78%	
total	134617		164111		
total	19,3%	66,2%	33,8%		
ambulant	38789	90240	73767	52,58%	
	129029		164007		
	30,1%	55,0%	45,0%		99,94%

Die drei Gruppen (ILU, OLU, IOLU) wiesen – soweit die Datenschutzregelung dies ermessen lässt – ähnliche Altersverteilungen mit Häufungen in der 7. bis 9. Dekade auf (Tab. 3.1.4.2.1.2, Abb. 3.1.4.2.2.1).

Tabelle 3.1.4.2.1.2: Verordnung von Dipyridamol + ASS im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	CNT_D_PSID_**IOLU**	CNT_D_PSID_**ILU**	CNT_D_PSID_**OLU**
< 1			30
1 < 14	30		30
14 < 18	30	30	30
18 < 30	59	67	78
30 < 40	144	292	199
40 < 50	717	2388	1198
50 < 60	2140	9487	3988
60 < 70	4414	20532	9074
70 < 80	9166	42016	19590
80 < 90	7819	30384	18050
90 < 100	1434	3498	3190
>= 100	30	30	40
subtotal min	25896	108666	55410
subtotal max	25983	108724	55497
total min	134562		164076
total max	134707		164221
total min	19,2%	66,2%	33,8%
total max	19,3%	66,2%	33,8%

3.1.4.2.2 Übersicht: Verordnungen nach Geschlecht und Altersgruppen

Bei einem Anteil von etwa 48% des weiblichen Geschlechtes („1“) lag die Quote des OLU beim weiblichen Geschlecht mit etwa 37% um relativ etwa 18% höher als beim männlichen (Tab. 3.1.4.2.2.1, Abb. 3.1.4.2.2.1).

Tabelle 3.1.4.2.2.1: Verordnung von Dipyridamol + ASS im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht (1=w, 2=m)

AGEGROUP	SEX	CNT_D_PSID_**IOLU**	CNT_D_PSID_**ILU**	CNT_D_PSID_**OLU**	SEX	CNT_D_PSID_**IOLU**	CNT_D_PSID_**ILU**	CNT_D_PSID_**OLU**
< 1	1				2	0	0	30
1 < 14	1	30		30	2	30	0	30
14 < 18	1	30		30	2	30	30	30
18 < 30	1	30	39	37	2	30	30	41
30 < 40	1	71	147	99	2	73	145	100
40 < 50	1	323	947	521	2	394	1441	677
50 < 60	1	798	3129	1447	2	1342	6358	2541
60 < 70	1	1809	6869	3562	2	2605	13663	5512
70 < 80	1	4450	17626	9456	2	4716	24390	10134
80 < 90	1	5106	17812	11640	2	2713	12572	6410

90 < 100	1	1067	2586	2442	2	367	912	748
>= 100	1	30	30	30	2	30	30	30
subtotal min		13628	49156	29207		12214	59484	26167
subtotal max		13744	49185	29294		12330	59571	26283
total min		62784		78363		71698		85651
total max		62929		78479		71901		85854
total min		21,7%	62,7%	37,3%		17,0%	69,4%	30,6%
total max		21,8%	62,7%	37,3%		17,1%	69,4%	30,6%
total min								164014
total max								164333
total min				47,8%				52,2%
total max				47,8%				52,2%

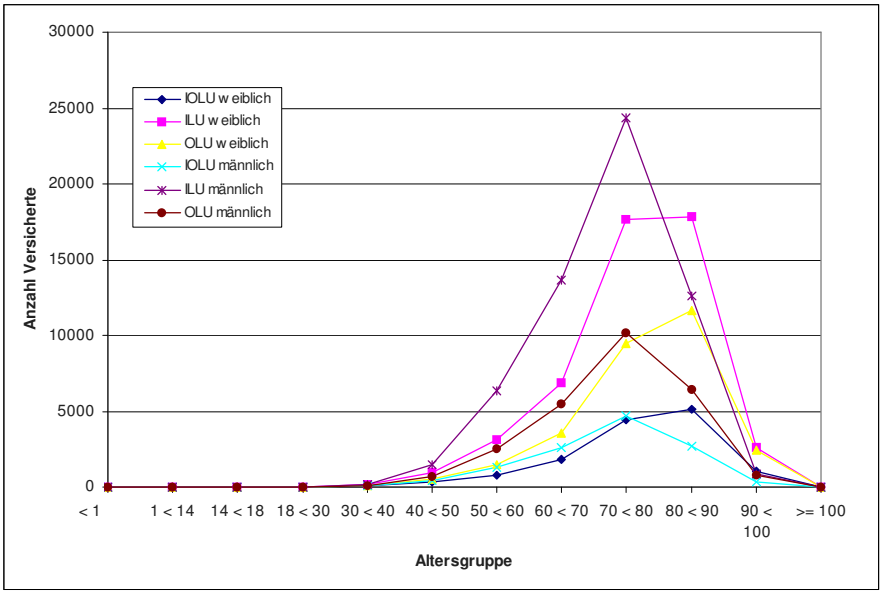


Abbildung 3.1.4.2.2.1: Verordnung von Dipyridamol + ASS im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht

3.1.4.2.3 Analyse der Diagnosen in der In-Label-Gruppe

In der ILU-Gruppe fanden sich 210.174 Nennungen von Kodes gemäß Operationalisierung, also fast dem Doppelten der Größe der ILU-Gruppe (Tab. 3.1.4.2.3.1) entsprechend. Ursachen können nur Mehrfachkodierungen sein, also Komorbiditäten und oder infolge zwischen Ärzten und über die Quartale variierender Kodiergewohnheiten wechselnde Kodes, auch unterschiedliche Kodes zum selben Sachverhalt. Dennoch ist sicher, daß jedem Versicherten der ILU-Gruppe mindestens einmal einer dieser In-Label-Kodes zugeordnet wurde.

Tabelle 3.1.4.2.3.1: Verordnung von Dipyridamol + ASS im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU): Versicherte mit Nennung der Indikationen

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen	Anteil an ILU total
I630	Hirninfarkt durch Thrombose präzerebraler Arterien	3766	1,8%	3,46%
I631	Hirninfarkt durch Embolie präzerebraler Arterien	2119	1,0%	1,95%
I632	Hirninfarkt durch nicht näher bezeichneten Verschluss oder Stenose präzerebraler Arterien	3072	1,5%	2,83%
I633	Hirninfarkt durch Thrombose zerebraler Arterien	16633	7,9%	15,30%
I634	Hirninfarkt durch Embolie zerebraler Arterien	13745	6,5%	12,65%
I635	Hirninfarkt durch nicht näher bezeichneten Verschluss oder Stenose zerebraler Arterien	26899	12,8%	24,75%
I636	Hirninfarkt durch Thrombose der Hirnvenen, nichteitrig	116	0,1%	0,11%
I638	Sonstiger Hirninfarkt	9073	4,3%	8,35%
I639	Hirninfarkt, nicht näher bezeichnet	50684	24,1%	46,63%
I650	Verschluss und Stenose der A. vertebralis	3553	1,7%	3,27%
I651	Verschluss und Stenose der A. basilaris	871	0,4%	0,80%
I652	Verschluss und Stenose der A. carotis	28994	13,8%	26,68%
I653	Verschluss und Stenose mehrerer und beidseitiger präzerebraler Arterien	3319	1,6%	3,05%
I658	Verschluss und Stenose sonstiger präzerebraler Arterien	367	0,2%	0,34%
I659	Verschluss und Stenose einer nicht näher bezeichneten präzerebralen Arterie	1063	0,5%	0,98%
I660	Verschluss und Stenose der A. cerebri media	1772	0,8%	1,63%
I661	Verschluss und Stenose der A. cerebri anterior	191	0,1%	0,18%
I662	Verschluss und Stenose der A. cerebri posterior	473	0,2%	0,44%
I663	Verschluss und Stenose der Aa. cerebelli	450	0,2%	0,41%
I664	Verschluss und Stenose mehrerer und beidseitiger zerebraler Arterien	337	0,2%	0,31%
I668	Verschluss und Stenose sonstiger zerebraler Arterien	284	0,1%	0,26%
I669	Verschluss und Stenose einer nicht näher bezeichneten zerebralen Arterie	927	0,4%	0,85%
I693	Folgen eines Hirninfarktes	41466	19,7%	38,15%
			210174	
			ILU total	108693

Quantitativ führend war der unspezifische Kode „Hirninfarkt, nicht näher bezeichnet“, gefolgt vom Kode „Folgen eines Hirninfarktes“.

3.1.4.2.4 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen

Das Mindestalter gemäß zugelassenen Anwendungsgebieten wurde mit 18 Jahren angenommen. Gemäß Tabellen 3.1.4.2.2.1 und 3.1.4.2.4.1 waren, soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung zulässt, etwa 0,02%o bis 0,7%o der Patienten (was 4 bis 120 Patienten entspricht) jünger als 18 Jahre.

Tabelle 3.1.4.2.4.1: Verordnung von Dipyridamol + ASS im Alter von <18 Jahren (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	IOLU	ILU	OLU	ILU+OLU
< 1 min	0,00000%	0,00000%	0,00061%	0,001%
1 < 14 min	0,00074%	0,00000%	0,00061%	0,001%
14 < 18 min	0,00074%	0,00061%	0,00061%	0,001%
< 1 max	0,00000%	0,00000%	0,01827%	0,018%
1 < 14 max	0,02227%	0,00000%	0,01827%	0,018%
14 < 18 max	0,02227%	0,01827%	0,01827%	0,037%
AGEGROUP	IOLU	ILU	OLU	ILU+OLU
0 < 18 min	0,00149%	0,00061%	0,00183%	0,002%
0 < 18 max	0,04454%	0,01827%	0,05480%	0,073%

3.1.4.2.5 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen nach Geschlecht

Das Mindestalter gemäß zugelassenen Anwendungsgebieten wurde mit 18 Jahren angenommen. Gemäß Tab. 3.1.4.2.2.1 und Tab. 3.1.4.2.5.1 war der Umfang des Off-Label-Use bezüglich des Anwendungsgebietes zwischen den Geschlechtern vergleichbar, soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung erlaubt.

Tabelle 3.1.4.2.5.1: Verordnung von Dipyridamol + ASS bei Kindern und Jugendlichen als Anteil aller Verordnungen gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU), differenziert nach Geschlecht (max/min gemäß Datenschutzregelung; 1=w, 2=m).

AGEGROUP	SEX	IOLU	ILU	OLU	SEX	IOLU	ILU	OLU
< 1 min	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,001%
1 < 14 min	1	0,002%	0,000%	0,001%	2	0,001%	0,000%	0,001%
14 < 18 min	1	0,002%	0,000%	0,001%	2	0,001%	0,001%	0,001%
< 1 max	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,035%
1 < 14 max	1	0,048%	0,000%	0,038%	2	0,042%	0,000%	0,035%
14 < 18 max	1	0,048%	0,000%	0,038%	2	0,042%	0,035%	0,035%
AGEGROUP	SEX	IOLU	ILU	OLU	SEX	IOLU	ILU	OLU
0 < 18 min	1	0,003%	0,000%	0,003%	2	0,003%	0,001%	0,004%
0 < 18 max	1	0,095%	0,000%	0,076%	2	0,083%	0,035%	0,105%

Angesichts der geringen Anzahl Versicherter und der Datenschutzregelung waren spezifische Analysen der Diagnosen in diesen Altersgruppen unmöglich; d.h. infolge der Datenschutzregelung standen keine Daten zu Patienten jünger als 18 Jahre zur Verfügung.

3.1.4.2.6 Analyse der Diagnosen in der Off-Label-Gruppe

In der OLU-Gruppe waren 2.729 Diagnosen mit 1.714.592 Nennungen zu sichten. An Rang 2 fand sich der Kode I64 (Schlaganfall, nicht als Blutung oder Infarkt bezeichnet) mit 22.427 Nennungen (bei einer Gruppengröße von 55.41) entsprechend 41% der OLU-Gruppe, an Rang 16 der Kode G4592 (Zerebrale transitorische Ischämie, nicht näher bezeichnet: Komplette Rückbildung innerhalb von 1 bis 24 Stunden) mit 10.526 Nennungen entsprechend 19% der OLU-Gruppe, an Rang 27 der Kode I694 (Folgen eines Schlaganfalls, nicht als Blutung oder Infarkt bezeichnet; 7.969 Nennungen) entsprechend 14%, an Rang 52 der Kode G4599 (Zerebrale transitorische Ischämie, nicht näher bezeichnet: Verlauf der Rückbildung nicht näher bezeichnet; 4.827 Nennungen) entsprechend 9%. Diese Kodes waren wegen ihrer Unspezifität nicht in die Operationalisierung einbezogen worden. Diese Kodes dürften aber zu den unter Erhaltungstherapie verwendeten Kodes gehören.

Legt man diese Kodes zugrunde, dann stellen sich höchstens etwa 83% der OLU-Gruppe als In-Label-Use dar (Tab. 3.1.4.2.6.1). Allerdings sind diese Kodes nicht disjunkt, weshalb diese Addition nur einen Höchstwert darstellen kann.

Tabelle 3.1.4.2.6.1: Verordnung von Dipyridamol + ASS außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): die 20 am häufigsten genannten Diagnosen (18% der Nennungen, 556% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
I1090	Essentielle Hypertonie, nicht näher bezeichnet: Ohne Angabe einer hypertensiven Krise	41774	2,4%	75,4%
I64	Schlaganfall, nicht als Blutung oder Infarkt bezeichnet	22427	1,3%	40,5%
I1000	Benigne essentielle Hypertonie: Ohne Angabe einer hypertensiven Krise	22265	1,3%	40,2%
E1190	Nicht primär insulinabhängiger Diabetes mellitus [Typ-2-Diabetes]: Ohne Komplikationen: Nicht als entgleist bezeichnet	19320	1,1%	34,9%
Z251	Notwendigkeit der Impfung gegen Grippe [Influenza]	18997	1,1%	34,3%
E780	Reine Hypercholesterinämie	17005	1,0%	30,7%
H524	Presbyopie	16385	1,0%	29,6%
H522	Astigmatismus	16258	0,9%	29,3%
I259	Chronische ischämische Herzkrankheit, nicht näher bezeichnet	16041	0,9%	28,9%
E785	Hyperlipidämie, nicht näher bezeichnet	15327	0,9%	27,7%
H520	Hypermetropie	13280	0,8%	24,0%
Z000	Ärztliche Allgemeinuntersuchung	11564	0,7%	20,9%
E790	Hyperurikämie ohne Zeichen von entzündlicher Arthritis oder tophischer Gicht	10870	0,6%	19,6%
M179	Gonarthrose, nicht näher bezeichnet	10617	0,6%	19,2%
G4592	Zerebrale transitorische Ischämie, nicht näher bezeichnet: Komplette Rückbildung innerhalb von 1 bis 24 Stunden	10526	0,6%	19,0%
N40	Prostatahyperplasie	9523	0,6%	17,2%

F329	Depressive Episode, nicht näher bezeichnet	9421	0,5%	17,0%
H269	Katarakt, nicht näher bezeichnet	9030	0,5%	16,3%
Z129	Spezielle Verfahren zur Untersuchung auf Neubildung, nicht näher bezeichnet	8827	0,5%	15,9%
Z961	Vorhandensein eines intraokularen Linsenimplantates	8706	0,5%	15,7%

Beim Vergleich der Häufigkeiten (Anteil an der Gruppe) der Nennungen aller ICD-Kodes der OLU-Gruppe mit den Häufigkeiten derselben Kodes der ILU-Gruppe wurden alle 2.729 Kodes der OLU-Gruppe auch in der ILU-Gruppe angetroffen. Das bedeutet, daß in der ILU-Gruppe alle Diagnosen als Komorbiditäten oder Diagnosewechsel im Beobachtungszeitraum vertreten waren, die in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use hätten motiviert haben können, sofern es sich nicht um scheinbaren Off-Label-Use infolge unvollständiger Kodierung handelte. 557 Kodes waren in der OLU-Gruppe – wenig - häufiger als in der ILU-Gruppe, 2.172 Kodes in der ILU-Gruppe (Abb. 3.1.4.2.6.1). Formallogisch kann nicht davon ausgegangen werden, nur die in der OLU-Gruppe häufigeren Diagnosen kämen als Motiv für einen Off-Label-Use in Frage, denn z.B. eine Komorbidität in der ILU-Gruppe kann sehr wohl in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use initiiert haben. Zu den – nicht zwangsläufig disjunkten - Diagnosen mit den größten Unterschieden der Häufigkeiten gehörten einige Kodes (Tab. 3.1.4.2.6.3), die einen In-Label-Use signalisieren könnten. Sie würden – wenn sie disjunkt wären – bis zu 43% des apparenten Off-Label-Use als In-Label-Use erklären. Warum in der ILU-Gruppe Indikationen häufiger als Komorbiditäten vertreten waren als sie in der OLU-Gruppe als putative off-label-Indikationen auftraten (Tab. 3.1.4.2.6.4), darunter auch Kodes, die einem In-Label-Use entsprechen können, lässt sich wohl nur als Zufall erklären.

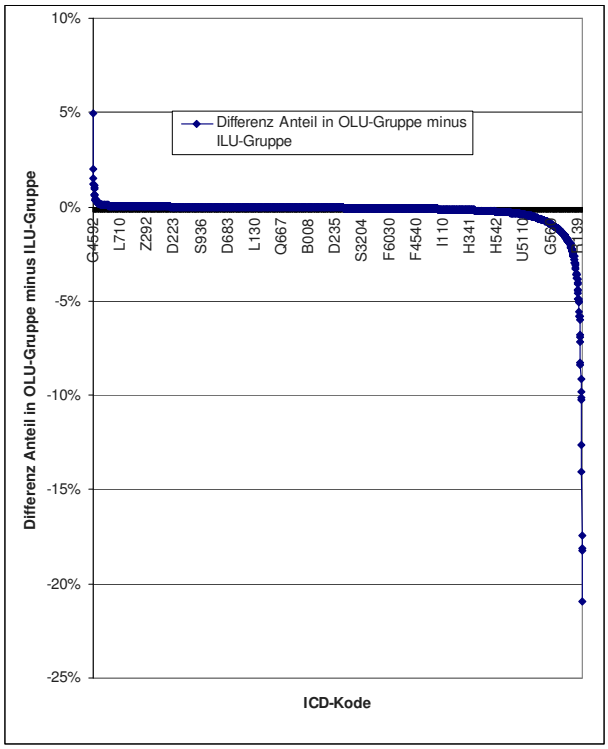


Abbildung 3.1.4.2.6.1: Verordnung von Dipyridamol + ASS außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) der Diagnosen

Tabelle 3.1.4.2.6.3: Verordnung von Dipyridamol + ASS außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Die 34 Diagnosen mit den größten Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) der Diagnosen (193% der OLU-Gruppe; in Fettdruck Diagnosen, die einem In-Label-Use entsprechen können)

ICD_CODE	Differenz Anteil in OLU-Gruppe minus ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an ILU total	ErsterWert von Anteil an OLU-Gruppe	ErsterWert von ICD_TITEL_2010/2011
G4592	4,98%	14,02%	18,99%	Zerebrale transitorische Ischämie, nicht näher bezeichnet: Komplette Rьckbildung innerhalb von 1 bis 24 Stunden
G4599	2,01%	6,70%	8,71%	Zerebrale transitorische Ischämie, nicht näher bezeichnet: Verlauf der Rьckbildung nicht näher bezeichnet
M179	1,52%	17,64%	19,16%	Gonarthrose, nicht näher bezeichnet
I839	1,19%	12,49%	13,68%	Varizen der unteren Extremitäten ohne Ulzeration oder Entzьndung
M8199	1,13%	10,60%	11,73%	Osteoporose, nicht näher bezeichnet: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen
I509	1,04%	14,66%	15,71%	Herzinsuffizienz, nicht näher bezeichnet
G459	0,97%	3,94%	4,91%	Zerebrale transitorische Ischämie, nicht näher bezeichnet
N952	0,67%	4,29%	4,96%	Atrophische Kolpitis in der Postmenopause
M159	0,66%	5,44%	6,10%	Polyarthrose, nicht näher bezeichnet
G4582	0,61%	2,83%	3,45%	Sonstige zerebrale transitorische Ischämie und verwandte Syndrome: Komplette Rьckbildung innerhalb von 1 bis 24 Stunden
N898	0,40%	2,98%	3,39%	Sonstige näher bezeichnete nichtentzьndliche Krankheiten der Vagina
L570	0,39%	4,44%	4,83%	Aktinische Keratose
Z269	0,38%	6,02%	6,41%	Notwendigkeit der Impfung gegen nicht näher bezeichnete Infektionskrankheit
E049	0,37%	9,28%	9,65%	Nichttoxische Struma, nicht näher bezeichnet
C449	0,34%	4,49%	4,83%	Bösartige Neubildung der Haut, nicht näher bezeichnet
I831	0,33%	2,62%	2,95%	Varizen der unteren Extremitäten mit Entzьndung
N959	0,33%	2,72%	3,05%	Klimakterische Störung, nicht näher bezeichnet
Z961	0,31%	15,40%	15,71%	Vorhandensein eines intraokularen Linsenimplantates
T1403	0,27%	1,19%	1,46%	Oberflächliche Verletzung an einer nicht näher bezeichneten Körperregion: Insektenbiss oder -stich (ungiftig)

G4512	0,27%	2,68%	2,95%	Arteria-carotis-interna-Syndrom (halbseitig): Komplette Rьckbildung innerhalb von 1 bis 24 Stunden
C509	0,26%	2,25%	2,52%	Bösartige Neubildung: Brustdrьse, nicht näher bezeichnet
G4593	0,26%	0,73%	0,98%	Zerebrale transitorische Ischämie, nicht näher bezeichnet: Komplette Rьckbildung innerhalb von weniger als 1 Stunde
I499	0,25%	8,83%	9,08%	Kardiale Arrhythmie, nicht näher bezeichnet
N951	0,25%	2,10%	2,35%	Zustände im Zusammenhang mit der Menopause und dem Klimakterium
M1999	0,24%	4,09%	4,33%	Arthrose, nicht näher bezeichnet: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen
Z014	0,22%	1,88%	2,10%	Gynäkologische Untersuchung (allgemein) (routinemäЯig)
G4502	0,20%	1,42%	1,62%	Arteria-vertebralis-Syndrom mit Basilaris-Symptomatik: Komplette Rьckbildung innerhalb von 1 bis 24 Stunden
M819	0,20%	1,31%	1,51%	Osteoporose, nicht näher bezeichnet
N811	0,20%	1,50%	1,70%	Zystozele
G4583	0,19%	0,52%	0,71%	Sonstige zerebrale transitorische Ischämie und verwandte Syndrome: Komplette Rьckbildung innerhalb von weniger als 1 Stunde
G439	0,17%	1,82%	1,99%	Migräne, nicht näher bezeichnet
N649	0,17%	0,83%	0,99%	Krankheit der Mamma, nicht näher bezeichnet
G4513	0,17%	0,51%	0,68%	Arteria-carotis-interna-Syndrom (halbseitig): Komplette Rьckbildung innerhalb von weniger als 1 Stunde

Tabelle 3.1.4.2.6.4: Verordnung von Dipyridamol + ASS außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Die 14 Diagnosen mit den größten negativen (also in der ILU-Gruppe häufiger) Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) der Diagnosen (2,3-Faches der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	Differenz Anteil in OLU-Gruppe minus ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an ILU total	ErsterWert von Anteil an OLU-Gruppe	ErsterWert von ICD_TITEL_2010/2011
E1190	-6,93%	41,79%	34,86%	Nicht primär insulinabhängiger Diabetes mellitus [Typ-2-Diabetes]: Ohne Komplikationen: Nicht als entgleist bezeichnet
R268	-7,18%	13,66%	6,48%	Sonstige und nicht näher bezeichnete Störungen des Ganges und der Mobilität
E785	-8,26%	35,92%	27,66%	Hyperlipidämie, nicht näher bezeichnet
E782	-8,40%	20,93%	12,53%	Gemischte Hyperlipidämie

G510	-9,15%	12,03%	2,88%	Fazialisparese
E780	-9,82%	40,51%	30,68%	Reine Hypercholesterinämie
I694	-10,11%	24,49%	14,38%	Folgen eines Schlaganfalls, nicht als Blutung oder Infarkt bezeichnet
G811	-10,25%	11,57%	1,33%	Spastische Hemiparese und Hemiplegie
R470	-12,64%	17,20%	4,56%	Dysphasie und Aphasie
R471	-14,03%	17,08%	3,05%	Dysarthrie und Anarthrie
I1000	-17,41%	57,58%	40,18%	Benigne essentielle Hypertonie: Ohne Angabe einer hypertensiven Krise
G819	-18,13%	26,17%	8,04%	Hemiparese und Hemiplegie, nicht näher bezeichnet
I64	-18,24%	58,71%	40,47%	Schlaganfall, nicht als Blutung oder Infarkt bezeichnet
G810	-20,93%	23,98%	3,06%	Schlaffe Hemiparese und Hemiplegie

An Rang 10 der OLU-Gruppe fand sich der Kode I259 (Chronische ischämische Herzkrankheit, nicht näher bezeichnet; 16041 Nennungen) entsprechend 29% der Off-Label-Gruppe. Dipyridamol wurde im Jahre 1959 als Koronardilatator eingeführt, also grundsätzlich der Diagnose gemäß Kode I259 entsprechend, so daß damit ein Off-Label-Use hätte motiviert sein können. Andere Kodes aus dem Kode-Bereich der koronaren Herzkrankheit waren wenig prominent vertreten (Tab. 3.1.4.2.6.5). Insbesondere aber unterschieden sich die ILU- und OLU-Gruppe in diesem Kodebereich kaum voneinander (Tab. 3.1.4.2.6.5), was zwar formallogisch solchen Off-Label-Use nicht ausschließt, aber eher unwahrscheinlich erscheinen lässt.

Seltene Krankheiten als Motiv für einen Off-Label-Use wurden nicht entdeckt.

3.1.4.3 Bewertung:

Die Operationalisierbarkeit des In-Label-Use hat sich nicht als sehr gut bestätigt, indem anscheinend eine Reihe unspezifischer Kodes im Rahmen der Erhaltungstherapie mit Dipyridamol + ASS kodiert wurden, die nicht antizipierbar waren, die aber maximal etwa 85% der OLU-Gruppe als In-Label-Use erscheinen ließen. Dennoch konnte der Off-Label-Use nicht vollständig aufgeklärt werden; unerklärt blieben insgesamt mindestens etwa 5%.

Das weibliche Geschlecht hatte einen Anteil von 48%. Eine Erklärung hierfür kann nicht gegeben werden. Das Mindestalter wurde kaum je unterschritten, soweit die Datenschutzregel eine Abschätzung erlaubte.

3.1.4.3.1 OLU-Relevanz aus Perspektive seltener Krankheiten

Es wurde kein für eine seltene Krankheit interessanter Off-Label-Use der fixen Kombination von Dipyridamol mit Acetylsalicylsäure (ASS) identifiziert.

3.1.4.3.2 OLU-Relevanz aus quantitativer Perspektive

Auch wenn keine vollständige Aufklärung des Off-Label-Use gelang, so kann nicht ausgeschlossen werden, daß die fixe Kombination von Dipyridamol mit Acetylsalicylsäure (ASS) vollständig konform mit den zugelassenen Anwendungsgebieten verordnet wurde.

3.1.5 Prasugrel (B01AC22)

3.1.5.1 Anwendungsgebiete (2013):

Prasugrel ist in Kombination mit Acetylsalicylsäure (ASS) angezeigt zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom (d. h. instabiler Angina pectoris, Nicht-ST-(Strecken-)Hebungsinfarkt [UA/NSTEMI] oder ST-(Strecken-)Hebungsinfarkt [STEMI]) mit primärer oder verzögerter perkutaner Koronarintervention (PCI).

Mindestalter 18 Jahre

3.1.5.2 Operationalisierung der Anwendungsgebiete:

- I24.9 Akute ischämische Herzkrankheit, nicht näher bezeichnet
- I20.0 Instabile Angina pectoris
- I21.- Akuter Myokardinfarkt
- I22.- Rezidivierender Myokardinfarkt

Kritik der Operationalisierung:

Die Kopplung an primäre oder verzögerte PCI wurde nicht gewürdigt, weil OPS-Kodes nicht berücksichtigt werden konnten und eine Operationalisierung durch ICD-Kodes unmöglich ist. Die obligate Kombination mit Acetylsalicylsäure (ASS) wurde nicht berücksichtigt, weil sich die SQL-Abfragen aus Effizienzgründen auf Standardabfragen, die auf alle zu untersuchende Wirkstoffe anwendbar waren, zu beschränken hatten, so daß Komedikationen nicht durch ATC-Kodes als Bedingung einbezogen werden konnten. Die Operationalisierung wurde – noch in Unkenntnis dieser Restriktionen, als befriedigend bewertet, ist aber in dieser Kenntnis formal nur ausreichend. Allerdings dürfte unwahrscheinlich sein, daß in der klinischen Anwendung diese hier unberücksichtigten Bedingungen ignoriert werden.

3.1.5.2. Ergebnisse:

3.1.5.2.1 Übersicht: Verordnungen nach Altersgruppen

Unter Berücksichtigung der datenschutzrechtlichen Einschränkungen (n>=1<=30 als n=30 gesetzt) wurden mindestens n=37.907 (OLU + ILU) bzw. n=36.940 (OLU + IOLU) und höchstens n=38.023 (OLU + ILU) bzw. n=37.056 (OLU + IOLU) Patienten behandelt (Tab. 3.1.2.1.1). Bei 99,87% der Patienten standen der Auswertung ambulant und ggf. anläßlich eines stationären Aufenthaltes im Beobachtungszeitraum kodierte Diagnosen, bei dem Rest ausschließlich anläßlich eines stationären Aufenthaltes kodierte Diagnosen zur Verfügung. In erster Betrachtung gemäß Operationalisierung betrug ILU 86%, OLU 14%, IOLU 12%, bei ausschließlich ambulant behandelten Patienten ILU 67%, OLU 33%, IOLU 30%. Patienten mit IOLU machten 82% der OLU-Patienten aus.

Tabelle 3.1.5.2.1.1: Verordnung von Prasugrel im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen

	ambulant & stationär			ambulant		
AGEGROUP	CNT_D_PSID_**IOLU**	CNT_D_PSID_**ILU**	CNT_D_PSID_**OLU**	CNT_D_PSID_**IOLU**	CNT_D_PSID_**ILU**	CNT_D_PSID_**OLU**
< 1						
1 < 14	30		30	30		30
14 < 18						
18 < 30	30	73	30	30	66	30
30 < 40	55	767	64	162	657	173
40 < 50	342	5547	418	1159	4689	1271
50 < 60	919	9919	1117	2581	8143	2890
60 < 70	1391	9056	1673	3497	6821	3899
70 < 80	1409	6304	1744	3221	4334	3699
80 < 90	251	903	318	566	560	653
90 < 100	30	30	30	30	30	30
>= 100						
subtotal min	4370	32570	5337	11189	25271	12588
subtotal max	4457	32599	5424	11276	25300	12675
total min	36940		37907	36460		37859
total max	37056		38023	36576		37975
total min	11,8%	85,9%	14,1%	30,3%	66,7%	33,2%
total max	12,0%	85,7%	14,3%	30,4%	66,5%	33,3%

3.1.5.2.2 Übersicht: Verordnungen nach Geschlecht und Altersgruppen

Bei einem Anteil von etwa 23% Frauen („1“) lag die Quote des OLU bei Männern („2“) um etwa 5% (13% vs. 18%) niedriger (Tab. 3.1.5.2.2.1, Abb. 3.1.5.2.2.1).

Tabelle 3.1.5.2.2.1: Verordnung von Prasugrel im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht (1=w, 2=m)

AGEGROUP	SEX	CNT_D_PSID_**IOLU**	CNT_D_PSID_**ILU**	CNT_D_PSID_**OLU**	SEX	CNT_D_PSID_**IOLU**	CNT_D_PSID_**ILU**	CNT_D_PSID_**OLU**
1 < 14	1	30		30	2	0	0	0
14 < 18	1				2	0	0	0
18 < 30	1	30	30	30	2	30	63	30
30 < 40	1	30	130	30	2	35	637	42
40 < 50	1	74	911	96	2	268	4636	322
50 < 60	1	197	1748	245	2	722	8171	872
60 < 70	1	369	2154	444	2	1022	6902	1229
70 < 80	1	487	1894	593	2	922	4410	1151
80 < 90	1	116	350	148	2	135	553	170
90 < 100	1	30	30	30	2	30	30	30
>= 100	1				2	0	0	0
subtotal min		1247	7189	1530		3106	25373	3788
subtotal max		1363	7247	1646		3164	25402	3846
total min		8436		8719		28479		29161
total max		8610		8893		28566		29248

total min		14,8%	82,5%	17,5%		10,9%	87,0%	13,0%
total max		15,8%	81,5%	18,5%		11,1%	86,9%	13,1%
total min								37880
total max								38141
total min				23,0%				77,0%
total max				23,3%				76,7%

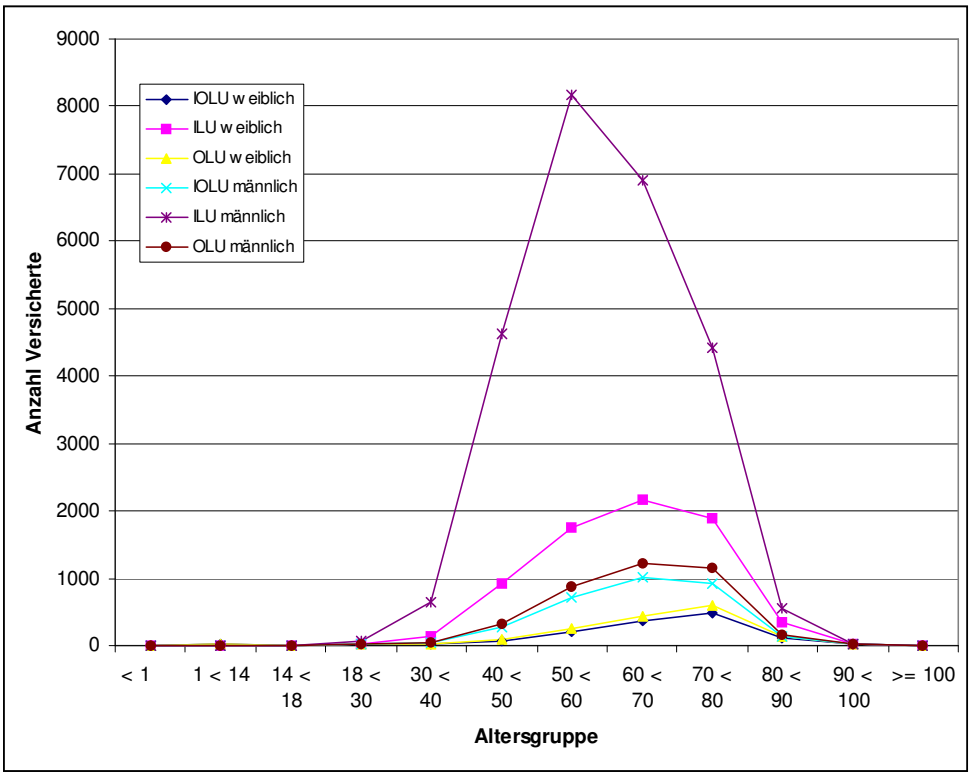


Abbildung 3.5.2.2.1: Verordnung von Prasugrel im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht

3.1.5.2.3 Analyse der Diagnosen in der In-Label-Gruppe

In der ILU-Gruppe fanden zu den operationalisierten Anwendungsgebieten insgesamt 60.462 Nennungen (Tab. 3.1.5.2.3.1).

Tabelle 3.1.5.2.3.1: Verordnung von Prasugrel im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU): Versicherte mit Nennung der einzelnen Indikationen

ICD_CODE	CNT_DISTINCT_PSID	ICD_TITEL_2010 & 2011
I212	1719	Akuter transmuraler Myokardinfarkt an sonstigen Lokalisationen
I249	1859	Akute ischämische Herzkrankheit, nicht näher bezeichnet
I229	370	Rezidivierender Myokardinfarkt an nicht näher bezeichneter Lokalisation
I219	15175	Akuter Myokardinfarkt, nicht näher bezeichnet
I200	9047	Instabile Angina pectoris
I220	285	Rezidivierender Myokardinfarkt der Vorderwand

I213	781	Akuter transmuraler Myokardinfarkt an nicht näher bezeichneter Lokalisation
I228	123	Rezidivierender Myokardinfarkt an sonstigen Lokalisationen
I211	10469	Akuter transmuraler Myokardinfarkt der Hinterwand
I210	9838	Akuter transmuraler Myokardinfarkt der Vorderwand
I221	277	Rezidivierender Myokardinfarkt der Hinterwand
I214	10519	Akuter subendokardialer Myokardinfarkt
	60462	

Damit hatten 1,6fach so viele Versicherte der ILU-Gruppe einen Kode als der Gruppengröße (37907 bis 38023) entsprach. Ursache kann nur sein, daß demselben Versicherten infolge zwischen Ärzten und über die Quartale variierender Kodiergewohnheiten mehrere Kodes zugeordnet wurden.

3.1.5.2.4 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen

Off-Label-Use im Sinne der Verordnung an Patienten im Alter <18 Jahre fand sich bei Zusammenfassung der ILU- und OLU-Gruppe bei höchstens 0,8‰ (Tab. 3.1.5.2.4.1).

Tabelle 3.1.5.2.4.1: Verordnung von Prasugrel außerhalb der zugelassenen Altersgruppen als Anteil aller Verordnungen gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) (max/min gemäß Datenschutzregelung)

	IOLU	ILU	OLU
1 < 14 min	0,003%	0,000%	0,003%
14 < 18 min	0,000%	0,000%	0,000%
1 < 14 max	0,081%	0,000%	0,079%
14 < 18 max	0,000%	0,000%	0,000%
1 < 18 min	0,003%	0,000%	0,003%
1 < 18 max	0,081%	0,000%	0,079%

3.1.5.2.5 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen nach Geschlecht

Die Verordnung außerhalb der zugelassenen Altersgruppen betraf nur das weibliche Geschlecht (Tab. 3.1.5.2.5.1). Es kann sich um 1 bis 30 Mädchen ausschließlich in der OLU-/IOLU-Gruppe gehandelt haben.

Tabelle 3.1.5.2.5.1: Verordnung von Prasugrel außerhalb der zugelassenen Altersgruppen als Anteil aller Verordnungen gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU), differenziert nach Geschlecht (max/min gemäß Datenschutzregelung; 1=w, 2=m)

	SEX	IOLU	ILU	OLU	SEX	IOLU	ILU	OLU
1 < 14 min	1	0,012%	0,000%	0,011%	0	0,000%	0,000%	0,000%
14 < 18 min	1	0,000%	0,000%	0,000%	0	0,000%	0,000%	0,000%
1 < 14 max	1	0,348%	0,000%	0,337%	0	0,000%	0,000%	0,000%
14 < 18 max	1	0,000%	0,000%	0,000%	0	0,000%	0,000%	0,000%
1 < 18 min	1	0,012%	0,000%	0,011%	0	0,000%	0,000%	0,000%
1 < 18 max	1	0,348%	0,000%	0,337%	0	0,000%	0,000%	0,000%

Für diese Patienten ergaben sich die in Tab. 3.1.5.2.5.2 genannten Diagnosen. Von diesen Diagnosen hat keine einzige auch nur näherungsweise medizinische Plausibilität. Der Vergleich mit den Daten aus der ausschließlich vertragsärztliche (ambulanten) Versorgung offenbart, daß es sich um Krankenhauspatienten gehandelt haben muss. Diesen „Off-Label-Use“ weiter klären zu wollen, würde in Spekulationen münden. Immerhin ist nicht auszuschließen, daß es sich um Verordnung von Arzneimitteln durch das Krankenhaus handelte, für die unzutreffende PZN übermittelt wurden – also ein Artefakt.

Tabelle 3.1.5.2.5.2: Verordnung von Prasugrel außerhalb der zugelassenen Altersgruppen nach Diagnosen

ICD_CODE	AGE	SEX	CNT_DISTINCT_PSID	ICD_TITEL_2010
A499	1 < 14	1	30	Bakterielle Infektion, nicht näher bezeichnet
B002	1 < 14	1	30	Gingivostomatitis herpetica und Pharyngotonsillitis herpetica
B081	1 < 14	1	30	Molluscum contagiosum
B085	1 < 14	1	30	Vesikuläre Pharyngitis durch Enteroviren
B372	1 < 14	1	30	Kandidose der Haut und der Nägel
B99	1 < 14	1	30	Sonstige und nicht näher bezeichnete Infektionskrankheiten
E86	1 < 14	1	30	Volumenmangel
H681	1 < 14	1	30	Verschluss der Tuba auditiva
I959	1 < 14	1	30	Hypotonie, nicht näher bezeichnet
J069	1 < 14	1	30	Akute Infektion der oberen Atemwege, nicht näher bezeichnet
J111	1 < 14	1	30	Grippe mit sonstigen Manifestationen an den Atemwegen, Viren nicht nachgewiesen
J209	1 < 14	1	30	Akute Bronchitis, nicht näher bezeichnet
J22	1 < 14	1	30	Akute Infektion der unteren Atemwege, nicht näher bezeichnet
J451	1 < 14	1	30	Nichtallergisches Asthma bronchiale
K007	1 < 14	1	30	Dentitionskrankheit
K121	1 < 14	1	30	Sonstige Formen der Stomatitis
P0712	1 < 14	1	30	Neugeborenes: Geburtsgewicht 1500 bis unter 2500 Gramm
P285	1 < 14	1	30	Respiratorisches Versagen beim Neugeborenen
P399	1 < 14	1	30	Infektion, die für die Perinatalperiode spezifisch ist, nicht näher bezeichnet
R104	1 < 14	1	30	Sonstige und nicht näher bezeichnete Bauchschmerzen
R233	1 < 14	1	30	Spontane Ekchymosen
R509	1 < 14	1	30	Fieber, nicht näher bezeichnet
Z033	1 < 14	1	30	Beobachtung bei Verdacht auf neurologische Krankheit
Z238	1 < 14	1	30	Notwendigkeit der Impfung gegen sonstige einzelne bakterielle Krankheiten
Z380	1 < 14	1	30	Einling, Geburt im Krankenhaus

3.1.5.2.6 Analyse der Diagnosen in der Off-Label-Gruppe

In der OLU-Gruppe waren 5.500 Diagnosen zu sichten, in der IOLU-Gruppe 5.262 Diagnosen. Da die IOLU-Gruppe also keine bedeutsame Anreicherung darstellt, wurde auf die zusätzliche Sichtung der Diagnosen der IOLU-Gruppe verzichtet.

An Rang 2 fand sich I259 Chronische ischämische Herzkrankheit, nicht näher bezeichnet (nach I1090 Essentielle Hypertonie, nicht näher bezeichnet: Ohne Angabe einer hypertensiven Krise). Deshalb wurden die Kodes aus dem Kode-Bereich der chronischen koronaren Herzkrankheit gezielt gesichtet. Dabei fanden sich 12.384 bis 16.183 Nennungen (Tab. 3.1.5.2.6.1). Die Therapie mit Prasugrel ist gemäß Zulassungstext bis zu ein Jahr nach dem initiierenden Ereignis fortzusetzen. Dabei wird nicht mehr das initiierende Ereignis kodiert, sondern die chronische koronare Herzkrankheit. Das wäre in-label-use. Die Vielfalt der verwendeten Kodes zeigt, daß es nicht sinnvoll gewesen wäre, die Kodierung bei Weiterbehandlung antizipieren zu wollen.

Setzt man diese Nennungen in Bezug zur Gesamtzahl der Versicherten in der OLU-Gruppe (5.337 bis 5.424 gemäß Tab. 3.1.5.2.1.1), so könnte auch unter Berücksichtigung von Nennungen unterschiedlicher Kodes aus diesem Bereich über die Quartale und durch unterschiedliche Ärzte dies dahingehend interpretiert werden, die Versicherten der OLU-Gruppe wären vollständig (100%) als in-label-use behandelt worden. Die Datenbasis erlaubt nicht, dies zu beweisen oder auszuschließen, was auch nicht das Ziel ist.

Tabelle 3.1.5.2.6.1: Verordnung von Prasugrel als prävalenter Off-Label-Use (OLU) unter Berücksichtigung der Kodes aus dem Kode-Bereich der chronischen ischämischen Herzkrankheiten (max/min gemäß Datenschutzregelung)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Sum - CNT_DISTINCT_PSID max	Sum - CNT_DISTINCT_PSID min
I250	Atherosklerotische Herz-Kreislauf-Krankheit, so beschrieben	464	232
I251	Atherosklerotische Herzkrankheit	466	176
I2510	Atherosklerotische Herzkrankheit: Ohne hämodynamisch wirksame Stenosen	458	197
I2511	Atherosklerotische Herzkrankheit: Ein-Gefäßerkrankung	1658	1542
I2512	Atherosklerotische Herzkrankheit: Zwei-Gefäßerkrankung	1847	1731
I2513	Atherosklerotische Herzkrankheit: Drei-Gefäßerkrankung	2044	1899
I2514	Atherosklerotische Herzkrankheit: Stenose des linken Hauptstammes	465	233
I2515	Atherosklerotische Herzkrankheit: Mit stenosierten Bypass-Gefäßen	361	129
I2516	Atherosklerotische Herzkrankheit: Mit stenosierten Stents	572	340
I2519	Atherosklerotische Herzkrankheit: Nicht näher bezeichnet	1598	1424
I252	Alter Myokardinfarkt	300	10
I2520	Alter Myokardinfarkt: 29 Tage bis unter 4 Monate zurückliegend	300	10
I2521	Alter Myokardinfarkt: 4 Monate bis unter 1 Jahr zurückliegend	360	12
I2522	Alter Myokardinfarkt: 1 Jahr und länger zurückliegend	585	382
I2529	Alter Myokardinfarkt: Nicht näher bezeichnet	533	301
I258	Sonstige Formen der chronischen ischämischen Herzkrankheit	433	172

I259	Chronische ischämische Herzkrankheit, nicht näher bezeichnet	3739	3594
		16183	12384

D685 Primäre Thrombophilie wurde bei 10 bis 300 Versicherten (max/min gemäß Datenschutzregelung) genannt, D686 Sonstige Thrombophilien bei 7 bis 210 Versicherten. Primäre Thrombophilien könnten theoretisch Kandidaten für einen beabsichtigten Off-Label-Use von Prasugrel sein. Auf der gegebenen Datenbasis ist es unmöglich, dies zu ergründen, denn die genannten primären Thrombophilien können auch nebenbefundlich kodiert worden sein, was sich hier nicht unterscheiden lässt. Das wäre aber durch gesonderte gezielte Datenbankfragen möglich. Entsprechendes gilt für den Kode D6953 Heparin-induzierte Thrombozytopenie Typ II (6 bis 180 Nennungen) und für die seltene Krankheit Familiäre Erythrozytose (4 bis 120 Nennungen).

Bei 814 bis 5.396 Versicherten der OLU-Gruppe fanden sich Diagnosen aus dem Bereich von Krankheiten der hirnversorgenden Arterien (Tab. 3.1.5.2.6.2). Da die OPS-Kodes nicht zugänglich waren, lässt sich nicht ermessen, inwiefern hier interventionell-radiologische Maßnahmen an hirnversorgenden Arterien (also analog PCI) erfolgten oder es sich um die Kodierung von Nebenbefunden handelt (Myokardinfarkt ist mit – zeitgleich - erhöhtem Risiko von Hirninfarkt assoziiert). Es ist aber nicht nur medizinisch plausibel, sondern entspricht der Praxis, daß bei diesen Interventionen eine duale Thrombozytenaggregationshemmung durchgeführt wird – auch mit Prasugrel plus ASS.

Tabelle 3.1.5.2.6.2: Verordnung von Prasugrel außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als prävalenter Off-Label-Use (OLU): Versicherte mit Nennung einer Diagnose aus dem Bereich von Krankheiten der hirnversorgenden Arterien (max/min gemäß Datenschutzregelung)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Sum - CNT_DISTINCT_PSID max	Sum - CNT_DISTINCT_PSID min
I630	Hirninfarkt durch Thrombose präzerebraler Arterien	240	8
I631	Hirninfarkt durch Embolie präzerebraler Arterien	210	7
I632	Hirninfarkt durch nicht näher bezeichneten Verschluss oder Stenose präzerebraler Arterien	270	9
I633	Hirninfarkt durch Thrombose zerebraler Arterien	300	10
I634	Hirninfarkt durch Embolie zerebraler Arterien	330	11
I635	Hirninfarkt durch nicht näher bezeichneten Verschluss oder Stenose zerebraler Arterien	300	10
I638	Sonstiger Hirninfarkt	270	9
I639	Hirninfarkt, nicht näher bezeichnet	408	89
I64	Schlaganfall, nicht als Blutung oder Infarkt bezeichnet	476	128
I650	Verschluss und Stenose der A. vertebralis	270	9
I651	Verschluss und Stenose der A. basilaris	180	6
I652	Verschluss und Stenose der A. carotis	642	468
I653	Verschluss und Stenose mehrerer und beidseitiger präzerebraler Arterien	270	9
I658	Verschluss und Stenose sonstiger präzerebraler Arterien	180	6

I659	Verschluss und Stenose einer nicht näher bezeichneten präzerebralen Arterie	210	7
I660	Verschluss und Stenose der A. cerebri media	210	7
I661	Verschluss und Stenose der A. cerebri anterior	30	1
I663	Verschluss und Stenose der Aa. cerebelli	150	5
I664	Verschluss und Stenose mehrerer und beidseitiger zerebraler Arterien	150	5
I668	Verschluss und Stenose sonstiger zerebraler Arterien	150	5
I669	Verschluss und Stenose einer nicht näher bezeichneten zerebralen Arterie	150	5
		5396	814

Bei 1.501 bis 5.909 Versicherten der OLU-Gruppe fanden sich Diagnosen aus dem Bereich von Krankheiten der peripheren Arterien (Tab. 3.1.5.2.6.3). Da die OPS-Kodes nicht zugänglich waren, lässt sich nicht ermessen, inwiefern hier interventionell-radiologische Maßnahmen an den Arterien (also analog PCI) erfolgten oder es sich um die Kodierung von Nebenbefunden handelt. Es wäre aber medizinisch plausibel, daß bei diesen Interventionen eine duale Thrombozytenaggregationshemmung durchgeführt wird – auch mit Prasugrel plus ASS.

Tabelle 3.1.5.2.6.3: Verordnung von Prasugrel außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als prävalenter Off-Label-Use (OLU): Versicherte mit Nennung einer Diagnose aus dem Bereich von Krankheiten der peripheren Arterien (max/min gemäß Datenschutzregelung)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Sum - CNT_DISTINCT_PSID max	Sum - CNT_DISTINCT_PSID min
I701	Atherosklerose der Nierenarterie	300	10
I702	Atherosklerose der Extremitätenarterien	270	9
I7020	Atherosklerose der Extremitätenarterien: Sonstige und nicht näher bezeichnet	470	267
I7021	Atherosklerose der Extremitätenarterien: Becken-Bein-Typ, mit belastungsinduziertem Ischämieschmerz	631	370
I7022	Atherosklerose der Extremitätenarterien: Becken-Bein-Typ, mit Ruheschmerzen	330	11
I7023	Atherosklerose der Extremitätenarterien: Becken-Bein-Typ, mit Ulzeration	330	11
I7024	Atherosklerose der Extremitätenarterien: Becken-Bein-Typ, mit Gangrän	270	9
I7025	Atherosklerose der Extremitätenarterien: Schulter-Arm-Typ, alle Stadien	300	10
I708	Atherosklerose sonstiger Arterien	301	40
I731	Thrombangiitis obliterans [Endangiitis von-Winiwarter-Buerger]	180	6
I738	Sonstige näher bezeichnete periphere Gefäßkrankheiten	180	6
I739	Periphere Gefäßkrankheit, nicht näher bezeichnet	877	703
I740	Embolie und Thrombose der Aorta abdominalis	180	6

I742	Embolie und Thrombose der Arterien der oberen Extremitäten	180	6
I743	Embolie und Thrombose der Arterien der unteren Extremitäten	330	11
I744	Embolie und Thrombose der Extremitätenarterien, nicht näher bezeichnet	150	5
I745	Embolie und Thrombose der A. iliaca	210	7
I748	Embolie und Thrombose sonstiger Arterien	30	1
I749	Embolie und Thrombose nicht näher bezeichneter Arterie	390	13
		5909	1501

Bei 21 bis 630 (max/min gemäß Datenschutzregelung) Versicherten wurden Kodes aus dem Bereich der Hirnarterienaneurysmen genannt (Tab. 3.1.5.2.6.4), bei 26 bis 780 Versicherten Kodes aus dem Bereich der Subarachnoidalblutung (also i.w. Komplikationen von Hirnarterienaneurysmen), bei 102 bis 3.002 Kodes aus dem Bereich thorakaler, abdominaler u.a. Aneurysmen. Diese Diagnosen passen nicht zum Anwendungsgebiet von Prasugrel und gehören nicht zu den typischen Begleitkrankheiten der Diagnosen des Anwendungsgebietes. Allerdings ist nicht auszuschließen, daß sie zufälligen Koinzidenzen zuzuschreiben sind. Stellt man die Möglichkeit zufälliger Koinzidenz zurück, so kann der Einsatz von Prasugrel hier im Kontext interventionell-radiologischer Maßnahmen erfolgt sein. Das wäre Off-Label-Use.

Tabelle 3.1.5.2.6.4: Verordnung von Prasugrel als prävalenter Off-Label-Use (OLU) – Nennungen von Kodes aus den Bereichen Subarachnoidalblutung, Hirnartererienaneurysmen und andere Arterienaneurysmen (max/min gemäß Datenschutzregelung)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Sum - CNT_DISTINCT_PSID max	Sum - CNT_DISTINCT_PSID min
I600	Subarachnoidalblutung, vom Karotissiphon oder der Karotisbifurkation ausgehend	30	1
I601	Subarachnoidalblutung, von der A. cerebri media ausgehend		
I602	Subarachnoidalblutung, von der A. communicans anterior ausgehend	120	4
I603	Subarachnoidalblutung, von der A. communicans posterior ausgehend	90	3
I604	Subarachnoidalblutung, von der A. basilaris ausgehend	120	4
I605	Subarachnoidalblutung, von der A. vertebralis ausgehend	60	2
I606	Subarachnoidalblutung, von sonstigen intrakraniellen Arterien ausgehend	30	1
I607	Subarachnoidalblutung, von nicht näher bezeichneter intrakranieller Arterie ausgehend	30	1
I608	Sonstige Subarachnoidalblutung	60	2
I609	Subarachnoidalblutung, nicht näher bezeichnet	240	8
I671	Zerebrales Aneurysma und zerebrale arteriovenöse Fistel	210	7
I6710	Zerebrales Aneurysma (erworben)	330	11
I6711	Zerebrale arteriovenöse Fistel (erworben)	90	3

I711	Aneurysma der Aorta thoracica, rupturiert	30	1
I712	Aneurysma der Aorta thoracica, ohne Angabe einer Ruptur	210	7
I713	Aneurysma der Aorta abdominalis, rupturiert	30	1
I714	Aneurysma der Aorta abdominalis, ohne Angabe einer Ruptur	302	12
I715	Aortenaneurysma, thorakoabdominal, rupturiert	30	1
I716	Aortenaneurysma, thorakoabdominal, ohne Angabe einer Ruptur	150	5
I718	Aortenaneurysma nicht näher bezeichneter Lokalisation, rupturiert	60	2
I719	Aortenaneurysma nicht näher bezeichneter Lokalisation, ohne Angabe einer Ruptur	330	11
I720	Aneurysma und Dissektion der A. carotis	270	9
I721	Aneurysma und Dissektion einer Arterie der oberen Extremität	30	1
I722	Aneurysma und Dissektion der Nierenarterie	60	2
I723	Aneurysma und Dissektion der A. iliaca	270	9
I724	Aneurysma und Dissektion einer Arterie der unteren Extremität	360	12
I725	Aneurysma und Dissektion sonstiger präzerebraler Arterien	270	9
I728	Aneurysma und Dissektion sonstiger näher bezeichneter Arterien	270	9
I729	Aneurysma und Dissektion nicht näher bezeichneter Lokalisation	330	11
I60.-	Subarachnoidalblutung	780	26
I67.1-	Zerebrales Aneurysma und zerebrale arteriovenöse Fistel	630	21
I711 bis I729	Aneurysmen etc	3002	102

Die weitere Sichtung offenbarte keine weiteren eigenständig medizinisch plausiblen Indikationen als Kandidaten für einen beabsichtigten Off-Label-Use, d.h. die zahlreichen weiteren Diagnosen waren am ehesten als Komorbiditäten zu deuten.

Beim Vergleich der Häufigkeiten (Anteil an der Gruppe) der Nennungen aller ICD-Kodes der OLU-Gruppe mit den Häufigkeiten derselben Kodes der ILU-Gruppe wurden von den 5.500 Kodes der OLU-Gruppe 306 nicht in der ILU-Gruppe angetroffen. Das bedeutet, daß in der ILU-Gruppe nicht alle Diagnosen als Komorbiditäten oder Diagnosewechsel im Beobachtungszeitraum vertreten waren, die in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use hätten motiviert haben können, sofern es sich nicht um scheinbaren Off-Label-Use infolge unvollständiger Kodierung handelte. Unter den 306 Kodes – durchgehend mit sehr wenigen Fällen - fand sich keiner, der einen Off-Label-Use medizinisch plausibel hätte begründen können, so daß es sich am ehesten um zufällige Komorbiditäten handelte. 5.328 Kodes waren in der OLU-Gruppe häufiger als in der ILU-Gruppe, 172 Kodes in der ILU-Gruppe (Abb. 3.1.5.2.6.1). Formallogisch kann nicht davon ausgegangen werden, nur die in der OLU-Gruppe häufigeren Diagnosen kämen als Motiv für einen Off-Label-Use in Frage, denn z.B. eine Komorbidität in der ILU-Gruppe kann sehr wohl in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use initiiert haben. Zu den – nicht zwangsläufig disjunkten - Diagnosen mit den größten Unterschieden der Häufigkeiten gehörten keine mit zusätzlichen Erkenntnisgewinn (Tab. 3.1.5.2.6.5). Jedoch waren Subrachnoidalblutungen, Arteriendissktionen und arterielle Aneurysmen in der OLU-Gruppe häufiger als in der ILU-Gruppe, was den Eindruck eines Einsatzes als Off-Label-Use bestärkt (Tab. 3.1.5.2.6.6).

Warum in der ILU-Gruppe Indikationen häufiger als Komorbiditäten vertreten waren als sie in der OLU-Gruppe als putative off-label-Indikationen auftraten (Tab. 3.1.5.2.6.7), lässt sich wohl nur als Zufall erklären.

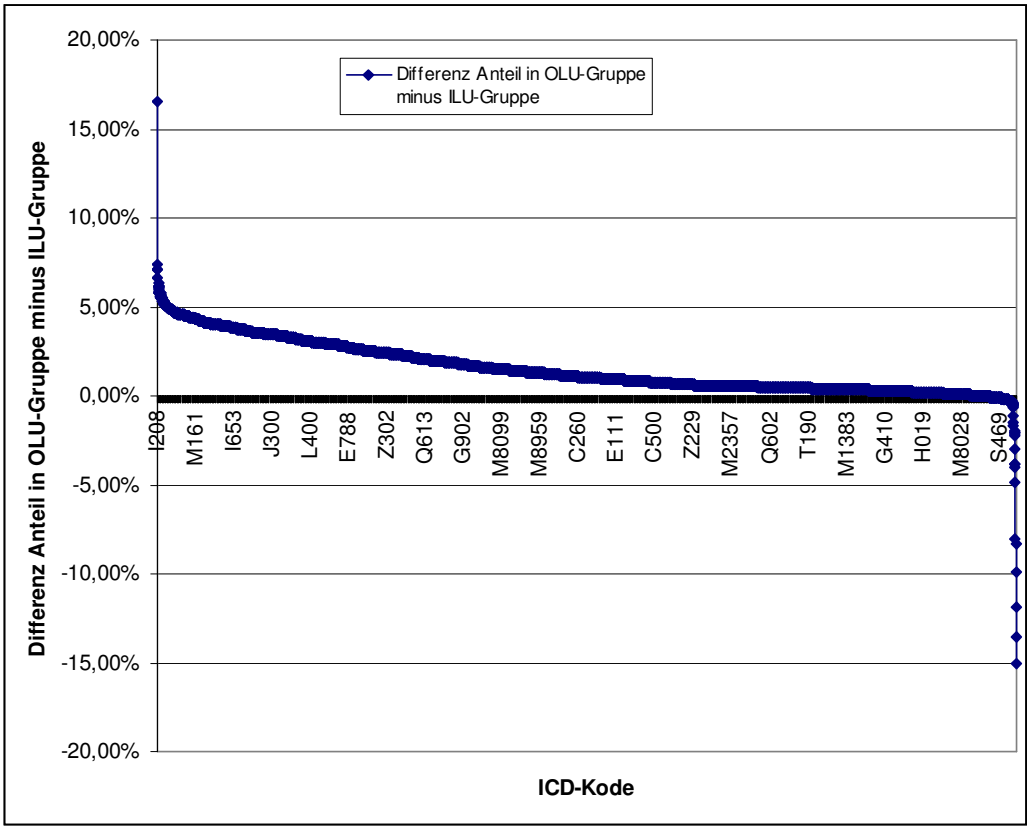


Abbildung 3.1.5.2.6.1: Verordnung von Prasugrel außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) der Diagnosen

Tabelle 3.1.5.2.6.5: Verordnung von Prasugrel außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Die 10 Diagnosen mit den größten Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) der Diagnosen (1,7-Faches der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	Differenz Anteil in OLU-Gruppe minus ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an OLU-Gruppe	ErsterWert von ICD_TITEL_2010/2011
I208	16,58%	16,17%	32,75%	Sonstige Formen der Angina pectoris
E1190	7,35%	30,51%	37,87%	Nicht primär insulinabhängiger Diabetes mellitus [Typ-2-Diabetes]: Ohne Komplikationen: Nicht als entgleist bezeichnet
I739	7,10%	9,33%	16,43%	Periphere Gefäßkrankheit, nicht näher bezeichnet
H522	7,08%	15,74%	22,82%	Astigmatismus

I7021	6,59%	5,23%	11,82%	Atherosklerose der Extremitätenarterien: Becken-Bein-Typ, mit belastungsinduziertem Ischämieschmerz
T887	6,32%	8,81%	15,12%	Nicht näher bezeichnete unerwünschte Nebenwirkung eines Arzneimittels oder einer Droge
I749	6,20%	1,11%	7,31%	Embolie und Thrombose nicht näher bezeichneter Arterie
Q211	6,20%	1,11%	7,31%	Vorhofseptumdefekt
I499	6,12%	6,54%	12,67%	Kardiale Arrhythmie, nicht näher bezeichnet
R268	6,09%	1,78%	7,87%	Sonstige und nicht näher bezeichnete Störungen des Ganges und der Mobilität

Tabelle 3.1.5.2.6.6: Verordnung von Prasugrel außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): ausgewählte Diagnosen mit positiven Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) der Diagnosen (1,7-Faches der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	Differenz Anteil in OLU-Gruppe minus ILU-Gruppe	Anteil an ILU-Gruppe	Anteil an OLU-Gruppe	ICD_TITEL
I600	0,38%	0,18%	0,56%	Subarachnoidalblutung, vom Karotissiphon oder der Karotisbifurkation ausgehend
I602	2,06%	0,18%	2,25%	Subarachnoidalblutung, von der A. communicans anterior ausgehend
I603	1,41%	0,28%	1,69%	Subarachnoidalblutung, von der A. communicans posterior ausgehend
I604	2,16%	0,09%	2,25%	Subarachnoidalblutung, von der A. basilaris ausgehend
I605	1,12%		1,12%	Subarachnoidalblutung, von der A. vertebralis ausgehend
I606	0,38%	0,18%	0,56%	Subarachnoidalblutung, von sonstigen intrakraniellen Arterien ausgehend
I607	0,38%	0,18%	0,56%	Subarachnoidalblutung, von nicht näher bezeichneter intrakranieller Arterie ausgehend
I608	0,66%	0,46%	1,12%	Sonstige Subarachnoidalblutung
I609	3,76%	0,74%	4,50%	Subarachnoidalblutung, nicht näher bezeichnet
I630	3,94%	0,55%	4,50%	Hirninfarkt durch Thrombose präzerebraler Arterien
I631	3,01%	0,92%	3,93%	Hirninfarkt durch Embolie präzerebraler Arterien
I632	4,23%	0,83%	5,06%	Hirninfarkt durch nicht näher bezeichneten Verschluss oder Stenose präzerebraler Arterien

I633	4,70%	0,92%	5,62%	Hirninfarkt durch Thrombose zerebraler Arterien
I634	5,01%	1,17%	6,18%	Hirninfarkt durch Embolie zerebraler Arterien
I635	4,18%	1,44%	5,62%	Hirninfarkt durch nicht näher bezeichneten Verschluss oder Stenose zerebraler Arterien
I650	3,94%	1,12%	5,06%	Verschluss und Stenose der A. vertebralis
I651	3,00%	0,37%	3,37%	Verschluss und Stenose der A. basilaris
I652	5,58%	6,45%	12,03%	Verschluss und Stenose der A. carotis
I653	3,82%	1,24%	5,06%	Verschluss und Stenose mehrerer und beidseitiger präzerebraler Arterien
I658	2,64%	0,74%	3,37%	Verschluss und Stenose sonstiger präzerebraler Arterien
I659	2,92%	1,01%	3,93%	Verschluss und Stenose einer nicht näher bezeichneten präzerebralen Arterie
I660	3,29%	0,64%	3,93%	Verschluss und Stenose der A. cerebri media
I661	0,38%	0,18%	0,56%	Verschluss und Stenose der A. cerebri anterior
I663	2,07%	0,74%	2,81%	Verschluss und Stenose der Aa. cerebelli
I664	2,17%	0,64%	2,81%	Verschluss und Stenose mehrerer und beidseitiger zerebraler Arterien
I668	2,53%	0,28%	2,81%	Verschluss und Stenose sonstiger zerebraler Arterien
I669	1,98%	0,83%	2,81%	Verschluss und Stenose einer nicht näher bezeichneten zerebralen Arterie
I670	0,76%	0,37%	1,12%	Dissektion zerebraler Arterien
I671	3,75%	0,18%	3,93%	Zerebrales Aneurysma und zerebrale arteriovenöse Fistel
I6710	5,45%	0,74%	6,18%	Zerebrales Aneurysma (erworben)
I6711	1,59%	0,09%	1,69%	Zerebrale arteriovenöse Fistel (erworben)
I675	0,56%		0,56%	Moyamoya-Syndrom
I690	2,82%	0,55%	3,37%	Folgen einer Subarachnoidalblutung
I710	0,94%	0,18%	1,12%	Dissektion der Aorta
I7100	0,77%	0,92%	1,69%	Dissektion der Aorta nicht näher bezeichneter Lokalisation, ohne Angabe einer Ruptur
I7101	1,79%	0,46%	2,25%	Dissektion der Aorta thoracica, ohne Angabe einer Ruptur
I7102	1,13%	0,55%	1,69%	Dissektion der Aorta abdominalis, ohne Angabe einer Ruptur
I7103	0,10%	0,46%	0,56%	Dissektion der Aorta, thorakoabdominal, ohne Angabe einer Ruptur
I7104	0,47%	0,09%	0,56%	Dissektion der Aorta nicht näher bezeichneter Lokalisation, rupturiert
I712	2,84%	1,09%	3,93%	Aneurysma der Aorta thoracica, ohne Angabe einer Ruptur
I713	0,29%	0,28%	0,56%	Aneurysma der Aorta abdominalis, rupturiert

I714	4,16%	1,50%	5,66%	Aneurysma der Aorta abdominalis, ohne Angabe einer Ruptur
I715	0,19%	0,37%	0,56%	Aortenaneurysma, thorakoabdominal, rupturiert
I716	2,26%	0,55%	2,81%	Aortenaneurysma, thorakoabdominal, ohne Angabe einer Ruptur
I718	0,85%	0,28%	1,12%	Aortenaneurysma nicht näher bezeichneter Lokalisation, rupturiert
I719	4,50%	1,68%	6,18%	Aortenaneurysma nicht näher bezeichneter Lokalisation, ohne Angabe einer Ruptur
I720	4,05%	1,01%	5,06%	Aneurysma und Dissektion der A. carotis
I721	-0,08%	0,64%	0,56%	Aneurysma und Dissektion einer Arterie der oberen Extremität
I722	1,03%	0,09%	1,12%	Aneurysma und Dissektion der Nierenarterie
I723	4,23%	0,83%	5,06%	Aneurysma und Dissektion der A. iliaca
I724	5,50%	1,25%	6,75%	Aneurysma und Dissektion einer Arterie der unteren Extremität
I725	4,69%	0,37%	5,06%	Aneurysma und Dissektion sonstiger präzerebraler Arterien
I728	3,74%	1,32%	5,06%	Aneurysma und Dissektion sonstiger näher bezeichneter Arterien
I729	4,72%	1,46%	6,18%	Aneurysma und Dissektion nicht näher bezeichneter Lokalisation

Tabelle 3.1.5.2.6.7: Verordnung von Prasugrel außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Die 12 Diagnosen mit den größten negativen (also in der ILU-Gruppe häufiger) Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) der Diagnosen (3,2-Faches der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	Differenz Anteil in OLU-Gruppe minus ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an OLU-Gruppe	ErsterWert von ICD_TITEL_2010/2011
E782	-2,24%	38,03%	35,79%	Gemischte Hyperlipidämie
I2513	-3,02%	41,31%	38,30%	Atherosklerotische Herzkrankheit: Drei-Gefäßerkrankung
E785	-3,82%	48,28%	44,46%	Hyperlipidämie, nicht näher bezeichnet
E780	-3,86%	47,39%	43,53%	Reine Hypercholesterinämie
Z955	-4,01%	50,68%	46,67%	Vorhandensein eines Implantates oder Transplantates nach koronarer Gefäßplastik
I2512	-4,85%	39,46%	34,61%	Atherosklerotische Herzkrankheit: Zwei-Gefäßerkrankung
I2522	-8,04%	19,01%	10,96%	Alter Myokardinfarkt: 1 Jahr und länger zurückliegend
I2511	-8,29%	39,36%	31,07%	Atherosklerotische Herzkrankheit: Ein-Gefäßerkrankung

I2521	-9,88%	16,63%	6,75%	Alter Myokardinfarkt: 4 Monate bis unter 1 Jahr zurückliegend
F171	-11,86%	28,14%	16,28%	Psychische und Verhaltensstörungen durch Tabak: Schädlicher Gebrauch
I2520	-13,59%	19,21%	5,62%	Alter Myokardinfarkt: 29 Tage bis unter 4 Monate zurückliegend
I2529	-15,09%	25,08%	9,99%	Alter Myokardinfarkt: Nicht näher bezeichnet

3.1.5.3 Bewertung:

Trotz der nur als befriedigend qualifizierten Operationalisierbarkeit des zugelassenen Anwendungsgebietes und der datenschutzrechtlichen Restriktionen erscheint dank post-hoc Rekonstruktionen möglich, daß in den Jahren 2010 und 2011 Prasugrel bei weit über 90% in den damals zugelassenen Anwendungsgebieten verordnet wurde. Es ist nicht ausgeschlossen, daß Prasugrel zu 100% konform mit dem zugelassenen Anwendungsgebiet verordnet wurde.

Wahrscheinlich wurde das zugelassene Mindestalter (18 Jahre) in keinem Fall unterschritten.

Frauen hatten einen Anteil von 23% an den Versicherten, denen Prasugrel verordnet worden war. Eine Erklärung hierfür kann nicht gegeben werden. Zwar ist der Myokardinfarkt bei Frauen seltener, aber bei weitem nicht in diesem Ausmaß. Frauen waren in der OLU-Gruppe gering überrepräsentiert, was aber irrelevant erscheint, nachdem bis zu 100% der OLU-Gruppe sich als in-label-use rekonstruieren ließen.

Wenn auch nicht auszuschließen ist, daß Prasugrel zu 100% konform mit dem zugelassenen Anwendungsgebiet verordnet wurde, so wurden dennoch beachtenswerte Hinweise gewonnen, daß Prasugrel off-label im Zusammenhang mit Interventionen an hirnversorgenden bzw. peripheren Arterien und an Aneurysmen der hirnversorgenden und anderer Arterien eingesetzt worden sein könnte.

3.1.5.3.1 OLU-Relevanz aus Perspektive seltener Krankheiten

Bei primären Thrombophilien könnte Prasugrel in der Primärprävention von Thrombosen eine Rolle spielen, auch wenn die Daten nicht erlauben zu erkennen, ob Prasugrel hier tatsächlich zur Primärprävention eingesetzt wurde oder „nur“ als Nebendiagnose kodiert. Das ließe sich aber durch spezielle Datenbankabfragen klären.

3.1.5.3.1.5 OLU-Relevanz aus quantitativer Perspektive

Wenn auch nicht quantifizierbar, so könnte Prasugrel off-label im Zusammenhang von interventionell-radiologischen Maßnahmen an hirnversorgenden bzw. peripheren Arterien und an Aneurysmen der hirnversorgenden und anderer Arterien eingesetzt worden sein. Das ließe sich durch spezielle Datenbankabfragen klären.

3.1.6 Ticagrelor (B01AC24)

3.1.6.1 Anwendungsgebiete (2013):

Brilique gleichzeitig eingenommen mit Acetylsalicylsäure (ASS) ist indiziert zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse bei erwachsenen Patienten mit einem akuten Koronarsyndrom (instabile Angina pectoris, Myokardinfarkt ohne ST-Strecken-Hebung [NSTEMI] oder Myokardinfarkt mit ST-Strecken-Hebung [STEMI]), und zwar sowohl bei medikamentös behandelten Patienten als auch bei Patienten, bei denen eine perkutane Koronarintervention (PCI) oder eine aortokoronare Bypass-Operation (CABG) durchgeführt wurde.

Mindestalter 18 Jahre

3.1.6.2 Operationalisierung der Anwendungsgebiete:

- I20.0 Instabile Angina pectoris
- I21.- Akuter Myokardinfarkt
- I22.- Rezidivierender Myokardinfarkt
- I24.9 Akute ischämische Herzkrankheit, nicht näher bezeichnet
- Z95.1 Vorhandensein eines aortokoronaren Bypasses
- Z95.5 Vorhandensein eines Implantates oder Transplantates nach koronarer Gefäßplastik
- Z95.88 Vorhandensein von sonstigen kardialen oder vaskulären Implantaten oder Transplantaten

Kritik der Operationalisierung:

Die Kopplung perkutane Koronarintervention (PCI) oder eine aortokoronare Bypass-Operation (CABG) wurde nicht gewürdigt, weil OPS-Kodes nicht berücksichtigt werden konnten und eine Operationalisierung durch ICD-Kodes unmöglich ist. Dies ist nicht bedeutsam, da diese Kopplung nur optional vorgegeben ist. Die obligate Kombination mit Acetylsalicylsäure (ASS) wurde nicht berücksichtigt, weil sich die SQL-Abfragen aus Effizienzgründen auf Standardabfragen, die auf alle zu untersuchende Wirkstoffe anwendbar waren, zu beschränken hatten, so daß Komedikationen nicht durch ATC-Kodes als Bedingung einbezogen werden konnten. Die Operationalisierung wurde als gut bewertet, ist aber in dieser Kenntnis formal nur ausreichend. Allerdings dürfte unwahrscheinlich sein, daß in der klinischen Anwendung diese hier unberücksichtigten Bedingung ignoriert wird.

3.1.6.2. Ergebnisse:

3.1.6.2.1 Übersicht: Verordnungen nach Altersgruppen

Unter Berücksichtigung der datenschutzrechtlichen Einschränkungen (n>=1<=30 als n=30 gesetzt) wurden mindestens n=9.854 (OLU + ILU) bzw. n=9.854 (OLU + IOLU) und höchstens n=10.057 (OLU + ILU) bzw. n=10.057 (OLU + IOLU) Patienten behandelt (Tab. 3.1.6.2.1.1). Bei 99,66% der Patienten standen der Auswertung ambulant und ggf. anläßlich eines stationären Aufenthaltes im Beobachtungszeitraum kodierte Diagnosen, bei dem Rest ausschließlich anläßlich eines stationären Aufenthaltes kodierte Diagnosen zur Verfügung. Patienten mit IOLU machten 100% der OLU-Patienten aus. In erster Betrachtung gemäß Operationalisierung betrug ILU 96%, OLU 4%, IOLU 4%. Die Altersverteilung unterschied sich nicht bedeutsam (Tab. 3.1.6.2.1.1, Abb. 3.1.6.2.2.1).

Tabelle 3.1.6.2.1.1: Verordnung von Ticagrelor im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen

	ambulant & stationär			
AGEGROUP	CNT_D_PSID_**IOLU**	CNT_D_PSID_**ILU**	CNT_D_PSID_**OLU**	Anteil IOLU an OLU
1 < 14				
14 < 18		30		
18 < 30	30	30	30	
30 < 40	30	147	30	
40 < 50	30	972	30	
50 < 60	54	2053	54	
60 < 70	93	2143	93	
70 < 80	154	2885	154	
80 < 90	48	1232	48	
90 < 100	30	66	30	
>= 100		30		
subtotal min	353	9501	353	100,00%
subtotal max	469	9588	469	100,00%
total min	9854		9854	
total max	10057		10057	
total min	3,6%	96,4%	3,6%	
total max	4,7%	95,3%	4,7%	

3.1.6.2.2 Übersicht: Verordnungen nach Geschlecht und Altersgruppen

Bei einem Anteil von etwa 30% Frauen („1“) lag die Quote des OLU bei Männern („2“) und Frauen bei etwa 3% (Tab. 3.1.6.2.2.1).

Tabelle 3.1.6.2.2.1: Verordnung von Dabigatran im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht (1=w, 2=m)

AGEGROUP	SEX	CNT_D_PSID_**IOLU**	CNT_D_PSID_**ILU**	CNT_D_PSID_**OLU**	SEX	CNT_D_PSID_**IOLU**	CNT_D_PSID_**ILU**	CNT_D_PSID_**OLU**
1 < 14	1				2	0	0	0
14 < 18	1				2	0	30	0
18 < 30	1	30	30	30	2	0	30	0
30 < 40	1	30	30	30	2	0	121	0
40 < 50	1	30	180	30	2	30	792	30
50 < 60	1	30	413	30	2	37	1640	37
60 < 70	1	30	573	30	2	65	1570	65
70 < 80	1	72	991	72	2	82	1894	82
80 < 90	1	30	613	30	2	30	619	30
90 < 100	1	30	34	30	2	30	32	30
>= 100	1		30		2	0	0	0
subtotal min		79	2807	79		187	6670	187
subtotal max		282	2894	282		274	6728	274
total min		2886		2886		6857		6857
total max		3176		3176		7002		7002
total min		2,7%	97,3%	2,7%		2,7%	97,3%	2,7%

total max		8,9%	91,1%	8,9%		3,9%	96,1%	3,9%
total min								9743
total max								10178
total min				29,6%				70,4%
total max				31,2%				68,8%

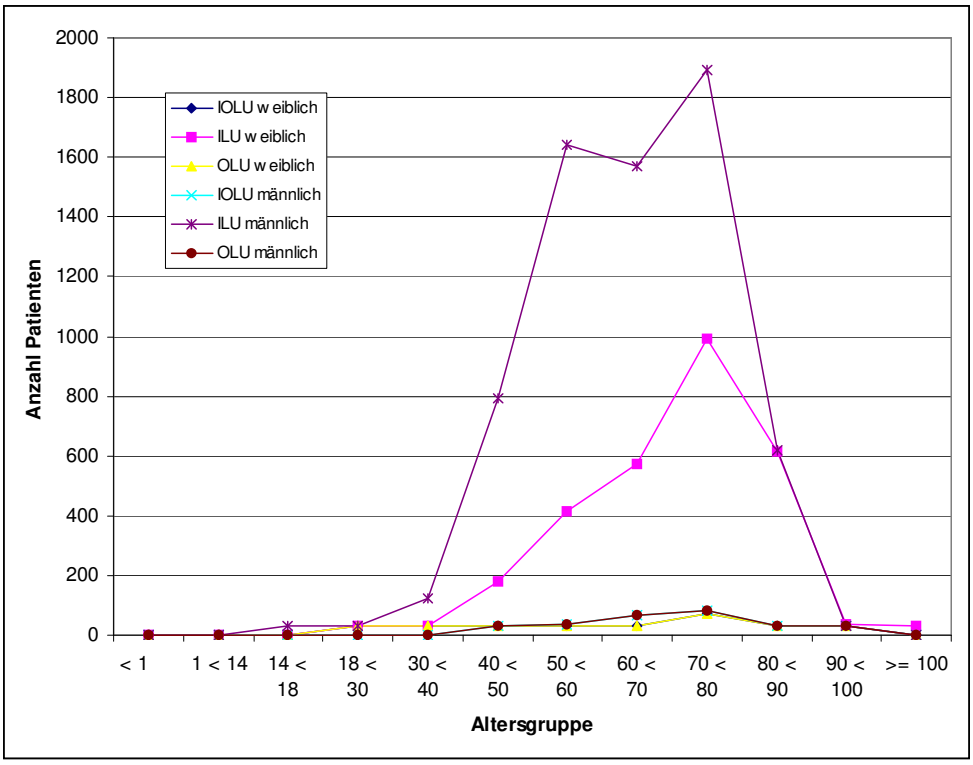


Abbildung 3.1.6.2.2.1: Verordnung von Ticagrelor im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht

3.1.6.2.3 Analyse der Diagnosen in der In-Label-Gruppe

In der ILU-Gruppe fand sich bei 16.647 Versicherten mindestens ein Kode zum akuten Koronarsyndrom (Tab. 3.1.6.2.3.1).

Tabelle 3.1.6.2.3.1: Verordnung von Ticagrelor im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU): Versicherte mit Nennung der Indikationen (max/min gemäß Datenschutzregelung)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	CNT_DISTINCT_PSID
I200	Instabile Angina pectoris	2218
I210	Akuter transmuraler Myokardinfarkt der Vorderwand	2237
I211	Akuter transmuraler Myokardinfarkt der Hinterwand	2317
I212	Akuter transmuraler Myokardinfarkt an sonstigen Lokalisationen	451
I213	Akuter transmuraler Myokardinfarkt an nicht näher bezeichneter Lokalisation	201
I214	Akuter subendokardialer Myokardinfarkt	4757
I219	Akuter Myokardinfarkt, nicht näher bezeichnet	3734

I220	Rezidivierender Myokardinfarkt der Vorderwand	56
I221	Rezidivierender Myokardinfarkt der Hinterwand	56
I228	Rezidivierender Myokardinfarkt an sonstigen Lokalisationen	30
I229	Rezidivierender Myokardinfarkt an nicht näher bezeichneter Lokalisation	92
I249	Akute ischämische Herzkrankheit, nicht näher bezeichnet	498
Z951	Vorhandensein eines aortokoronaren Bypasses	1008
Z955	Vorhandensein eines Implantates oder Transplantates nach koronarer Gefäßplastik	4089
Z9588	Vorhandensein von sonstigen kardialen oder vaskulären Implantaten oder Transplantaten	1099
		22843
I200 bis I249		16647
Z951 bis Z9588		6196
		22843

Damit hatten fast doppelt so viele Versicherte (1,7fach) der ILU-Gruppe einen Kode zum akuten Koronarsyndrom als der Gruppengröße (9501 bis 9588) entsprach. Ursache kann nur sein, daß demselben Versicherten infolge zwischen Ärzten und über die Quartale variierender Kodiergewohnheiten mehrere Kodes zum akuten Koronarsyndrom zugeordnet wurden. Daraus kann nicht geschlossen werden, jedem Versicherten der ILU-Gruppe wäre mindestens einmal (in-label-use) einer dieser In-Label-Kodes zugeordnet worden; dies kann aber auch nicht ausgeschlossen werden.

Bei n=6.196 Versicherten, also etwa zwei Dritteln, war die Verordnung von Ticagrelor assoziiert mit perkutaner Koronarintervention mit Stenting oder einer aortokoronaren Bypass-Operation (CABG)

3.1.6.2.4 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen

Off-Label-Use im Sinne der Verordnung an Patienten im Alter <18 Jahre fand sich bei Zusammenfassung der ILU- und OLU-Gruppe bei 0,1%o bis höchstens 3%o (Tab. 3.1.6.2.4.1) und ausschließlich in der ILU-Gruppe mit männlichem Geschlecht.

Tabelle 3.1.6.2.4.1: Verordnung von Ticagrelor außerhalb der zugelassenen Altersgruppen als Anteil aller Verordnungen gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) (max/min gemäß Datenschutzregelung)

	IOLU	ILU	OLU
1 < 14 min	0,000%	0,000%	0,000%
14 < 18 min	0,000%	0,010%	0,000%
1 < 14 max	0,000%	0,000%	0,000%
14 < 18 max	0,000%	0,298%	0,000%
1 < 18 min	0,000%	0,010%	0,000%
1 < 18 max	0,000%	0,298%	0,000%

In der ILU-Gruppe waren in der Altersgruppe 14 < 18 Jahre 38 Diagnosen zu sichten, jede mit einer Versichertenzahl n=30 (aus Datenschutzgründen also n=1 bis n=30). Darunter fanden sich u.a. je einmal I210 Akuter transmuraler Myokardinfarkt der Vorderwand, I213 Akuter transmuraler Myokardinfarkt an nicht näher bezeichneter Lokalisation, I219 Akuter Myokardinfarkt, nicht

näher bezeichnet, I2520 Alter Myokardinfarkt: 29 Tage bis unter 4 Monate zurückliegend. Weitere Diagnosen gaben Hinweise, daß es sich tatsächlich um jugendliche Versicherte handelte; diese werden hier aber aus Datenschutzgründen nicht berichtet.

Da es sich nur um 1 bis maximal 30 Versicherte handeln kann, wird auf Versuche weitergehender Quantifizierung verzichtet. Jedenfalls darf als sicher davon ausgegangen werden, daß hier ein beabsichtigter Einsatz von Ticagrelor außerhalb der zugelassenen Altersgruppen erfolgte.

3.1.6.2.5 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen nach Geschlecht

Der skizzierte Einsatz von Ticagrelor außerhalb der zugelassenen Altersgruppen erfolgte ausschließlich beim männlichen Geschlecht.

3.1.6.2.6 Analyse der Diagnosen in der Off-Label-Gruppe

In der OLU-Gruppe waren 2.138 Diagnosen zu sichten; eine Auswertung der IOLU-Gruppe erübrigte sich, da mit der OLU-Gruppe identisch.

An Rang 12 fand sich I259 Chronische ischämische Herzkrankheit, nicht näher bezeichnet. Deshalb wurden die Kodes aus dem Kode-Bereich der chronischen koronaren Herzkrankheit gezielt gesichtet. Dabei fanden sich 178 bis 3.107 Nennungen (Tab. 3.1.6.2.6.1). Die Therapie mit Ticagrelor ist gemäß Zulassungstext bis zu ein Jahr nach dem initiierenden Ereignis fortzusetzen. Dabei wird nicht mehr das initiierende Ereignis kodiert, sondern die chronische koronare Herzkrankheit. Das wäre in-label-use. Die Vielfalt der verwendeten Kodes zeigt, daß es nicht sinnvoll gewesen wäre, die Kodierung bei Weiterbehandlung antizipieren zu wollen.

Tabelle 3.1.6.2.6.1: Verordnung von Ticagrelor als prävalenter Off-Label-Use (OLU) unter Berücksichtigung der Kodes aus dem Kode-Bereich der chronischen ischämischen Herzkrankheiten (max/min gemäß Datenschutzregelung)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Sum - CNT_DISTINCT_PSID max	Sum - CNT_DISTINCT_PSID min
I250	Atherosklerotische Herz-Kreislauf-Krankheit, so beschrieben	150	5
I251	Atherosklerotische Herzkrankheit	120	4
I2510	Atherosklerotische Herzkrankheit: Ohne hämodynamisch wirksame Stenosen	210	7
I2511	Atherosklerotische Herzkrankheit: Ein-Gefäßerkrankung	300	10
I2512	Atherosklerotische Herzkrankheit: Zwei-Gefäßerkrankung	300	10
I2513	Atherosklerotische Herzkrankheit: Drei-Gefäßerkrankung	240	8
I2514	Atherosklerotische Herzkrankheit: Stenose des linken Hauptstammes	180	6
I2515	Atherosklerotische Herzkrankheit: Mit stenosierten Bypass-Gefäßen	60	2
I2516	Atherosklerotische Herzkrankheit: Mit stenosierten Stents	210	7

I2519	Atherosklerotische Herzkrankheit: Nicht näher bezeichnet	300	10
I252	Alter Myokardinfarkt	60	2
I2520	Alter Myokardinfarkt: 29 Tage bis unter 4 Monate zurückliegend	90	3
I2521	Alter Myokardinfarkt: 4 Monate bis unter 1 Jahr zurückliegend	30	1
I2522	Alter Myokardinfarkt: 1 Jahr und länger zurückliegend	180	6
I2529	Alter Myokardinfarkt: Nicht näher bezeichnet	150	5
I258	Sonstige Formen der chronischen ischämischen Herzkrankheit	210	7
I259	Chronische ischämische Herzkrankheit, nicht näher bezeichnet	317	85
		3107	178

Setzt man diese Nennungen in Bezug zur Gesamtzahl der Versicherten in der OLU-Gruppe (353 bis 469 gemäß Tab. 3.1.6.2.1.1), so könnte auch unter Berücksichtigung von Nennungen unterschiedlicher Kodes aus diesem Bereich über die Quartale und durch unterschiedliche Ärzte dies dahingehend interpretiert werden, die Versicherten der OLU-Gruppe wären nahezu vollständig (100%) als in-label-use behandelt worden (Tab. 3.1.6.2.6.2). Die Datenbasis erlaubt nicht, dies zu beweisen oder auszuschließen, was auch nicht das Ziel ist.

Tabelle 3.1.6.2.6.2: Verordnung von Ticagrelor innerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung (ILU) und als Off-Label-Use (OLU) vor und nach Korrektur der Operationalisierung durch Berücksichtigung der Kodes aus dem Kode-Bereich der chronischen ischämischen Herzkrankheiten (max/min gemäß Datenschutzregelung)

	IOLU	ILU	OLU
subtotal min	353	9501	353
subtotal max	469	9588	469
total min	9854		9854
total max	10057		10057
total min	3,6%	96,4%	3,6%
total max	4,7%	95,3%	4,7%
I250 ff min		178	
I250 ff max		3107	
subtotal min	175	9679	175
subtotal max	-2638	12695	-2638
total min	9854		9854
total max	10057		10057
total min	1,8%	98,2%	1,8%
total max	-26,2%	126,2%	-26,2%

Bei 73 bis 2.190 Versicherten der OLU-Gruppe fanden sich Diagnosen aus dem Bereich von Krankheiten der hirnversorgenden Arterien (Tab. 3.1.6.2.6.3). Da die OPS-Kodes nicht zugänglich waren, lässt sich nicht ermessen, inwiefern hier interventionell-radiologische Maßnahmen an hirnversorgenden Arterien (also analog PCI) erfolgten oder es sich um die Kodierung von

Nebenbefunden handelt (Myokardinfarkt ist mit – zeitgleich - erhöhtem Risiko von Hirninfarkt assoziiert). Es ist aber medizinisch plausibel, daß bei diesen Interventionen eine duale Thrombozytenaggregationshemmung durchgeführt wird – auch mit Ticagrelor plus ASS.

Tabelle 3.1.6.2.6.3: Verordnung von Ticagrelor außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als prävalenter Off-Label-Use (OLU): Versicherte mit Nennung einer Diagnose aus dem Bereich von Krankheiten der hirnversorgenden Arterien (max/min gemäß Datenschutzregelung)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Sum - CNT_DISTINCT_PSID max	Sum - CNT_DISTINCT_PSID min
I630	Hirninfarkt durch Thrombose präzerebraler Arterien	60	2
I631	Hirninfarkt durch Embolie präzerebraler Arterien	60	2
I632	Hirninfarkt durch nicht näher bezeichneten Verschluss oder Stenose präzerebraler Arterien	30	1
I633	Hirninfarkt durch Thrombose zerebraler Arterien	120	4
I634	Hirninfarkt durch Embolie zerebraler Arterien	150	5
I635	Hirninfarkt durch nicht näher bezeichneten Verschluss oder Stenose zerebraler Arterien	210	7
I638	Sonstiger Hirninfarkt	150	5
I639	Hirninfarkt, nicht näher bezeichnet	150	5
I64	Schlaganfall, nicht als Blutung oder Infarkt bezeichnet	360	12
I650	Verschluss und Stenose der A. vertebralis	90	3
I651	Verschluss und Stenose der A. basilaris		0
I652	Verschluss und Stenose der A. carotis	300	10
I653	Verschluss und Stenose mehrerer und beidseitiger präzerebraler Arterien	120	4
I658	Verschluss und Stenose sonstiger präzerebraler Arterien	30	1
I659	Verschluss und Stenose einer nicht näher bezeichneten präzerebralen Arterie	90	3
I660	Verschluss und Stenose der A. cerebri media	90	3
I662	Verschluss und Stenose der A. cerebri posterior	90	3
I663	Verschluss und Stenose der Aa. cerebelli	30	1
I664	Verschluss und Stenose mehrerer und beidseitiger zerebraler Arterien		0
I668	Verschluss und Stenose sonstiger zerebraler Arterien	30	1
I669	Verschluss und Stenose einer nicht näher bezeichneten zerebralen Arterie	30	1
		2190	73

Bei 57 bis 1.710 Versicherten der OLU-Gruppe fanden sich Diagnosen aus dem Bereich von Krankheiten der peripheren Arterien (Tab. 3.1.6.2.6.4). Da die OPS-Kodes nicht zugänglich waren, lässt sich nicht ermessen, inwiefern hier interventionell-radiologische Maßnahmen an den Arterien (also analog PCI) erfolgten oder es sich um die Kodierung von Nebenbefunden handelt. Es wäre aber medizinisch plausibel, daß bei diesen Interventionen eine duale Thrombozytenaggregationshemmung durchgeführt wird – auch mit Ticagrelor plus ASS.

Tabelle 3.1.6.2.6.4: Verordnung von Ticagrelor außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als prävalenter Off-Label-Use (OLU): Versicherte mit Nennung einer

Diagnose aus dem Bereich von Krankheiten der peripheren Arterien (max/min gemäß Datenschutzregelung)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Sum - CNT_DISTINCT_PSID max	Sum - CNT_DISTINCT_PSID min
I701	Atherosklerose der Nierenarterie	120	4
I702	Atherosklerose der Extremitätenarterien		0
I7020	Atherosklerose der Extremitätenarterien: Sonstige und nicht näher bezeichnet	270	9
I7021	Atherosklerose der Extremitätenarterien: Becken-Bein-Typ, mit belastungsinduziertem Ischämieschmerz	210	7
I7022	Atherosklerose der Extremitätenarterien: Becken-Bein-Typ, mit Ruheschmerzen	90	3
I7023	Atherosklerose der Extremitätenarterien: Becken-Bein-Typ, mit Ulzeration	150	5
I7024	Atherosklerose der Extremitätenarterien: Becken-Bein-Typ, mit Gangrän	120	4
I7025	Atherosklerose der Extremitätenarterien: Schulter-Arm-Typ, alle Stadien	60	2
I708	Atherosklerose sonstiger Arterien	90	3
I731	Thrombangiitis obliterans [Endangiitis von-Winiwarter-Buerger]		0
I738	Sonstige näher bezeichnete periphere Gefäßkrankheiten	30	1
I739	Periphere Gefäßkrankheit, nicht näher bezeichnet	300	10
I740	Embolie und Thrombose der Aorta abdominalis	30	1
I742	Embolie und Thrombose der Arterien der oberen Extremitäten	30	1
I743	Embolie und Thrombose der Arterien der unteren Extremitäten	90	3
I744	Embolie und Thrombose der Extremitätenarterien, nicht näher bezeichnet	30	1
I745	Embolie und Thrombose der A. iliaca		0
I748	Embolie und Thrombose sonstiger Arterien	30	1
I749	Embolie und Thrombose nicht näher bezeichneter Arterie	60	2
		1710	57

Postuliert man hypothetisch, tatsächlich mindestens n=73 Versicherte der OLU-Gruppe wären wegen Diagnosen aus dem Bereich von Krankheiten der hirnversorgenden Arterien und mindestens n=57 Versicherte der OLU-Gruppe wegen Diagnosen aus dem Bereich von Krankheiten der peripheren Arterien mit Ticagrelor behandelt worden, so wären 99,5% der Versicherten der OLU-Gruppe erklärt (Tab. 3.1.6.2.6.5).

Tabelle 3.1.6.2.6.5: Verordnung von Ticagrelor innerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung (ILU) und als Off-Label-Use (OLU) nach Korrektur der Operationalisierung des ILU durch Berücksichtigung der Kodes aus dem Kode-Bereich der chronischen ischämischen Herzkrankheiten und Berücksichtigung des mutmaßlichen Off-Label-Use im Bereich von Krankheiten der hirnversorgenden und peripheren Arterien (max/min gemäß Datenschutzregelung)

	IOLU	ILU	OLU
subtotal min	175	9679	175
subtotal max	-2638	12695	-2638
total min	9854		9854
total max	10057		10057
total min	1,8%	98,2%	1,8%
total max	-26,2%	126,2%	-26,2%
I63 ff min	73		73
I70 ff min	57		57
I63 ff max	2190		2190
I70 ff max	1710		1710
subtotal min	45	9679	45
subtotal max	-6538	12695	-6538
total min	9724		9724
total max	6157		6157
total min	0,5%	98,2%	0,5%
total max	-106,2%	126,2%	-106,2%

Bei 7 bis 210 (max/min gemäß Datenschutzregelung) Versicherten wurden Kodes aus dem Bereich der Hirnarterienaneurysmen genannt (Tab. 3.1.6.2.6.6), bei 4 bis 120 Versicherten Kodes aus dem Bereich der Subarachnoidalblutung (also i.w. Komplikationen von Hirnarterienaneurysmen), bei 22 bis 660 Kodes aus dem Bereich thorakaler, abdominaler u.a. Aneurysmen. Diese Diagnosen passen nicht zum Anwendungsgebiet von Ticagrelor und gehören nicht zu den typischen Begleitkrankheiten der Diagnosen des Anwendungsgebietes. Allerdings ist nicht auszuschließen, daß sie zufälligen Koinzidenzen zuzuschreiben sind. Stellt man die Möglichkeit zufälliger Koinzidenz zurück, so kann der Einsatz von Ticagrelor hier im Kontext interventionell-radiologischer Maßnahmen erfolgt sein. Das wäre Off-Label-Use.

Tabelle 3.1.6.2.6.6: Verordnung von Ticagrelor als prävalenter Off-Label-Use (OLU) – Nennungen von Kodes aus den Bereichen Subarachnoidalblutung, Hirnartererienaneurysmen und andere Arterienaneurysmen (max/min gemäß Datenschutzregelung)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Sum - CNT_DISTINCT_PSID max	Sum - CNT_DISTINCT_PSID min
I602	Subarachnoidalblutung, von der A. communicans anterior ausgehend	30	1
I606	Subarachnoidalblutung, von sonstigen intrakraniellen Arterien ausgehend	30	1
I607	Subarachnoidalblutung, von nicht näher bezeichneter intrakranieller Arterie ausgehend	30	1
I608	Sonstige Subarachnoidalblutung		
I609	Subarachnoidalblutung, nicht näher bezeichnet	30	1

I671	Zerebrales Aneurysma und zerebrale arteriovenöse Fistel	30	1
I6710	Zerebrales Aneurysma (erworben)	180	6
I712	Aneurysma der Aorta thoracica, ohne Angabe einer Ruptur	30	1
I714	Aneurysma der Aorta abdominalis, ohne Angabe einer Ruptur	120	4
I719	Aortenaneurysma nicht näher bezeichneter Lokalisation, ohne Angabe einer Ruptur	120	4
I720	Aneurysma und Dissektion der A. carotis	180	6
I724	Aneurysma und Dissektion einer Arterie der unteren Extremität	30	1
I728	Aneurysma und Dissektion sonstiger näher bezeichneter Arterien	60	2
I729	Aneurysma und Dissektion nicht näher bezeichneter Lokalisation	120	4
I60.-	Subarachnoidalblutung	120	4
I67.1-	Zerebrales Aneurysma und zerebrale arteriovenöse Fistel	210	7
I711 bis I729	Aneurysmen etc	660	22

D685 Primäre Thrombophilie wurde bei 3 bis 90 Versicherten (max/min gemäß Datenschutzregelung) genannt, D686 Sonstige Thrombophilien bei 2 bis 60 Versicherten. Primäre Thrombophilien könnten theoretisch Kandidaten für einen beabsichtigten primärpräventiven Off-Label-Use von Ticagrelor sein. Auf der gegebenen Datenbasis ist es unmöglich, dies zu ergründen, denn die genannten primären Thrombophilien können auch nebenbefundlich kodiert worden sein, was sich hier nicht unterscheiden lässt. Das wäre aber durch gesonderte gezielte Datenbankfragen möglich.

Die weitere Sichtung offenbarte keine weiteren eigenständig medizinisch plausiblen Indikationen als Kandidaten für einen beabsichtigten Off-Label-Use, d.h. die zahlreichen weiteren Diagnosen waren am ehesten als Komorbiditäten zu deuten.

Ein Vergleich der Häufigkeiten (Anteil an der Gruppe) der Nennungen aller ICD-Kodes der OLU-Gruppe mit den Häufigkeiten derselben Kodes der ILU-Gruppe erwies sich als nicht sinnvoll durchführbar infolge der Datenschutzregeln, die infolge der geringen Zahlen in der OLU-Gruppe massive Verzerrungen verursachte.

3.1.6.3 Bewertung:

Bei als gut qualifizierten Operationalisierbarkeit des zugelassenen Anwendungsgebietes und trotz der datenschutzrechtlichen Restriktionen erscheint dank post-hoc Rekonstruktionen möglich, daß in den Jahren 2010 und 2011 Ticagrelor bei weit über 90% in den damals zugelassenen Anwendungsgebieten verordnet wurde. Es ist nicht ausgeschlossen, daß Ticagrelor zu 100% konform mit dem zugelassenen Anwendungsgebiet verordnet wurde.

Wahrscheinlich wurde das zugelassene Mindestalter (18 Jahre) bei höchstens 0,2‰ bis höchstens 4‰ unterschritten.

Frauen hatten einen Anteil von 30% an den Versicherten, denen Ticagrelor verordnet worden war. Eine Erklärung hierfür kann nicht gegeben werden. Zwar ist der Myokardinfarkt bei Frauen seltener, aber bei weitem nicht in diesem Ausmaß.

Wenn auch nicht auszuschließen ist, daß Ticagrelor zu 100% konform mit dem zugelassenen Anwendungsgebiet verordnet wurde, so wurden dennoch beachtenswerte Hinweise gewonnen, daß Ticagrelor off-label im Zusammenhang mit Interventionen an hirnversorgenden bzw. peripheren Arterien und an Aneurysmen der hirnversorgenden und anderer Arterien eingesetzt worden sein könnte.

3.1.6.3.1 OLU-Relevanz aus Perspektive seltener Krankheiten

Bei primären Thrombophilien könnte Ticagrelor in der Primärprävention von Thrombosen eine Rolle spielen, auch wenn die Daten nicht erlauben zu erkennen, ob Ticagrelor hier tatsächlich zur Primärprävention eingesetzt wurde oder „nur“ als Nebendiagnose kodiert. Das ließe sich durch spezielle Datenbankabfragen klären.

3.1.6.3.2 OLU-Relevanz aus quantitativer Perspektive

Wenn auch nicht quantifizierbar, so könnte Ticagrelor off-label im Zusammenhang von interventionell-radiologischen Maßnahmen an hirnversorgenden bzw. peripheren Arterien und an Aneurysmen der hirnversorgenden und anderer Arterien eingesetzt worden sein. Das ließe sich durch spezielle Datenbankabfragen klären.

Anlage
3.2 Antikoagulanzien

3.2.1 Dabigatran etexilat (B01AE07)

3.2.1.1 Anwendungsgebiete (2015):

1. Primärprävention von venösen thromboembolischen Ereignissen bei erwachsenen Patienten nach elektivem chirurgischen Hüft- oder Kniegelenksersatz.
2. Prävention von Schlaganfall und systemischer Embolie bei erwachsenen Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern mit einem oder mehreren Risikofaktoren, wie z. B. vorausgegangener Schlaganfall oder transitorische ischämische Attacke (TIA); Alter ≥ 75 Jahre; Herzinsuffizienz (NYHA Klasse ≥ II); Diabetes mellitus; arterielle Hypertonie.
3. Behandlung tiefer Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prävention von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen

Mindestalter 18 Jahre

Operationalisierung der Anwendungsgebiete:

- I48.- Vorhofflimmern und Vorhofflattern
- I63.- Hirninfarkt
- I65.- Verschluss und Stenose präzerebraler Arterien ohne resultierenden Hirninfarkt
- I66.- Verschluss und Stenose zerebraler Arterien ohne resultierenden Hirninfarkt
- I69.3 Folgen eines Hirninfarktes
- I50.12 Linksherzinsuffizienz mit Beschwerden bei stärkerer Belastung

Kritik der Operationalisierung

Indikation 1 wurde nicht berücksichtigt, weil OPS-Kodes nicht berücksichtigt werden konnten und eine unzweideutige Operationalisierung durch ICD-Kodes unmöglich ist. Folglich war dieser in-label-use post hoc als scheinbarer Off-Label-Use zu suchen. Indikation 2 lässt sich nur unscharf abbilden, weil nicht abschließend definiert und mit Verknüpfungen versehen, die umzusetzen mit unangemessenem Aufwand bei der Formulierung der Datenbankabfrage verbunden wäre. Bezüglich des Risikofaktors Linksherzinsuffizienz ist die Operationalisierung unvollständig, indem die NYHA-Stadien III (I50.13) und IV (I50.14) unterschlagen wurden. Folglich wurde die Operationalisierung nur als *ausreichend* bewertet und es war zu erwarten, daß es der händischen Nachanalyse der Fälle mit scheinbarem in-label-use bedürfen würde. Indikation 2 wurde bei der Datenbankabfrage also konservativ operationalisiert zugunsten von ILU. Indikation 3 wurde 2014 zugelassen, stellte also 2010 und 2011 OLU dar.

3.2.1.2. Ergebnisse:

3.2.1.2.1 Übersicht: Verordnungen nach Altersgruppen

Unter Berücksichtigung der datenschutzrechtlichen Einschränkungen (n>=1<=30 als n=30 gesetzt) wurden mindestens n=40.034 (OLU + ILU) bzw. n=39.120 (OLU + IOLU) und höchstens n=40.179 (OLU + ILU) bzw. n=39.265 (OLU + IOLU) Patienten behandelt (Tab. 3.2.1.2.1.1). Bei 99,63% der Patienten standen der Auswertung ambulant und ggf. anläßlich eines stationären Aufenthaltes im Beobachtungszeitraum kodierte Diagnosen, bei dem Rest ausschließlich anläßlich eines stationären Aufenthaltes kodierte Diagnosen zur Verfügung. Patienten mit IOLU machten 90,2% der OLU-Patienten aus, weshalb auf gesonderte Sichtung der Diagnosen in der IOLU-Gruppe

verzichtet wird. In erster Betrachtung gemäß Operationalisierung betrug ILU 77%, OLU 23%, IOLU 21%, bei Patienten mit ausschließlich ambulanten Diagnosen ILU 67%, OLU 33%, IOLU 31%. Die Altersverteilung war in den Gruppen vergleichbar (Tab. 3.2.1.2.1.1, Abb. 3.2.1.2.2.1).

Tabelle 3.2.1.2.1.1: Verordnung von Dabigatran im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen

	ambulant & stationär			**ambulant**		
AGEGROUP	CNT_D_PSID **_IOLU**	CNT_D_PSID **_ILU**	CNT_D_PSID **_OLU**	CNT_D_PSID **_IOLU**	CNT_D_PSID **_ILU**	CNT_D_PSID **_OLU**
1 < 14	30		30	30		30
14 < 18	30	30	30	30	30	30
18 < 30	117	33	132	117	32	132
30 < 40	193	89	219	205	77	231
40 < 50	711	489	790	765	433	846
50 < 60	1616	1618	1833	1792	1434	2015
60 < 70	2174	4973	2475	2713	4402	3029
70 < 80	2548	13128	2773	4067	11518	4316
80 < 90	931	9416	979	2227	8057	2282
90 < 100	68	1011	71	226	848	230
>= 100	30	30	30	30	30	30
subtotal min	8361	30759	9275	12115	26803	13084
subtotal max	8448	30817	9362	12202	26861	13171
total min	39120		40034	38918		39887
total max	39265		40179	39063		40032
total min	21,4%	76,8%	23,2%	31,0%	67,0%	32,7%
total max	21,5%	76,7%	23,3%	31,1%	66,9%	32,8%

3.2.1.2.2 Übersicht: Verordnungen nach Geschlecht und Altersgruppen

Bei einem Anteil von etwa 55% Frauen („1“) lag die Quote des OLU bei Männern („2“) um etwa 6% (20% vs. 26%) niedriger (Tab. 3.2.1.2.2.1).

Tabelle 3.2.1.2.2.1: Verordnung von Dabigatran im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht (1=w, 2=m)

AGEGROUP	SEX	CNT_D_PSID **_IOLU**	CNT_D_PSID **_ILU**	CNT_D_PSID **_OLU**	SEX	CNT_D_PSID **_IOLU**	CNT_D_PSID **_ILU**	CNT_D_PSID **_OLU**
1 < 14	1	30		30	2	30	0	30
14 < 18	1	30	30	30	2	30	30	30
18 < 30	1	71	30	83	2	46	30	49
30 < 40	1	115	30	131	2	78	64	88
40 < 50	1	380	122	420	2	331	367	370
50 < 60	1	935	537	1051	2	681	1081	782
60 < 70	1	1277	2101	1476	2	897	2872	999
70 < 80	1	1643	6618	1795	2	905	6510	978
80 < 90	1	639	6025	672	2	292	3391	307
90 < 100	1	52	738	55	2	30	273	30

>= 100	1		30		2	30	30	30
subtotal min		5114	16145	5685		3234	14561	3577
subtotal max		5172	16261	5743		3350	14648	3693
total min		21259		21830		17795		18138
total max		21433		22004		17998		18341
total min		24,1%	74,0%	26,0%		18,2%	80,3%	19,7%
total max		24,1%	73,9%	26,1%		18,6%	79,9%	20,1%
total min								39968
total max								40345
total min				54,6%				45,4%
total max				54,5%				45,5%

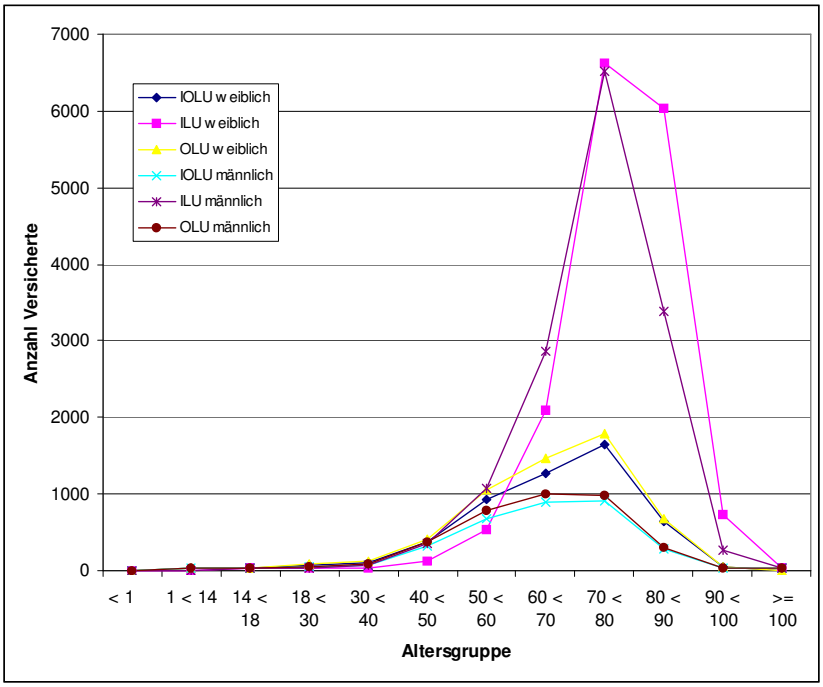


Abbildung 3.2.1.2.2.1: Verordnung von Dabigatran im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht

3.2.1.2.3 Analyse der Diagnosen in der In-Label-Gruppe

In der ILU-Gruppe fand sich zur im einzig in der Datenbankabfrage berücksichtigten Anwendungsgebiet 2 führenden Indikation Vorhofflimmern bei 53.243 Versicherten mindestens ein Kode aus I48.1- (Tab. 3.2.1.2.3.2.1).

Tabelle 3.2.1.2.3.2.1: Verordnung von Dabigatran im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU): Versicherte mit Nennung der führenden Indikation Vorhofflimmern

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	CNT_DISTINCT_PSID
I481	Vorhofflimmern	3044
I4810	Vorhofflimmern: Paroxysmal	15875
I4811	Vorhofflimmern: Chronisch	19273
I4819	Vorhofflimmern: Nicht näher bezeichnet	15051

		53243

Damit übertraf die Zahl der Nennungen eines Kode aus I48.1 die Zahl der Versicherten der ILU-Gruppe (Gruppengröße 30759 bis 30817) erheblich. Ursache kann nur sein, daß demselben Versicherten infolge zwischen Ärzten und über die Quartale variierender Kodiergewohnheiten mehrere Kodes aus I48.1 zugeordnet wurden. Daraus kann nicht geschlossen werden, jedem Versicherten der ILU-Gruppe wäre mindestens einmal (in-label-use) einer dieser In-Label-Kodes zugeordnet worden; dies kann aber auch nicht ausgeschlossen werden.

In der „ILU"-Gruppe wurde I48.0- (Vorhofflattern) bei 4.703 Versicherten kodiert (Tab. 3.2.1.2.3.2). Beide Rhythmusstörungen unterscheiden sich pathophysiologisch, wobei aber Vorhofflattern in Vorhofflimmern übergehen kann. Deshalb war mit I48.- (und nicht I48.1) eine unscharfe Operationalisierung des Anwendungsgebietes 2 vorgegeben worden, dies wegen der ohnehin nur ausreichenden Operationalisierbarkeit. Daß sich in der „ILU"-Gruppe I48.0- (Vorhofflattern) findet, bedeutet jedenfalls nicht zwangsläufig Off-Label-Use, sondern kann auch darauf zurückzuführen sein, daß bei diesen Versicherten in den 8 Quartalen der Jahre 2010 und 2011 dem Vorhofflimmern ein Vorhofflattern vorausging.

Tabelle 3.2.1.2.3.2: Verordnung von Dabigatran im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU): Versicherte mit Nennung der führenden Indikation Vorhofflattern

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	CNT_DISTINCT_PSID
I480	Vorhofflattern	425
I4800	Vorhofflattern: Paroxysmal	2261
I4801	Vorhofflattern: Chronisch	721
I4809	Vorhofflattern: Nicht näher bezeichnet	1296
		4703

Die in Anwendungsgebiet 2 genannten Risikofaktoren konnten in der Datenbankabfrage nicht als additive Bedingung (zum Vorhofflimmern) einbezogen werden (weil aus Effizienzgründen von einer Standardabfrage ausgegangen werden musste; siehe Methodik), sondern wurden als jeweils eigenständige ILU-Indikation gewertet. In der ILU-Gruppe fanden sich insgesamt 8.886 Nennungen eines der Risikofaktoren (Tab. 3.2.1.2.3.3).

Tabelle 3.2.1.2.3.3: Verordnung von Dabigatran im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU): Versicherte mit Nennung beispielhaft gelisteter Risikofaktoren

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	CNT_DISTINCT_PSID
I5012	Linksherzinsuffizienz: Mit Beschwerden bei stärkerer Belastung	4104
I630	Hirninfarkt durch Thrombose präzerebraler Arterien	162
I631	Hirninfarkt durch Embolie präzerebraler Arterien	275
I632	Hirninfarkt durch nicht näher bezeichneten Verschluss oder Stenose präzerebraler Arterien	126
I633	Hirninfarkt durch Thrombose zerebraler Arterien	804
I634	Hirninfarkt durch Embolie zerebraler Arterien	2911
I635	Hirninfarkt durch nicht näher bezeichneten Verschluss oder Stenose zerebraler Arterien	1924
I636	Hirninfarkt durch Thrombose der Hirnvenen, nichteitrig	30

I638	Sonstiger Hirninfarkt	539
I639	Hirninfarkt, nicht näher bezeichnet	2361
I650	Verschluss und Stenose der A. vertebralis	200
I651	Verschluss und Stenose der A. basilaris	71
I652	Verschluss und Stenose der A. carotis	2286
I653	Verschluss und Stenose mehrerer und beidseitiger präzerebraler Arterien	237
I658	Verschluss und Stenose sonstiger präzerebraler Arterien	30
I659	Verschluss und Stenose einer nicht näher bezeichneten präzerebralen Arterie	69
I660	Verschluss und Stenose der A. cerebri media	78
I661	Verschluss und Stenose der A. cerebri anterior	30
I662	Verschluss und Stenose der A. cerebri posterior	30
I663	Verschluss und Stenose der Aa. cerebelli	30
I664	Verschluss und Stenose mehrerer und beidseitiger zerebraler Arterien	30
I668	Verschluss und Stenose sonstiger zerebraler Arterien	30
I669	Verschluss und Stenose einer nicht näher bezeichneten zerebralen Arterie	114
I693	Folgen eines Hirninfarktes	2653
		19124

Bei den in Anwendungsgebiet 2 genannten Risikofaktoren wurde bei der Operationalisierung versäumt, I5013 Linksherzinsuffizienz: Mit Beschwerden bei leichterer Belastung und I5014 Linksherzinsuffizienz: Mit Beschwerden in Ruhe einzubeziehen, so daß diese in den Ergebnissen der Standard-Datenbankabfrage (Tab. 3.2.1.2.3.3) fehlen. Deshalb wurde die Häufigkeiten der Risikofaktoren anhand der vollständigen, nach Altersgruppen und Geschlecht differenzierten Liste aller in der ILU-Gruppe vorkommenden Diagnosen rekonstruiert (Tab. 3.2.1.2.3.4).

Tabelle 3.2.1.2.3.4: Verordnung von Dabigatran im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU): Versicherte mit Nennung beispielhaft gelisteter Risikofaktoren (min/max gemäß Datenschutzregelung)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Sum - CNT_DISTINCT_PSID max	Sum - CNT_DISTINCT_PSID min
I630	Hirninfarkt durch Thrombose präzerebraler Arterien	372	82
I631	Hirninfarkt durch Embolie präzerebraler Arterien	451	190
I632	Hirninfarkt durch nicht näher bezeichneten Verschluss oder Stenose präzerebraler Arterien	390	13
I633	Hirninfarkt durch Thrombose zerebraler Arterien	986	725
I634	Hirninfarkt durch Embolie zerebraler Arterien	3076	2873
I635	Hirninfarkt durch nicht näher bezeichneten Verschluss oder Stenose zerebraler Arterien	2118	1886
I636	Hirninfarkt durch Thrombose der Hirnvenen, nichteitrig	150	5
I638	Sonstiger Hirninfarkt	776	486
I639	Hirninfarkt, nicht näher bezeichnet	2483	2309
I64	Schlaganfall, nicht als Blutung oder Infarkt bezeichnet	4244	4070
I650	Verschluss und Stenose der A. vertebralis	343	140
I651	Verschluss und Stenose der A. basilaris	360	12

I652	Verschluss und Stenose der A. carotis	2430	2256
I653	Verschluss und Stenose mehrerer und beidseitiger präzerebraler Arterien	372	198
I658	Verschluss und Stenose sonstiger präzerebraler Arterien	210	7
I659	Verschluss und Stenose einer nicht näher bezeichneten präzerebralen Arterie	300	10
I660	Verschluss und Stenose der A. cerebri media	300	10
I661	Verschluss und Stenose der A. cerebri anterior	120	4
I662	Verschluss und Stenose der A. cerebri posterior	240	8
I663	Verschluss und Stenose der Aa. cerebelli	240	8
I664	Verschluss und Stenose mehrerer und beidseitiger zerebraler Arterien	180	6
I668	Verschluss und Stenose sonstiger zerebraler Arterien	300	10
I669	Verschluss und Stenose einer nicht näher bezeichneten zerebralen Arterie	390	13
I693	Folgen eines Hirninfarktes	2782	2608
I5012	Linksherzinsuffizienz: Mit Beschwerden bei stärkerer Belastung	4290	4087
I5013	Linksherzinsuffizienz: Mit Beschwerden bei leichterer Belastung	5117	4914
I5014	Linksherzinsuffizienz: Mit Beschwerden in Ruhe	3442	3239
I5019	Linksherzinsuffizienz: Nicht näher bezeichnet	1340	1108
I63.-	Hirninfarkt	10802	8569
I65.-	Verschluss und Stenose präzerebraler Arterien ohne resultierenden Hirninfarkt	4015	2623
I66.-	Verschluss und Stenose zerebraler Arterien ohne resultierenden Hirninfarkt	1770	59
I69.3	Folgen eines Hirninfarktes	2782	2608
I50.12 - .14	Linksherzinsuffizienz mit Beschwerden bei stärkerer Belastung	12849	12240
		32218	26099

Dies kann nur als medizinisch-deskriptive Information interessant sein. Die in der Formulierung des Anwendungsgebietes 2 genannte Liste von Risikofaktoren ist nur beispielhaft, also nicht abschließend. Es kann andererseits nicht entschieden werden, ob die ILU-Gruppe Versicherte enthält, die dieser Gruppe fälschlich aufgrund eines der Risikofaktoren zugeordnet wurden, ohne das Hauptkriterium Vorhofflimmern zu erfüllen, was dann Off-Label-Use bedeuten würde. Die Minima (Tab. 3.2.1.2.3.4) liegen überwiegend über den entsprechenden Zahlen der Tabelle 3.2.1.2.3.3; die Diskrepanzen erklären sich aus den datenschutzrechtlichen Vorgaben.

In der ILU-Gruppe finden sich n=835 Nennungen von I50.11 Linksherzinsuffizienz ohne Beschwerden und n=1100 Nennungen von I50.19 Linksherzinsuffizienz, nicht näher bezeichnet, die OLU darstellen würden (weil sie nicht neben I50.12, I50.13, I50.14 kodiert werden können, es sei denn im Rahmen eines Diagnosewechsels, was auf Basis der vorliegenden Daten nicht zu klären ist), sofern nicht eine der anderen Nebenbedingungen erfüllt ist. Es fragt sich also konkret, ob Dabigatran bei Vorhofflimmern mit isoliertem Risikofaktor Linksherzinsuffizienz im NYHA-Stadium I als OLU eingesetzt wird. Diese Frage zu beantworten, bedürfte komplexer Zusatzauswertungen. Der Aufwand dürfte unangemessen sein, da die Beschreibung des Anwendungsgebietes die Nebenbedingungen nur beispielhaft und nicht abschließend listet.

Letztlich muss also offen bleiben, ob die in die ILU-Gruppe einbezogenen Versicherten tatsächlich alle im Sinne des in-label-use behandelt wurden. Damit ist nicht ausgeschlossen, daß einer der berücksichtigten Risikofaktoren auch ohne Vorhofflimmern einen Off-Label-Use motiviert haben könnte.

3.2.1.2.4 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen

Off-Label-Use im Sinne der Verordnung an Patienten im Alter <18 Jahre fand sich bei Zusammenfassung der ILU- und OLU-Gruppe bei höchstens 2,2‰ (Tab. 3.2.1.2.4.1).

Tabelle 3.2.1.2.4.1: Verordnung von Dabigatran außerhalb der zugelassenen Altersgruppen als Anteil aller Verordnungen gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) (max/min gemäß Datenschutzregelung)

	IOLU	ILU	OLU
1 < 14 min	0,003%	0,000%	0,002%
14 < 18 min	0,003%	0,002%	0,002%
1 < 14 max	0,076%	0,000%	0,075%
14 < 18 max	0,076%	0,075%	0,075%
1 < 18 min	0,005%	0,002%	0,005%
1 < 18 max	0,153%	0,075%	0,149%

In der ILU-Gruppe waren in der Altersgruppe 14 < 18 Jahre 69 Diagnosen zu sichten, jede mit einer Versichertenzahl n=30 (aus Datenschutzgründen also n=1 bis n=30). Darunter fanden sich je einmal I480 Vorhofflattern, I4809 Vorhofflattern: Nicht näher bezeichnet, I4800 Vorhofflattern: Paroxysmal, I4810 Vorhofflimmern: Paroxysmal, wobei I4810 Vorhofflimmern: Paroxysmal am ehesten die Verordnung außerhalb der zugelassenen Altersgruppe ausgelöst haben dürfte, möglicherweise in Kombination mit Risikofaktoren wie I061 Rheumatische Aortenklappeninsuffizienz und/oder I420 Dilatative Kardiomyopathie.

In der OLU-Gruppe waren in der Altersgruppe 1 < 18 Jahre 433 Diagnosen zu sichten, davon 366 mit einer Versichertenzahl n=30, 51 mit einer Versichertenzahl 2*n=30, 15 mit einer Versichertenzahl 3*n=30, 1 mit einer Versichertenzahl 4*n=30. Darunter fanden sich I744 Embolie und Thrombose der Extremitätenarterien, nicht näher bezeichnet (n=30), I822 Embolie und Thrombose der V. cava (n=30), I829 Embolie und Thrombose nicht näher bezeichneter Vene (n=30), I828 Embolie und Thrombose sonstiger näher bezeichneter Venen (3*n=30) sowie I803 Thrombose, Phlebitis und Thrombophlebitis der unteren Extremitäten, nicht näher bezeichnet (n=30), I801 Thrombose, Phlebitis und Thrombophlebitis der V. femoralis (2*n=30), I802 Thrombose, Phlebitis und Thrombophlebitis sonstiger tiefer Gefäße der unteren Extremitäten (2*n=30) also mögliche Gründe für den Off-Label-Use, möglicherweise assoziiert mit D685 Primäre Thrombophilie (3*n=30, f=1, m=2) als Ursache. Mit dem Kode D685 Primäre Thrombophilie können genetische Risikofaktoren wie

- APC-Resistenz (Faktor-V-Leiden-Mutation)
- Prothrombin G20210A
- Antithrombin-Mangel ORPHA82
- Mutation des MTHFR-Gens
- Protein-C-Mangel ORPHA745
- Protein S-Mangel ORPHA743
- Hereditärer, kongenitaler Mangel des Histidin-reichen (poly-L) Glykoproteins ORPHA217467

kodiert worden sein, von denen eine Reihe seltene Krankheiten darstellen (siehe o.g. Orpha-Kodes). Der Kode Z921 Dauertherapie (gegenwärtig) mit Antikoagulanzien in der Eigenanamnese (4*n=30) gibt keine Information über die zugrunde liegende Krankheit, kann aber die interpretiert werden als Bestätigung für die gezielte Verordnung außerhalb der zugelassenen Altersgruppe. Diese Indikationen bedeuteten zusätzlich auch bezüglich der Diagnose Off-Label-Use, da Anwendungsgebiet 3 erst 2014 zugelassen wurde.

Da es sich nur um 2 bis maximal 60 Versicherte handeln kann, wird auf Versuche einer Quantifizierung verzichtet.

3.2.1.2.5 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen nach Geschlecht

Die Geschlechter unterschieden sich nicht bedeutsam in den Raten einer Verordnung außerhalb der zugelassenen Altersgruppen (Tab. 3.2.1.2.5.1).

Tabelle 3.2.1.2.5.1: Verordnung von Dabigatran außerhalb der zugelassenen Altersgruppen als Anteil aller Verordnungen gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU), differenziert nach Geschlecht (max/min gemäß Datenschutzregelung; 1=w, 2=m)

	f/m	IOLU	ILU	OLU	f/m	IOLU	ILU	OLU
1 < 14 min	1	0,005%	0,000%	0,005%	2	0,006%	0,000%	0,006%
14 < 18 min	1	0,005%	0,005%	0,005%	2	0,006%	0,006%	0,006%
1 < 14 max	1	0,140%	0,000%	0,136%	2	0,167%	0,000%	0,164%
14 < 18 max	1	0,140%	0,136%	0,136%	2	0,167%	0,164%	0,164%
1 < 18 min	1	0,009%	0,005%	0,009%	2	0,011%	0,006%	0,011%
1 < 18 max	1	0,280%	0,136%	0,273%	2	0,333%	0,164%	0,327%

3.2.1.2.6 Analyse der Diagnosen in der Off-Label-Gruppe

In der OLU-Gruppe waren 6347 Diagnosen zu sichten, in der IOLU-Gruppe 6131 Diagnosen. Da die IOLU-Gruppe also keine bedeutsame Anreicherung darstellt, wurde auf die zusätzliche Sichtung der Diagnosen der IOLU-Gruppe verzichtet.

Die Diagnose Z966 Vorhandensein von orthopädischen Gelenkimplantaten (n=4569 bis 4743) erwies sich nach I1090 (Essentielle Hypertonie, nicht näher bezeichnet: Ohne Angabe einer hypertensiven Krise) als zweithäufigste Diagnose. Gemeinsam mit Z988 Sonstige näher bezeichnete Zustände nach chirurgischen Eingriffen (n=403 bis 693) kann diese Gruppe - konservativ - als ILU im Sinne Anwendungsgebietes 1 interpretiert werden.

Legt man diese Diagnosegruppe zugrunde, so erhöht dies die ILU-Rate um etwa 13% auf 89,3% bis 90,2% (Tab. 3.2.1.2.6.1), wodurch die Rate des Off-Label-Use von 23% auf etwa 10% sinkt.

Tabelle 3.2.1.2.6.1: Verordnung von Dabigatran innerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung (ILU) und als prävalenter Off-Label-Use (OLU) vor und nach nach Korrektur der Operationalisierung durch Berücksichtigung der Kodes Z966 und Z988 (max/min gemäß Datenschutzregelung)

	ILU	OLU
subtotal min	30759	9275
subtotal max	30817	9362
total min		40034
total max		40179
total min	76,8%	23,2%
total max	76,7%	23,3%
Z966 min	4569	
Z988 min	403	
Z966 max	4743	
Z988 max	693	
subtotal min	35731	4303
subtotal max	36253	3926
total min		40034
total max		40179
total min	89,3%	10,7%
total max	90,2%	9,8%

An Rang 4 bis 7 der häufigsten Diagnosen der OLU-Gruppe folgen M169 Koxarthrose, nicht näher bezeichnet, M179 Gonarthrose, nicht näher bezeichnet, M161 Sonstige primäre Koxarthrose, und M171 Sonstige primäre Gonarthrose. Berücksichtigt man alle Kodes für Koxarthrose und Gonarthrose, so wären alle Diagnosen, die mit Anwendungsgebiet 1 verbunden sein können, abgebildet, wenn auch der zeitliche Zusammenhang mit der endoprothetischen Operation nicht abgebildet werden kann. Auch diese Diagnosgruppe könnte - konservativ - als ILU im Sinne des Anwendungsgebiet 1 interpretiert werden. In dieser Diagnosegruppe fanden sich 14.246 bis 17.842 Versicherte, die eine dieser Diagnosen mindestens einmal erhalten hatten (Tab. 3.2.1.2.6.2).

Tabelle 3.2.1.2.6.2: Verordnung von Dabigatran außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als prävalenter Off-Label-Use (OLU): Versicherte mit Nennung einer Diagnose aus dem Bereich Coxarthrose bzw. Gonarthrose (max/min gemäß Datenschutzregelung)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010 & 2011	CNT_DISTINCT_PSID max	CNT_DISTINCT_PSID min
M160	Primäre Koxarthrose, beidseitig	642	439
M161	Sonstige primäre Koxarthrose	2918	2744
M162	Koxarthrose als Folge einer Dysplasie, beidseitig	364	45
M163	Sonstige dysplastische Koxarthrose	691	517
M164	Posttraumatische Koxarthrose, beidseitig	210	7
M165	Sonstige posttraumatische Koxarthrose	420	14
M166	Sonstige sekundäre Koxarthrose, beidseitig	390	13
M167	Sonstige sekundäre Koxarthrose	592	389
M169	Koxarthrose, nicht näher bezeichnet	3550	3405
M170	Primäre Gonarthrose, beidseitig	712	538
M171	Sonstige primäre Gonarthrose	2721	2605

M172	Posttraumatische Gonarthrose, beidseitig	180	6
M173	Sonstige posttraumatische Gonarthrose	330	11
M174	Sonstige sekundäre Gonarthrose, beidseitig	300	10
M175	Sonstige sekundäre Gonarthrose	546	372
M179	Gonarthrose, nicht näher bezeichnet	3276	3131
		17842	14246

Legte man diese Diagnosegruppe zugrunde und ignoriert dabei die Möglichkeit von Mehrfachdiagnosen (z.B. Koxarthrose mit gleichzeitiger Gonarthrose), so würde dies die ILU-Rate auf „>100%“ erhöhen (Tab. 3.2.1.2.6.3). Das Problem der Mehrfachdiagnosen ist auf der gegebenen Datenbasis unlösbar. Es ist also nicht zu klären, in welchem Maße der Einbezug der Kodes aus dem Kode-Bereich M160 bis M179 die fehlende Operationalisierbarkeit kompensiert, also Versicherte der OLU-Gruppe als tatsächlichen in-label-use ausweist.

Tabelle 3.2.1.2.6.3: Verordnung von Dabigatran innerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung (ILU) und als prävalenter Off-Label-Use (OLU) vor und nach nach Korrektur der Operationalisierung durch Berücksichtigung der Kodes M160 bis M179 (Koxarthrose bzw. Gonarthrose) (max/min gemäß Datenschutzregelung)

	ILU	**OLU**
subtotal min	30759	9275
subtotal max	30817	9362
total min		40034
total max		40179
total min	76,8%	23,2%
total max	76,7%	23,3%
M160-M179 min	14246	
M160-M179 max	17842	
subtotal min	45005	-4971
subtotal max	48659	-8480
total min		40034
total max		40179
total min	112,4%	-12,4%
total max	121,1%	-21,1%

Die Anzahl der Diagnosen in den beiden Diagnosegruppen kann jedenfalls nicht addiert werden, da die Auswertungsstrategie aus Gründen des Aufwandes auf die Analyse von Diagnosemustern verzichten musste, so daß pro Patient mehrere Diagnosen möglich und eher die Regel sind, ohne dies bei der Auswertung spezifisch würdigen zu können. Kodes aus dem Kode-Bereich M160 bis M179 (Koxarthrose bzw. Gonarthrose) sind am ehesten als parallele Kodierungen neben den Kodes Z966 und Z988 zu interpretieren.

Nach Fällen im erst 2014 zugelassenen Anwendungsgebiet Behandlung tiefer Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prävention von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen, das also in den zugrunde liegenden Jahren 2010 und 2011 Off-Label-Use darstellt, konnte in der OLU-Gruppe gezielt im Wege einer „nachträglichen“ Operationalisierung gesucht werden.

Operationalisierung:

- I80.1 Thrombose, Phlebitis und Thrombophlebitis der V. femoralis
- I80.2 Thrombose, Phlebitis und Thrombophlebitis sonstiger tiefer Gefäße der unteren Extremitäten
- I80.3 Thrombose, Phlebitis und Thrombophlebitis der unteren Extremitäten, nicht näher bezeichnet
- I80.8 Thrombose, Phlebitis und Thrombophlebitis sonstiger Lokalisationen
- I80.9 Thrombose, Phlebitis und Thrombophlebitis nicht näher bezeichneter Lokalisation
- I81 Pfortaderthrombose
- I82.- Sonstige venöse Embolie und Thrombose
- I87.0 Postthrombotisches Syndrom
- I26.- Lungenembolie

Bei dieser Operationalisierung wurde I26.- Lungenembolie nicht additiv gewürdigt, sondern als Begleitdiagnose neben I80.- bzw. I82.- Thrombose etc., also gesondert ausgewiesen.

Legt man diese Diagnosegruppe zugrunde, so fanden sich n=298 bis 1.052 Versicherte mit – in den Jahren 2010 und 2011 Off-Label-Use durch Verordnung zur Behandlung tiefer Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prävention von rezidivierenden TVT und LE (Tab. 3.2.1.2.6.4). Darin waren n=5 bis 150 Kinder und n=6 bis 180 Jugendliche enthalten. Zwischen den Geschlechtern fanden sich keine Unterschiede, soweit die Datenschutzregelung eine belastbare Abschätzung erlaubt.

Tabelle 3.2.1.2.6.4: Verordnung von Dabigatran außerhalb des 2010 und 2011 zugelassenen Anwendungsgebietes als prävalenter Off-Label-Use (OLU) in der erst 2014 zugelassenen Indikation Behandlung tiefer Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prävention von rezidivierenden TVT und LE (max/min gemäß Datenschutzregelung)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	CNT_DISTINCT_PSID max	CNT_DISTINCT_PSID min
I801	Thrombose, Phlebitis und Thrombophlebitis der V. femoralis	480	16
I802	Thrombose, Phlebitis und Thrombophlebitis sonstiger tiefer Gefäße der unteren Extremitäten	698	350
I803	Thrombose, Phlebitis und Thrombophlebitis der unteren Extremitäten, nicht näher bezeichnet	562	243
I808	Thrombose, Phlebitis und Thrombophlebitis sonstiger Lokalisationen	360	12
I809	Thrombose, Phlebitis und Thrombophlebitis nicht näher bezeichneter Lokalisation	420	14
I81	Pfortaderthrombose	330	11
I822	Embolie und Thrombose der V. cava	360	12
I823	Embolie und Thrombose der Nierenvene	60	2
I828	Embolie und Thrombose sonstiger näher bezeichneter Venen	510	17
I829	Embolie und Thrombose nicht näher bezeichneter Vene	602	283
I870	Postthrombotisches Syndrom	360	12
I8700	Postthrombotisches Syndrom ohne Ulzeration	330	11

I8701	Postthrombotisches Syndrom mit Ulzeration	150	5
		5222	988
I260	Lungenembolie mit Angabe eines akuten Cor pulmonale	420	14
I269	Lungenembolie ohne Angabe eines akuten Cor pulmonale	632	284
		1052	298

Auf Basis der Kodes I80.-, I81, I82.- und I87.- ergibt sich, daß in den Jahren 2010 und 2011 10% bis 56% der OLU-Gruppe bzw. 2% bis 13% der Gesamtgruppe in diesem 2014 zugelassenen Anwendungsgebiet off-label behandelt wurden (Tab. 3.2.1.2.6.5).

Tabelle 3.2.1.2.6.5: Verordnung von Dabigatran außerhalb des 2010 und 2011 zugelassenen Anwendungsgebietes als prävalenter Off-Label-Use (OLU) in der erst 2014 zugelassenen Indikation Behandlung tiefer Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prävention von rezidivierenden TVT und LE: Abschätzung des Anteils an der OLU-Gruppe und am Gesamtkollektiv (max/min gemäß Datenschutzregelung)

	ILU	**OLU**
subtotal min	30759	9275
subtotal max	30817	9362
total min		40034
total max		40179
total min	76,8%	23,2%
total max	76,7%	23,3%
I80.-, I81, I82.-, I87.- min		988
I80.-, I81, I82.-, I87.- max		5222
subtotal min		10,65%
subtotal max		55,78%
total min		2,47%
total max		13,00%

Akzeptiert man die post-hoc Herleitung des Anwendungsgebietes 1 (Prävention nach Gelenkersatz) mittels Operationalisierung gemäß Tabelle 3.2.1.2.6.1, wodurch also die Zahl der Versicherten in der ILU-Gruppe steigt und in der OLU-Gruppe sinkt, so erhöht sich der Anteil an der OLU-Gruppe auf 23% bis über 100% (Tab. 3.2.1.2.6.6). Damit wird illustriert, welcher Spielraum verbleibt, um weiteren beabsichtigten Off-Label-Use in der OLU-Gruppe zu entdecken.

Tabelle 3.2.1.2.6.6: Verordnung von Dabigatran außerhalb des 2010 und 2011 zugelassenen Anwendungsgebietes als prävalenter Off-Label-Use (OLU) in der erst 2014 zugelassenen Indikation Behandlung tiefer Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prävention von rezidivierenden TVT und LE: Abschätzung des Anteils an der OLU-Gruppe und am Gesamtkollektiv nach Übernahme des Anwendungsgebietes 1 (Prävention nach Gelenkersatz) in die ILU-Gruppe (max/min gemäß Datenschutzregelung)

	ILU	**OLU**
subtotal min	30759	9275
subtotal max	30817	9362
total min		40034
total max		40179
total min	76,8%	23,2%
total max	76,7%	23,3%
Z966 min	4569	
Z988 min	403	
Z966 max	4743	
Z988 max	693	
subtotal min	35731	4303
subtotal max	36253	3926
total min		40034
total max		40179
total min	89,3%	10,7%
total max	90,2%	9,8%
I80.-, I81, I82.-, I87.- min		988
I80.-, I81, I82.-, I87.- max		5222
subtotal min		22,96%
subtotal max		133,01%
total min		2,47%
total max		13,00%

Bei weiterer Sichtung der 6347 Diagnosen der OLU-Gruppe fällt an Rang 14 Z921 Dauertherapie (gegenwärtig) mit Antikoagulanzien auf (maximal n=1.218); diese Kodierung ist nicht geeignet, zwischen in-label- und Off-Label-Use zu unterscheiden. Die Häufigkeit dieses Kodes ist mit 13% in der OLU-Gruppe auffällig gering.

An Rang 95 fällt E6601 Adipositas durch übermäßige Kalorienzufuhr: Body-Mass-Index [BMI] von 35 bis unter 40 mit maximal n=539 auf. Adipositas ist ein bekannter Risikofaktor für die Entstehung einer Thrombose. Angesichts der inzwischen hohen Prävalenz der Adipositas in der Allgemeinbevölkerung dürfte es sich weit überwiegend um eine Nebendiagnose handeln. Es ist auf Basis der vorliegenden Daten unmöglich zu analysieren, ob überhaupt und ggf. mit welcher Häufigkeit Adipositas per se, also ohne Vorliegen einer der zugelassenen Indikationen, einen beabsichtigten Off-Label-Use induziert haben könnte. Solche Analysen wäre aber im Wege einer gesonderten, spezifischen Datenbankabfrage möglich.

An Rang 112 findet sich I340 Mitralklappeninsuffizienz mit maximal n=513, an Rang 547 I351 Aortenklappeninsuffizienz mit maximal n=338. Krankheiten der Herzklappen gehen mit einem erhöhten Risiko von Thrombembolien einher, erst recht nach Herzklappenersatz. Dabigatran ist aber im Jahre 2012 bei Patienten mit künstlichen Herzklappen von FDA und EMA ausdrücklich als kontraindiziert erklärt worden, nachdem die randomisierte Dosisfindungsstudie RE-ALIGN wegen mehr thromboembolischen Ereignissen (Klappenthrombose, Schlaganfall und Herzinfarkt) im Vergleich zu Warfarin vorzeitig abgebrochen werden musste. Damit wäre nicht vereinbar, daß sich im Datensatz die Kodes Z954 Vorhandensein eines anderen Herzklappenersatzes (n=12 bis

n=360), Z953 Vorhandensein einer xenogenen Herzklappe (n=8 bis n=240), Z952 Vorhandensein einer künstlichen Herzklappe (n=13 bis n=390) finden.

An Rang 179 findet sich D685 Primäre Thrombophilie (siehe auch bei 3.2.1.2.4 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen). Eine Quantifizierung ist wegen der Datenschutzregelung kaum möglich (Tab. 3.2.1.2.6.7). Auch kann nicht entschieden werden, inwieweit – vermutlich mehrheitlich – Thrombophilien im Zusammenhang mit Thrombosen kodiert wurden oder ob Dabigatran zur primärpräventiven Thromboseprophylaxe verordnet wurde. Diese Frage könnte aber unschwer im Wege einer gesonderten, spezifischen Datenbankabfrage geklärt werden.

Tabelle 3.2.1.2.6.7: Verordnung von Dabigatran bei Nennung von Thrombophilien in der OLU-Gruppe (max/min gemäß Datenschutzregelung)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	CNT_DISTINCT_PSID max	CNT_DISTINCT_PSID min
D685	Primäre Thrombophilie	450	15
D686	Sonstige Thrombophilien	390	13
		840	28

An Rang 570 findet sich D6953 Heparin-induzierte Thrombozytopenie Typ II mit maximal n=330 und an Rang 1528 D6952 Heparin-induzierte Thrombozytopenie Typ I mit maximal n=210. Während Typ I in der Regel asympsomatisch bleibt, entwickelt etwa ein Drittel der Patienten mit einer HIT II eine Thrombose bis hin zu lebensbedrohlichen Komplikationen. Für HIT II steht u.a. ausdrücklich zugelassen der direkte Thrombininhibitor Argatroban zur intravenösen Infusion zur Verfügung. Dabigatran ist ein oral anwendbarer Thrombinhemmer. Die seit 2014 bestehende Zulassung für die Behandlung tiefer Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prävention von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen deckt formal HIT II ab, wenn es bereits zu Thrombosen gekommen ist; dies aber gilt es bei HIT II gerade zu verhindern. Abgesehen davon, daß die Indikation TVT 2010 und 2011 noch nicht zugelassen war, wäre auch seit 2014 die primärpräventive Behandlung von HIT II ein Off-Label-Use. Jedenfalls ist auffällig, diese beiden Thrombozytopenie-Typen bei mit Dabigatran behandelten Patienten kodiert zu finden, auch als die Ätiologie einer Thrombose beschreibenden Zusatzkode.

An Rang 1912 finden sich I740 Embolie und Thrombose der Aorta abdominalis und I748 Embolie und Thrombose sonstiger Arterien mit maximal n=180 (also minimal n=6). I740 ist eine sehr seltene, lebensbedrohliche Krankheit, die der operativen Thrombektomie bedarf. Ob diese erfolgte, lässt sich anhand der vorliegenden Datenbasis nicht prüfen. Eine anschließende Thromboseprophylaxe könnte den Einsatz von Dabigatran – als Off-Label-Use – motiviert haben. An Rang 2267 findet sich I742 Embolie und Thrombose der Arterien der oberen Extremitäten mit maximal n=150 (also minimal n=5), an Rang 2652 H341 Verschluss der A. centralis retinae mit maximal n=120 (also minimal n=4). Jedenfalls ist auffällig, arterielle Embolien und Thrombosen bei mit Dabigatran behandelten Patienten kodiert zu finden.

An Rang 2635 finden sich G8203 Schlaffe Paraparese und Paraplegie: Chronische inkomplette Querschnittlähmung, G8242 Spastische Tetraparese und Tetraplegie: Chronische komplette Querschnittlähmung, G8249 Spastische Tetraparese und Tetraplegie: Nicht näher bezeichnet, G8259 Tetraparese und Tetraplegie, nicht näher bezeichnet: Nicht näher bezeichnet, jeweils mit maximal n=120 (also minimal n=4). Immobilisierung durch Lähmung ist Risikofaktor für Thrombose und Embolien. Insofern ist denkbar, daß diese Diagnosen zur Beschreibung der Grundkrankheit neben Kodes aus dem Bereich I80.- kodiert wurden. Die seit 2014 bestehende Zulassung für die Behandlung tiefer Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prävention von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen deckt formal dies ab, wenn es bereits

zu Thrombosen gekommen ist; diese aber gilt es bei derartigen Lähmungen gerade zu verhindern. Abgesehen davon, daß die Indikation TVT 2010 und 2011 noch nicht zugelassen war, wäre auch seit 2014 die primärpräventive Behandlung bei Lähmungen ein Off-Label-Use.

Beim Vergleich der Häufigkeiten (Anteil an der Gruppe) der Nennungen aller ICD-Kodes der OLU-Gruppe mit den Häufigkeiten derselben Kodes der ILU-Gruppe wurden von 6.347 Kodes der OLU-Gruppe 6.279 auch in der ILU-Gruppe angetroffen. Bei den 68 nicht vertretenen Kodes handelte es sich um Diagnosen, die nicht in einem medizinisch plausiblen Zusammenhang mit dem Off-Label-Use stehen konnten und nur wenige (infolge der Datenschutzregelung nicht exakt qunatifizierbar) Patienten betrafen. Das bedeutet, daß in der ILU-Gruppe nahezu alle Diagnosen als Komorbiditäten oder Diagnosewechsel im Beobachtungszeitraum vertreten waren, die in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use hätten motiviert haben können, sofern es sich nicht um scheinbaren Off-Label-Use infolge unvollständiger Kodierung handelte. 5.382 Kodes waren in der OLU-Gruppe – wenig - häufiger als in der ILU-Gruppe, 965 Kodes in der ILU-Gruppe (Abb. 3.2.1.2.6.1), soweit wegen Datenschutzregel eine Bestimmung der Häufigkeiten überhaupt zulässig ist. Formallogisch kann nicht davon ausgegangen werden, nur die in der OLU-Gruppe häufigeren Diagnosen kämen als Motiv für einen Off-Label-Use in Frage, denn z.B. eine Komorbidität in der ILU-Gruppe kann sehr wohl in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use initiiert haben. Zu den – nicht zwangsläufig disjunkten - Diagnosen mit den größten Unterschieden der Häufigkeiten gehörten als mögliche in-label-Indikationen Kodes zu Arthrosen und Endoprothesen (Tab. 3.2.1.2.6.8) sowie zu Phlebothrombosen als Hinweis auf diesen im Beobachtungszeitraum noch Off-Label-Use darstellenden Einsatz.

Warum in der ILU-Gruppe Indikationen häufiger als Komorbiditäten vertreten waren als sie in der OLU-Gruppe als putative off-label-Indikationen auftraten (Tab. 3.2.1.2.6.9), dürfte sich grundsätzlich als Zufall erklären (z.B. kann es kaum Gründe geben, warum sich die Prävalenz der essentiellen Hypertonie zwischen den Gruppen unterscheiden sollten). Immerhin würden auch die Unterschiede in den Häufigkeiten von Herzinsuffizienz, ischämischer Herzkrankheit und insbesondere der „Dauertherapie (gegenwärtig) mit Antikoagulanzien in der Eigenanamnese“ die obigen Interpretationen der OLU-Gruppe unterstützen.

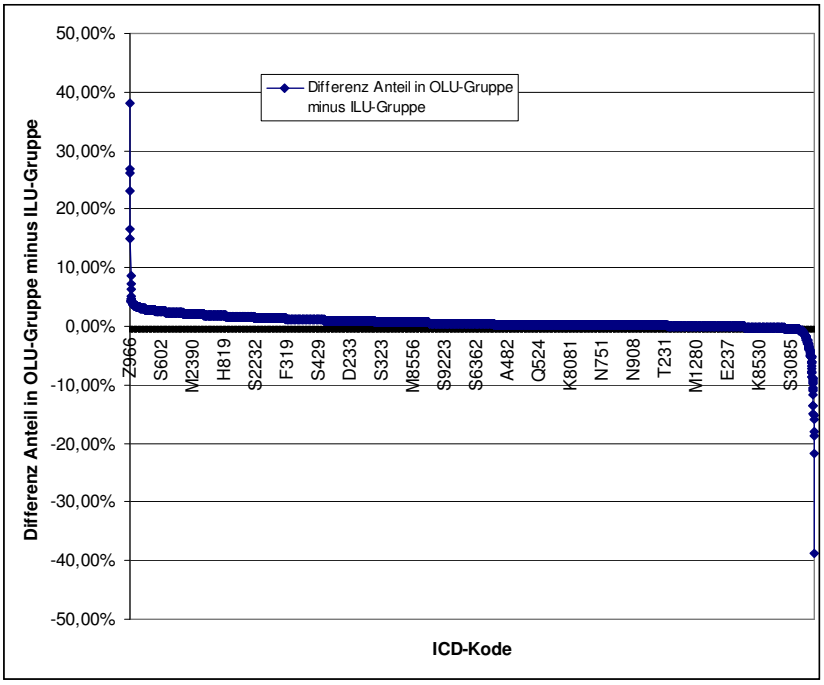


Abbildung 3.2.1.2.6.1: Verordnung von Dabigatran außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) der Diagnosen

Tabelle 3.2.1.2.6.8: Verordnung von Dabigatran außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Die 11 Diagnosen mit den größten Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) der Diagnosen (2,8-Faches der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	Differenz Anteil in OLU-Gruppe minus ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an OLU-Gruppe	ErsterWert von ICD_TITEL_2010/2011
Z966	38,18%	12,48%	50,66%	Vorhandensein von orthopädischen Gelenkimplantaten
M161	26,91%	4,26%	31,17%	Sonstige primäre Koxarthrose
M169	26,25%	11,67%	37,92%	Koxarthrose, nicht näher bezeichnet
M171	23,19%	5,88%	29,06%	Sonstige primäre Gonarthrose
M179	16,63%	18,37%	34,99%	Gonarthrose, nicht näher bezeichnet
D62	14,86%	12,44%	27,30%	Akute Blutungsanämie
T840	8,72%	2,24%	10,96%	Mechanische Komplikation durch eine Gelenkendoprothese
T849	7,30%	1,92%	9,22%	Nicht näher bezeichnete Komplikation durch orthopädische Endoprothese, Implantat oder Transplantat
M163	6,31%	1,07%	7,38%	Sonstige dysplastische Koxarthrose

M167	5,05%	1,27%	6,32%	Sonstige sekundäre Koxarthrose
Q658	4,67%	1,07%	5,74%	Sonstige angeborene Deformitäten der Hüfte
G439	4,62%	2,24%	6,86%	Migräne, nicht näher bezeichnet
Z470	4,45%	1,42%	5,87%	Entfernung einer Metallplatte oder einer anderen inneren Fixationsvorrichtung
M175	4,45%	1,38%	5,83%	Sonstige sekundäre Gonarthrose
M160	4,35%	2,51%	6,86%	Primäre Koxarthrose, beidseitig
I802	4,32%	3,14%	7,46%	Thrombose, Phlebitis und Thrombophlebitis sonstiger tiefer Gefäße der unteren Extremitäten

Tabelle 3.2.1.2.6.9: Verordnung von Dabigatran außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Die 10 Diagnosen mit den größten negativen (also in der ILU-Gruppe häufiger) Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) der Diagnosen (1,7-Faches der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	Differenz Anteil in OLU-Gruppe minus ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an OLU-Gruppe	ErsterWert von ICD_TITEL_2010/2011
I499	-13,54%	21,58%	8,03%	Kardiale Arrhythmie, nicht näher bezeichnet
Z251	-13,66%	25,87%	12,21%	Notwendigkeit der Impfung gegen Grippe [Influenza]
I340	-14,89%	20,37%	5,48%	Mitralklappeninsuffizienz
E1190	-15,24%	33,80%	18,55%	Nicht primär insulinabhängiger Diabetes mellitus [Typ-2-Diabetes]: Ohne Komplikationen: Nicht als entgleist bezeichnet
I509	-15,77%	23,78%	8,01%	Herzinsuffizienz, nicht näher bezeichnet
I1000	-17,87%	59,68%	41,81%	Benigne essentielle Hypertonie: Ohne Angabe einer hypertensiven Krise
I259	-18,73%	31,43%	12,70%	Chronische ischämische Herzkrankheit, nicht näher bezeichnet
I1090	-21,64%	74,28%	52,64%	Essentielle Hypertonie, nicht näher bezeichnet: Ohne Angabe einer hypertensiven Krise
Z921	-38,82%	51,83%	13,01%	Dauertherapie (gegenwärtig) mit Antikoagulanzien in der Eigenanamnese

3.2.1.3 Bewertung:

Trotz der nur als ausreichend qualifizierten Operationalisierbarkeit der zugelassenen Anwendungsgebiete und der datenschutzrechtlichen Restriktionen erscheint dank post-hoc Rekonstruktionen möglich, daß in den Jahren 2010 und 2011 Dabigatran bei etwa 90% in den

damals zugelassenen Anwendungsgebieten verordnet wurde, bei etwa 75% im Zusammenhang mit Vorhofflimmern, bei 15% im Zusammenhang mit endoprothetischer Versorgung.

2,5% bis 13% der Verordnungen erfolgten in der erst 2014 zugelassenen Indikation Behandlung tiefer Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prävention von rezidivierenden TVT und LE, stellten also 2010 und 2011 Off-Label-Use dar. Es ist angesichts der datenschutzrechtlichen Restriktionen nicht auszuschließen, daß diese Indikation 100% des Off-Label-Use erklärt.

Bei höchstens 2,2%o des Gesamtkollektivs, dem Dabigatran mindestens einmal verordnet worden war, wurde das zugelassene Mindestalter (18 Jahre) unterschritten, was zwangsläufig keinen bestimmungsgemäßen Gebrauch (also OLU) bedeutet. Bei bezüglich der Diagnosen bestimmungsgemäßem Gebrauch dürfte am ehesten Vorhofflimmern den Einsatz unterhalb des Mindestalters begründet haben, ansonsten im Zusammenhang mit Thrombose, Phlebitis und Thrombophlebitis, hier möglicherweise assoziiert mit primären Thrombophilien.

Relevante Unterschiede zwischen den Geschlechtern wurden nicht entdeckt.

3.2.1.3.2.1 OLU-Relevanz aus Perspektive seltener Krankheiten

Bei primären Thrombophilien könnte Dabigatran in der Primärprävention von Thrombosen eine Rolle spielen, auch wenn die Daten nicht erlauben zu erkennen, ob Dabigatran hier tatsächlich zur Primärprävention eingesetzt wurde oder „nur“ zur Behandlung der Komplikation Thrombose. Das ließe sich aber durch spezielle Datenbankabfragen klären.

3.2.1.3.2 OLU-Relevanz aus quantitativer Perspektive

Als quantitative bedeutsamer Off-Label-Use wurde allein die Indikation Behandlung tiefer Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prävention von rezidivierenden TVT und LE entdeckt, der 2,5% bis 13% der Verordnungen zuzuschreiben waren und die bis zu 100% des Off-Label-Use erklären könnte. Diese Indikation wurde im Jahr 2014 zugelassen, so daß sich aus diesem Befund keine Handlungsoptionen ergeben.

Der die Altersgrenze unterschreitende Einsatz von Dabigatran lag höchstens bei 2,2%o.

3.2.2 Rivaroxaban (B01AF01)

3.2.2.1 Anwendungsgebiete (2008/2013/2016):

1. Prophylaxe venöser Thromboembolien nach elektiven Hüft- oder Kniegelenksersatzoperationen.
2. Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern und einem oder mehreren Risikofaktoren, wie kongestiver Herzinsuffizienz, Hypertonie, Alter ab 75 Jahren, Diabetes mellitus, Schlaganfall oder transitorischer ischämischer Attacke in der Anamnese.
3. Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen.

Die optimale Behandlungsdauer ist nicht formal festgeschrieben.

Als Mindestalter wurde 18 Jahre angenommen („Die Sicherheit und Wirksamkeit von Xarelto bei Kindern im Alter von 0 bis 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor. Daher wird die Anwendung von Xarelto bei Kindern unter 18 Jahren nicht empfohlen.“)

Operationalisierung der Anwendungsgebiete:

- I26.- Lungenembolie
- I48.- Vorhofflimmern und Vorhofflattern
- I63.- Hirninfarkt
- I65.- Verschluss und Stenose präzerebraler Arterien ohne resultierenden Hirninfarkt
- I66.- Verschluss und Stenose zerebraler Arterien ohne resultierenden Hirninfarkt
- I69.3 Folgen eines Hirninfarktes
- I50.- Herzinsuffizienz
- I80.- Thrombose, Phlebitis und Thrombophlebitis
- I81 Pfortaderthrombose
- I82.- Sonstige venöse Embolie und Thrombose

Kritik der Operationalisierung

Die Operationalisierung wurde als ausreichend bewertet. Indikation 1 wurde nicht berücksichtigt, weil OPS-Kodes nicht berücksichtigt werden konnten und eine unzweideutige Operationalisierung durch ICD-Kodes unmöglich ist. Folglich war dieser in-label-use post hoc als scheinbarer Off-Label-Use zu suchen. Indikation 2 lässt sich nur unscharf abbilden, weil nicht abschließend definiert und mit Verknüpfungen versehen, die umzusetzen mit unangemessenem Aufwand bei der Formulierung der Datenbankabfrage verbunden wäre. Folglich wurde die Operationalisierung nur als *ausreichend* bewertet und es war zu erwarten, daß es der händischen Nachanalyse der Fälle mit scheinbarem in-label-use bedürfen würde. Indikation 2 wurde bei der Datenbankabfrage also konservativ operationalisiert zugunsten von ILU. Die Indikationen 2 und 3 wurden erst nach 2011 zugelassen, stellten also 2010 und 2011 Off-Label-Use (OLU) dar. Letztlich stellen die zur Operationalisierung herangezogenen ICD-Kodes also eine näherungsweise Operationalisierung derjenigen Anwendungsgebiete dar, die im Beobachtungszeitraum 2010 und 2011 noch nicht zugelassen waren. Das wäre aber formallogisch nicht gleichzusetzen damit, die durch Operationalisierung definierte ILU-Gruppe wäre vollständig mit Off-Label-Use gleichzusetzen, denn sie konnte Patienten im Anwendungsgebiet „Prophylaxe venöser

Thromboembolien nach elektiven Hüft- oder Kniegelenksersatzoperationen“ enthalten, das nicht operationalisiert werden konnte.

3.2.2.2. Ergebnisse:

3.2.2.2.1 Übersicht: Verordnungen nach Altersgruppen

Mit Rivaroxaban wurden n=37.309 (OLU ILU) bzw. n=35.050 (ILU IOLU) Patienten behandelt (Tab. 3.2.2.2.1.1). Bei 99,76% der Patienten standen der Auswertung ambulant und ggf. anläßlich eines stationären Aufenthaltes im Beobachtungszeitraum kodierte Diagnosen, bei dem Rest ausschließlich anläßlich eines stationären Aufenthaltes kodierte Diagnosen zur Verfügung. Patienten mit IOLU machten nur etwa 92% der OLU-Patienten aus, weshalb auf gesonderte Sichtung der Diagnosen in der IOLU-Gruppe verzichtet wurde. In erster Betrachtung gemäß Operationalisierung betrug ILU 24%, OLU 76% und IOLU 75%.

Tabelle 3.2.2.2.1.1: Verordnung von Rivaroxaban im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU)

	CNT_D_PSID **_IOLU**	CNT_D_PSID **_ILU**	CNT_D_PSID **_OLU**	Anteil IOLU an OLU	Anteil ambulant
	26173	8877	28432	92,05%	
total	35050		37309		
total	74,7%	23,8%	76,2%		
ambulant	27945	6839	30380	91,98%	
	34784		37219		
	80,3%	18,4%	81,6%		99,76%

Die drei Gruppen (ILU, OLU, IOLU) wiesen – soweit die Datenschutzregelung dies ermessen lässt – ähnliche Altersverteilungen mit Häufungen in der 6. bis 9. Dekade auf (Tab. 3.2.2.2.1.2, Abb. 3.2.2.2.2.1).

Tabelle 3.2.2.2.1.2: Verordnung von Rivaroxaban im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	CNT_D_PSID **_IOLU**	CNT_D_PSID **_ILU**	CNT_D_PSID **_OLU**
< 1			
1 < 14	30		30
14 < 18	78	30	81
18 < 30	567	66	589
30 < 40	667	116	707
40 < 50	2431	330	2609
50 < 60	5571	865	6080
60 < 70	7499	1940	8154
70 < 80	7751	3685	8458
80 < 90	1542	1726	1683
90 < 100	57	143	61

>= 100	30	30	30
subtotal min	26165	8873	28424
subtotal max	26223	8931	28482
total min	35038		37297
total max	35154		37413
total min	74,7%	23,8%	76,2%
total max	74,6%	23,9%	76,1%

3.2.2.2.2 Übersicht: Verordnungen nach Geschlecht und Altersgruppen

Bei einem Anteil von etwa 62% des weiblichen Geschlechtes („1“) stimmte die Quote des OLU mit etwa 76% beim weiblichen Geschlecht mit der beim männlichen überein (Tab. 3.2.2.2.2.1, Abb. 3.2.2.2.2.1).

Tabelle 3.2.2.2.2.1: Verordnung von Rivaroxaban im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht (1=w, 2=m)

AGEGROUP	SEX	CNT_D_PSID_**IOLU**	CNT_D_PSID_**ILU**	CNT_D_PSID_**OLU**	SEX	CNT_D_PSID_**IOLU**	CNT_D_PSID_**ILU**	CNT_D_PSID_**OLU**
< 1	1				2	0	0	0
1 < 14	1	30		30	2	30	0	30
14 < 18	1	46	30	48	2	32	0	33
18 < 30	1	249	45	265	2	318	30	324
30 < 40	1	323	74	342	2	344	42	365
40 < 50	1	1289	182	1392	2	1142	148	1217
50 < 60	1	3221	453	3504	2	2350	412	2576
60 < 70	1	4630	1117	5013	2	2869	823	3141
70 < 80	1	5260	2331	5735	2	2491	1354	2723
80 < 90	1	1114	1189	1213	2	428	537	470
90 < 100	1	44	114	48	2	30	30	30
>= 100	1	30	30	30	2	0	0	0
subtotal min		16178	5507	17562		9976	3318	10851
subtotal max		16236	5565	17620		10034	3376	10909
total min		21685		23069		13294		14169
total max		21801		23185		13410		14285
total min		74,6%	23,9%	76,1%		75,0%	23,4%	76,6%
total max		74,5%	24,0%	76,0%		74,8%	23,6%	76,4%
total min								37238
total max								37470
total min				62,0%				38,0%
total max				61,9%				38,1%

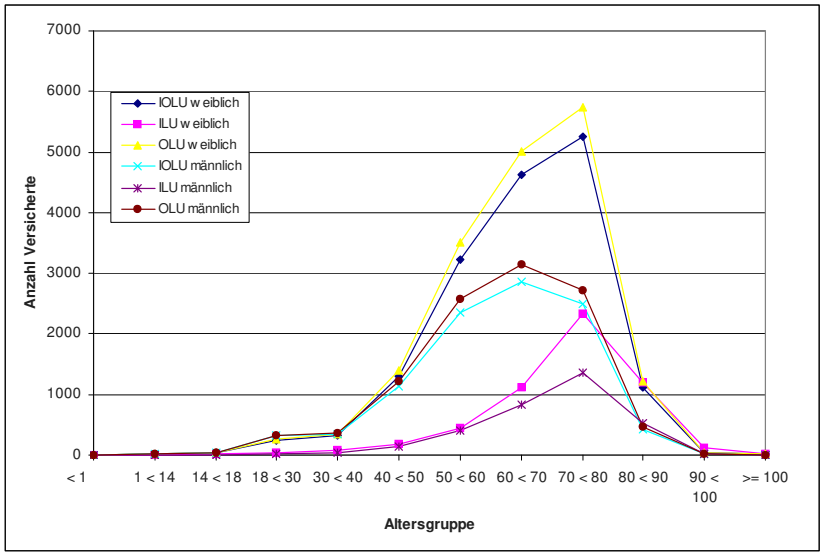


Abbildung 3.2.2.2.2.1: Verordnung von Rivaroxaban im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht

3.2.2.2.3 Analyse der Diagnosen in der In-Label-Gruppe

In der ILU-Gruppe fanden sich 17.768 Nennungen von Kodes gemäß Operationalisierung, also dem Doppelten der Größe der ILU-Gruppe (Tab. 3.2.2.2.3.2.1) entsprechend. Ursachen können nur Mehrfachkodierungen sein, also Komorbiditäten und oder infolge zwischen Ärzten und über die Quartale variierender Kodiergewohnheiten wechselnde Kodes, auch unterschiedliche Kodes zum selben Sachverhalt. Dennoch ist sicher, daß jedem Versicherten der ILU-Gruppe mindestens einmal einer dieser In-Label-Kodes zugeordnet wurde.

Tabelle 3.2.2.2.3.2.1: Verordnung von Rivaroxaban im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU): Versicherte mit Nennung der Indikationen

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen	Anteil an ILU total
I260	Lungenembolie mit Angabe eines akuten Cor pulmonale	100	0,6%	1,13%
I269	Lungenembolie ohne Angabe eines akuten Cor pulmonale	618	3,5%	6,96%
I480	Vorhofflattern	30	0,2%	0,34%
I4800	Vorhofflattern: Paroxysmal	176	1,0%	1,98%
I4801	Vorhofflattern: Chronisch	42	0,2%	0,47%
I4809	Vorhofflattern: Nicht näher bezeichnet	90	0,5%	1,01%
I481	Vorhofflimmern	223	1,3%	2,51%
I4810	Vorhofflimmern: Paroxysmal	1532	8,6%	17,26%
I4811	Vorhofflimmern: Chronisch	1323	7,4%	14,90%
I4819	Vorhofflimmern: Nicht näher bezeichnet	1505	8,5%	16,95%
I500	Rechtsherzinsuffizienz	30	0,2%	0,34%
I5000	Primäre Rechtsherzinsuffizienz	72	0,4%	0,81%
I5001	Sekundäre Rechtsherzinsuffizienz	681	3,8%	7,67%
I501	Linksherzinsuffizienz	41	0,2%	0,46%
I5011	Linksherzinsuffizienz: Ohne Beschwerden	289	1,6%	3,26%

I5012	Linksherzinsuffizienz: Mit Beschwerden bei stärkerer Belastung	1043	5,9%	11,75%
I5013	Linksherzinsuffizienz: Mit Beschwerden bei leichterer Belastung	772	4,3%	8,70%
I5014	Linksherzinsuffizienz: Mit Beschwerden in Ruhe	416	2,3%	4,69%
I5019	Linksherzinsuffizienz: Nicht näher bezeichnet	249	1,4%	2,81%
I509	Herzinsuffizienz, nicht näher bezeichnet	2082	11,7%	23,45%
I630	Hirninfarkt durch Thrombose präzerebraler Arterien	30	0,2%	0,34%
I631	Hirninfarkt durch Embolie präzerebraler Arterien	30	0,2%	0,34%
I632	Hirninfarkt durch nicht näher bezeichneten Verschluss oder Stenose präzerebraler Arterien	30	0,2%	0,34%
I633	Hirninfarkt durch Thrombose zerebraler Arterien	115	0,6%	1,30%
I634	Hirninfarkt durch Embolie zerebraler Arterien	154	0,9%	1,73%
I635	Hirninfarkt durch nicht näher bezeichneten Verschluss oder Stenose zerebraler Arterien	179	1,0%	2,02%
I636	Hirninfarkt durch Thrombose der Hirnvenen, nichteitrig	30	0,2%	0,34%
I638	Sonstiger Hirninfarkt	68	0,4%	0,77%
I639	Hirninfarkt, nicht näher bezeichnet	321	1,8%	3,62%
I650	Verschluss und Stenose der A. vertebralis	43	0,2%	0,48%
I651	Verschluss und Stenose der A. basilaris	30	0,2%	0,34%
I652	Verschluss und Stenose der A. carotis	747	4,2%	8,42%
I653	Verschluss und Stenose mehrerer und beidseitiger präzerebraler Arterien	59	0,3%	0,66%
I658	Verschluss und Stenose sonstiger präzerebraler Arterien	30	0,2%	0,34%
I659	Verschluss und Stenose einer nicht näher bezeichneten präzerebralen Arterie	30	0,2%	0,34%
I660	Verschluss und Stenose der A. cerebri media	30	0,2%	0,34%
I662	Verschluss und Stenose der A. cerebri posterior	30	0,2%	0,34%
I663	Verschluss und Stenose der Aa. cerebelli	30	0,2%	0,34%
I664	Verschluss und Stenose mehrerer und beidseitiger zerebraler Arterien	30	0,2%	0,34%
I668	Verschluss und Stenose sonstiger zerebraler Arterien	30	0,2%	0,34%
I669	Verschluss und Stenose einer nicht näher bezeichneten zerebralen Arterie	30	0,2%	0,34%
I693	Folgen eines Hirninfarktes	327	1,8%	3,68%
I800	Thrombose, Phlebitis und Thrombophlebitis oberflächlicher Gefäße der unteren Extremitäten	286	1,6%	3,22%
I801	Thrombose, Phlebitis und Thrombophlebitis der V. femoralis	117	0,7%	1,32%

I802	Thrombose, Phlebitis und Thrombophlebitis sonstiger tiefer Gefäße der unteren Extremitäten	1003	5,6%	11,30%
I803	Thrombose, Phlebitis und Thrombophlebitis der unteren Extremitäten, nicht näher bezeichnet	832	4,7%	9,37%
I808	Thrombose, Phlebitis und Thrombophlebitis sonstiger Lokalisationen	83	0,5%	0,94%
I809	Thrombose, Phlebitis und Thrombophlebitis nicht näher bezeichneter Lokalisation	366	2,1%	4,12%
I81	Pfortaderthrombose	30	0,2%	0,34%
I820	Budd-Chiari-Syndrom	30	0,2%	0,34%
I821	Thrombophlebitis migrans	30	0,2%	0,34%
I822	Embolie und Thrombose der V. cava	116	0,7%	1,31%
I823	Embolie und Thrombose der Nierenvene	30	0,2%	0,34%
I828	Embolie und Thrombose sonstiger näher bezeichneter Venen	110	0,6%	1,24%
I829	Embolie und Thrombose nicht näher bezeichneter Vene	1018	5,7%	11,47%
			17768	
			ILU total	8877

Quantitativ führend war der unspezifische Kode „Herzinsuffizienz, nicht näher bezeichnet“, gefolgt von Vorhofflimmern, Thrombosen und Thrombembolien.

3.2.2.2.4 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen

Das Mindestalter gemäß zugelassenen Anwendungsgebieten wurde mit 18 Jahren angenommen. Gemäß Tabellen 3.2.2.2.2.1 und 3.2.2.2.4.1 waren, soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung zulässt, etwa 2%o bis 3%o der Patienten (was 83 bis 141 Patienten entspricht) jünger als 18 Jahre.

Tabelle 3.2.2.2.4.1: Verordnung von Rivaroxaban im Alter von <18 Jahren (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	ILU+OLU
< 1 min	0,00000%	0,00000%	0,00000%	0,000%
1 < 14 min	0,00285%	0,00000%	0,00268%	0,003%
14 < 18 min	0,22262%	0,00268%	0,21718%	0,220%
< 1 max	0,00000%	0,00000%	0,00000%	0,000%
1 < 14 max	0,08534%	0,00000%	0,08019%	0,080%
14 < 18 max	0,22188%	0,08019%	0,21650%	0,297%
AGEGROUP	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	ILU+OLU
0 < 18 min	0,22547%	0,00268%	0,21986%	0,223%
0 < 18 max	0,30722%	0,08019%	0,29669%	0,377%

3.2.2.2.5 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen nach Geschlecht

Das Mindestalter gemäß zugelassenen Anwendungsgebieten wurde mit 18 Jahren angenommen. Gemäß Tab. 3.2.2.2.2.1 und Tab. 3.2.2.2.5.1 war der Umfang des Off-Label-Use bezüglich des

Anwendungsgebietes zwischen den Geschlechtern vergleichbar, soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung erlaubt.

Tabelle 3.2.2.2.5.1: Verordnung von Rivaroxaban bei Kindern und Jugendlichen als Anteil aller Verordnungen gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU), differenziert nach Geschlecht (max/min gemäß Datenschutzregelung; 1=w, 2=m).

AGEGROUP	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**
< 1 min	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%
1 < 14 min	1	0,005%	0,000%	0,004%	2	0,008%	0,000%	0,007%
14 < 18 min	1	0,212%	0,004%	0,208%	2	0,241%	0,000%	0,233%
< 1 max	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%
1 < 14 max	1	0,138%	0,000%	0,129%	2	0,224%	0,000%	0,210%
14 < 18 max	1	0,211%	0,129%	0,207%	2	0,239%	0,000%	0,231%
AGEGROUP	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**
0 < 18 min	1	0,217%	0,004%	0,212%	2	0,248%	0,000%	0,240%
0 < 18 max	1	0,349%	0,129%	0,336%	2	0,462%	0,000%	0,441%

Angesichts der geringen Anzahl Versicherter und der Datenschutzregelung waren spezifische Analysen der Diagnosen in diesen Altersgruppen unmöglich; d.h. infolge der Datenschutzregelung standen keine Daten zu Patienten jünger als 18 Jahre zur Verfügung.

3.2.2.2.6 Analyse der Diagnosen in der Off-Label-Gruppe

In der OLU-Gruppe waren 1.374 Diagnosen mit 463.571 Nennungen bei einer Gruppengröße von 28.432 zu sichten. An Rang 1 fand sich der Kode Z966 (Vorhandensein von orthopädischen Gelenkimplantaten; 17155 Nennungen) entsprechend 60% der OLU-Gruppe, an den Rängen 3, 5, 6 und 7 nicht disjunkte Kodes für Gonarthrosen bzw. Koxarthrosen. Diese Kodes waren wegen ihrer Unspezifität, und weil die Kodierung bei Erhaltungstherapie nicht antizipierbar war, nicht in die Operationalisierung einbezogen worden. Diese Kodes dürften aber zu den unter Erhaltungstherapie verwendeten Kodes gehören. Würde der gesamte – scheinbare - Off-Label-Use dem zugelassenen Anwendungsgebiet „Prophylaxe venöser Thromboembolien nach elektiven Hüft- oder Kniegelenksersatzoperationen“, dann hätte der Kode Z966 bei 100% der OLU-Gruppe kodiert worden sein können. Da Kodierrichtlinien für die ambulante Versorgung nicht existieren (Aussetzung der ambulanten Kodierrichtlinien im Jahr 2011), bedeutet der Befund, daß der Kode Z966 nur bei 60% angetroffen wurde, nicht, die übrigen 40% hätten anderen Indikationen gegolten. Vielmehr kann die zugrunde liegenden Arthrosen – wenn auch unspezifisch – kodiert worden sein. Legt man dies zugrunde, dann ist nicht auszuschließen, daß sich 100% der OLU-Gruppe als In-Label-Use im Sinne des im Beobachtungszeitraum ausschließlich zugelassenen Anwendungsgebietes „Prophylaxe venöser Thromboembolien nach elektiven Hüft- oder Kniegelenksersatzoperationen“ darstellen (Tab. 3.2.2.2.6.1). Allerdings sind die berücksichtigten Kodes nicht disjunkt, weshalb diese Addition nur einen Höchstwert darstellen kann.

Tabelle 3.2.2.2.6.1: Verordnung von Rivaroxaban außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): die 20 am häufigsten genannten Diagnosen (23% der Nennungen, 371% der OLU-Gruppe; Arthrosen betreffen 157% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
Z966	Vorhandensein von orthopädischen Gelenkimplantaten	17155	3,7%	60,3%
I1090	Essentielle Hypertonie, nicht näher bezeichnet: Ohne Angabe einer hypertensiven Krise	13791	3,0%	48,5%
M179	Gonarthrose, nicht näher bezeichnet	12049	2,6%	42,4%
I1000	Benigne essentielle Hypertonie: Ohne Angabe einer hypertensiven Krise	11914	2,6%	41,9%
M169	Koxarthrose, nicht näher bezeichnet	11401	2,5%	40,1%
M171	Sonstige primäre Gonarthrose	10872	2,3%	38,2%
M161	Sonstige primäre Koxarthrose	10320	2,2%	36,3%
D62	Akute Blutungsanämie	8151	1,8%	28,7%
E780	Reine Hypercholesterinämie	5494	1,2%	19,3%
E1190	Nicht primär insulinabhängiger Diabetes mellitus [Typ-2-Diabetes]: Ohne Komplikationen: Nicht als entgleist bezeichnet	4267	0,9%	15,0%

Beim Vergleich der Häufigkeiten (Anteil an der Gruppe) der Nennungen aller ICD-Kodes der OLU-Gruppe mit den Häufigkeiten derselben Kodes der ILU-Gruppe wurden 496 Kodes der OLU-Gruppe auch in der ILU-Gruppe nicht angetroffen. Die 878 angetroffenen Kodes bedeuten, daß in der ILU-Gruppe diese Diagnosen als Komorbiditäten oder Diagnosewechsel im Beobachtungszeitraum vertreten waren, die in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use hätten motiviert haben können, sofern es sich nicht um scheinbaren Off-Label-Use infolge unvollständiger Kodierung handelte. 670 Kodes (einschließlich der in der ILU-Gruppe nicht angetroffenen Kodes) waren in der OLU-Gruppe – wenig - häufiger als in der ILU-Gruppe, 704 Kodes in der ILU-Gruppe (Abb. 3.2.2.2.6.1). Formallogisch kann nicht davon ausgegangen werden, nur die in der OLU-Gruppe häufigeren Diagnosen kämen als Motiv für einen Off-Label-Use in Frage, denn z.B. eine Komorbidität in der ILU-Gruppe kann sehr wohl in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use initiiert haben.

Zu den – nicht zwangsläufig disjunkten - Diagnosen mit den größten Unterschieden der Häufigkeiten gehörten einige Kodes (Tab. 3.2.2.2.6.3), die einen In-Label-Use im Sinne des im Beobachtungszeitraum 2010 und 2011 ausschließlich zugelassenen Anwendungsbeites „Prophylaxe venöser Thromboembolien nach elektiven Hüft- oder Kniegelenksersatzoperationen“ signalisieren können. Sie würden – wenn sie disjunkt wären – den apparenten Off-Label-Use „vollständig“ (198%) als In-Label-Use erklären können.

Andererseits fanden sich diese Kodes mit Häufigkeiten in grundsätzlich vergleichbarer Größenordnung auch in der ILU-Gruppe (Tab. 3.2.2.2.6.3). Damit wäre möglich, daß auch in der ILU-Gruppe vollständig (160% der ILU-Gruppe) ein In-Label-Use im Sinne des im Beobachtungszeitraum 2010 und 2011 ausschließlich zugelassenen Anwendungsbeites „Prophylaxe venöser Thromboembolien nach elektiven Hüft- oder Kniegelenksersatzoperationen“ vorgelegen hätte, wenn denn die Kodes disjunkt wären (was sie nicht sind). Für beide Gruppen gilt - die Interpretation erschwerend, daß die Kodes, auch der Kode Z966 (Vorhandensein von orthopädischen Gelenkimplantaten), das Anwendungsgebiet nur indirekt und damit unspezifisch adressieren (einzig spezifisch aber hier nicht zugängig wären die

einschlägigen OPS-Kodes). Es ist also nicht auszuschließen, daß ein Patient vor Jahren ein Gelenkimplantat erhalten hatte (und deshalb u.a. Z966 z.B. wegen eines Behandlungsanlasses wie Schmerz kodiert wurde), im Beobachtungszeitraum aber aus ganz anderen Gründen mit Rivaroxaban behandelt wurde.

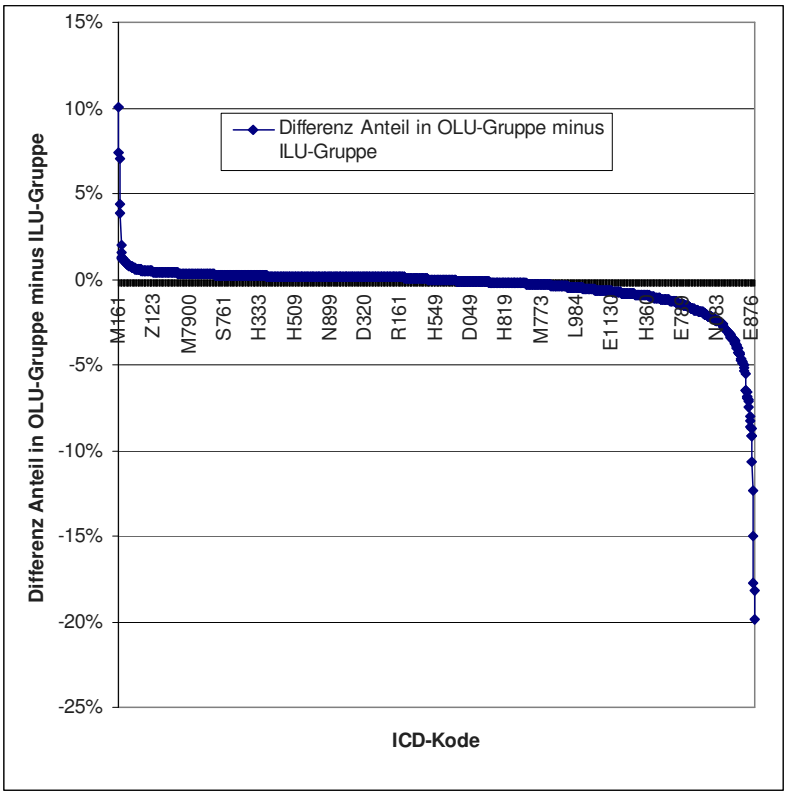


Abbildung 3.2.2.2.6.1: Verordnung von Rivaroxaban außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) der Diagnosen

Tabelle 3.2.2.2.6.3: Verordnung von Rivaroxaban außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Die 20 Diagnosen mit den größten Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) der Diagnosen (267% der OLU-Gruppe; in Fettdruck Diagnosen, die sowohl in der ILU- als auch in der OLU-Gruppe einem In-Label-Use entsprechen können)

ICD_CODE	Differenz Anteil in OLU-Gruppe minus ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an ILU total	ErsterWert von Anteil an OLU-Gruppe	ErsterWert von ICD_TITEL_2010/2011
M161	10,00%	26,29%	36,30%	Sonstige primäre Koxarthrose
M169	7,37%	32,73%	40,10%	Koxarthrose, nicht näher bezeichnet
Z966	7,00%	53,34%	60,34%	Vorhandensein von orthopädischen Gelenkimplantaten
M171	4,40%	33,84%	38,24%	Sonstige primäre Gonarthrose
M163	3,85%	2,35%	6,21%	Sonstige dysplastische Koxarthrose

Q658	1,95%	1,19%	3,15%	Sonstige angeborene Deformitäten der Hüfte
M2333	1,52%	2,53%	4,06%	Sonstige Meniskusschädigungen: Sonstiger und nicht näher bezeichneter Teil des Innenmeniskus
M2399	1,26%	1,94%	3,20%	Binnenschädigung des Kniegelenkes, nicht näher bezeichnet: Nicht näher bezeichnetes Band oder nicht näher bezeichneter Meniskus
M2332	1,24%	1,55%	2,79%	Sonstige Meniskusschädigungen: Hinterhorn des Innenmeniskus
M2339	1,22%	2,88%	4,10%	Sonstige Meniskusschädigungen: Nicht näher bezeichneter Meniskus
M167	1,12%	2,91%	4,03%	Sonstige sekundäre Koxarthrose
S8350	1,11%	0,00%	1,11%	Verstauchung und Zerrung des Kniegelenkes: Nicht näher bezeichnetes Kreuzband
M162	1,11%	0,39%	1,51%	Koxarthrose als Folge einer Dysplasie, beidseitig
M160	1,09%	6,04%	7,13%	Primäre Koxarthrose, beidseitig
M224	1,05%	2,19%	3,23%	Chondromalacia patellae
M8795	0,94%	1,17%	2,11%	Knochennekrose, nicht näher bezeichnet: Beckenregion und Oberschenkel [Becken, Femur, Gesäß, Hüfte, Hüftgelenk, Iliosakralgelenk]
M179	0,92%	41,46%	42,38%	Gonarthrose, nicht näher bezeichnet
M173	0,90%	0,45%	1,35%	Sonstige posttraumatische Gonarthrose
M2179	0,85%	2,23%	3,08%	Unterschiedliche Extremitätenlänge (erworben): Nicht näher bezeichnete Lokalisationen
M8785	0,84%	1,40%	2,23%	Sonstige Knochennekrose: Beckenregion und Oberschenkel [Becken, Femur, Gesäß, Hüfte, Hüftgelenk, Iliosakralgelenk]

In der ILU-Gruppe waren einige Kodes deutlich häufiger vertreten als sie in der OLU-Gruppe als putative off-label-Indikationen auftraten (Tab. 3.2.2.2.6.4), insbesondere der Kode Z921 (Dauertherapie (gegenwärtig) mit Antikoagulanzien in der Eigenanamnese) mit 22% in der ILU-Gruppe und nur 2% in der OLU-Gruppe. Zwar existiert für den Begriff Dauertherapie keine eindeutige Legaldefinition (die ambulanten Kodierrichtlinien wurden 2011 ausgesetzt); im wörtlichen Sinne aber dürfte der Begriff eine Langzeittherapie eher bis hin zu einer der gesamten verbleibenden Lebensspanne geltenden Therapie implizieren. Die Behandlungsdauer im Anwendungsgebiet „Prophylaxe venöser Thromboembolien nach elektiven Hüft- oder Kniegelenksersatzoperationen“ ist zu individualieren, beläuft sich aber auf Wochen (Kniegelenk) bis wenige Monate (Hüftgelenk). Um dies zu kodieren, dürfte der Kode Z921 weniger geeignet sein.

Demgegenüber handelt es sich beim Anwendungsgebiet „Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern und einem oder mehreren Risikofaktoren“ um eine echte Dauertherapie grundsätzlich über die verbleibende Lebensspanne (wenn nicht das Vorhofflimmern durch Ablation behoben werden kann). Folglich kann die Häufigkeit des Kode Z921 (Dauertherapie (gegenwärtig) mit

Antikoagulanzien in der Eigenanamnese) mit 22% in der ILU-Gruppe gegenüber 2% in der OLU-Gruppe als Indikator gelten, daß bei jedenfalls einem Teil der ILU-Gruppe tatsächlich ein Off-Label-Use im Sinne einer der damals noch nicht zugelassenen Anwendungsgebiete, zum Beispiel „Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien ...“, vorlag. Dafür spricht auch, daß die „Prävalenz“ des Vorhofflimmerns in der ILU-Gruppe mit mindestens 17% (Tab. 3.2.2.2.3.2.1) deutlich die Prävalenz in der llgemeinbevölkerung (sogar bei 65-74 jährigen Männern nur 10,6%; Schnabel RB, Wilde S, Wild PS, Munzel T, lankenberg S: Atrial fibrillation: its prevalence and risk factor profile in the German general population. Dtsch Arztebl Int 2012; 109(16): 293–9. DOI: 10.3238/arztebl.2012.0293) übersteigt. Entsprechendes gilt für die „Prävalenz“ von Thrombosen in der ILU-Gruppe mit mindestens 11% (Tab. 3.2.2.2.3.2.1), die deutlich über den Raten zum Beispiel in den Zulassungsstudien für Rivaroxaban (RECORD 1 Hüfte: 1,1%; RECORD 2 Hüfte: 2%; RECORD 3 Knie: 9,6%) lag.

Tabelle 3.2.2.2.6.4: Verordnung von Rivaroxaban außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Die 10 Diagnosen mit den größten negativen (also in der ILU-Gruppe häufiger) Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) der Diagnosen (3,1-Faches der ILU-Gruppe, 1,7-Faches der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	Differenz Anteil in OLU-Gruppe minus ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an ILU total	ErsterWert von Anteil an OLU-Gruppe	ErsterWert von ICD_TITEL_2010/2011
E790	-8,24%	19,33%	11,09%	Hyperurikämie ohne Zeichen von entzündlicher Arthritis oder tophischer Gicht
E780	-8,65%	27,97%	19,32%	Reine Hypercholesterinämie
Z922	-8,69%	13,03%	4,34%	Dauertherapie (gegenwärtig) mit anderen Arzneimitteln in der Eigenanamnese
I1100	-9,15%	10,01%	0,87%	Hypertensive Herzkrankheit mit (kongestiver) Herzinsuffizienz: Ohne Angabe einer hypertensiven Krise
E785	-9,19%	22,70%	13,51%	Hyperlipidämie, nicht näher bezeichnet
E876	-10,70%	17,19%	6,49%	Hypokaliämie
E1190	-12,38%	27,39%	15,01%	Nicht primär insulinabhängiger Diabetes mellitus [Typ-2-Diabetes]: Ohne Komplikationen: Nicht als entgleist bezeichnet
I259	-14,97%	21,67%	6,70%	Chronische ischämische Herzkrankheit, nicht näher bezeichnet
I1000	-17,76%	59,66%	41,90%	Benigne essentielle Hypertonie: Ohne Angabe einer hypertensiven Krise
I1090	-18,21%	66,71%	48,51%	Essentielle Hypertonie, nicht näher bezeichnet: Ohne Angabe einer hypertensiven Krise
Z921	-19,91%	21,93%	2,03%	Dauertherapie (gegenwärtig) mit Antikoagulanzien in der Eigenanamnese

Legt man den Kode Z966 (Vorhandensein von orthopädischen Gelenkimplantaten) zugrunde und ignoriert, daß dieser Kode das einzige im Beobachtungszeitraum 2010 und 2011 zugelassene

Anwendungsgebiet „Prophylaxe venöser Thromboembolien nach elektiven Hüft- oder Kniegelenksersatzoperationen“ nur indirekt reflektiert, dann wären mindestens 53% der ILU-Gruppe konform mit dieser Indikation behandelt worden und mindestens 60% der OLU-Gruppe. Akzeptiert man die Hypothese, daß außerdem die Kodes aus dem Bereich der Arthrosen den apparenten Off-Label-Use „vollständig“ (198%) als In-Label-Use im Sinne des Anwendungsbeites „Prophylaxe venöser Thromboembolien nach elektiven Hüft- oder Kniegelenksersatzoperationen“ erklären, und folgt man der Hypothese, daß sich die den Kodierungen der ILU- und OLU-Gruppe zugrunde liegenden Kodiergewohnheiten ähneln, dann wären etwa 80% (160%/198%) der ILU-Gruppe In-Label-Use im Sinne des Anwendungsbietes „Prophylaxe venöser Thromboembolien nach elektiven Hüft- oder Kniegelenksersatzoperationen“. Damit wären etwa 95% der Patienten konform mit dem zugelassenen Anwendungsgebiet behandelt worden, die übrigen 5% jeweils etwa hälftig aber off-label in den im Beobachtungszeitraum noch nicht zugelassenen Anwendungsgebieten „Prophylaxe von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern und einem oder mehreren Risikofaktoren“ bzw. „Behandlung von tiefen Venenthrombosen (TVT) und Lungenembolien (LE) sowie Prophylaxe von rezidivierenden TVT und LE bei Erwachsenen“.

Seltene Krankheiten als Motiv für einen Off-Label-Use wurden nicht entdeckt.

3.2.2.3 Bewertung:

Die Operationalisierbarkeit des In-Label-Use hat sich nicht als ausreichend bestätigt, sondern mangelhaft, indem das einzige im Beobachtungszeitraum 2010 und 2011 zugelassene Anwendungsgebiet „Prophylaxe venöser Thromboembolien nach elektiven Hüft- oder Kniegelenksersatzoperationen“ mangels Nutzbarkeit der OPS-Kodes und infolge mangelnder Antizipierbarkeit der jedenfalls nur indirekt mit dem Anwendunsgebiet zusammenhängenden verfügbaren ICD-Kodes nicht a priori operationalisiert werden konnte.

Nach Rekonstrukionen ist es möglich, daß der apparente Off-Label-Use (OLU-Gruppe) vollständig und der apparente In-Label-Use (ILU-Gruppe) überwiegend dem Anwendungsgebiet „Prophylaxe venöser Thromboembolien nach elektiven Hüft- oder Kniegelenksersatzoperationen“ galt im Sinne eines In-Label-Use. Eine nicht quantifizierbarer Anteil –etwa 5%, möglicherweise auch mehr - der Verordnungen galt aber den Anwendungsgebieten, die im Beobachtungszeitraum noch nicht zugelassen waren. Jedenfalls kann kein Zweifel bestehen, daß solcher Off-Label-Use – welchen Ausmaßes auch immer - stattgefunden hat.

Das weibliche Geschlecht hatte einen Anteil von etwa 60%. Eine abschließende Erklärung hierfür kann nicht gegeben werden; dieser Befund wäre aber mit der bekannten Geschlechtswendigkeit von Kox- und Gonarthrose und der Gelenkersatzoperationen vereinbar.

Das Mindestalter wurde bei 2%o bis 3%o unterschritten, soweit die Datenschutzregel eine Abschätzung erlaubte.

3.2.2.3.2.1 OLU-Relevanz aus Perspektive seltener Krankheiten

Es wurde kein für eine seltene Krankheit interessanter Off-Label-Use von Rivaroxaban identifiziert.

3.2.2.3.2 OLU-Relevanz aus quantitativer Perspektive

Auch wenn die Auswertung der Verordnungsdaten zu Rivaroxaban mit erheblichen methodischen Herausforderungen konfrontierte, die sich aus Grenzen der Operationalisierbarkeit

mittels ICD-Kodes ergaben, so ist sicher, daß Rivaroxaban in 2 Anwendungsgebieten verordnet wurde, die im Beobachtungszeitraum noch nicht zugelassen waren, wobei das Ausmaß sich auf mindestens 5% belaufen konnte.

Anlage
3.3 Antineoplastika - Zytostatika

3.3.1 Anagrelid (L01XX35)

3.3.1.1 Anwendungsgebiete (2004/2014/2015):

Xagrid ist zur Verringerung der erhöhten Thrombozytenzahl bei Risikopatienten mit essenzieller Thrombozythämie (ET) vorgesehen, die ihre derzeitige Therapie nicht vertragen oder deren erhöhte Thrombozytenzahl durch ihre derzeitige Therapie nicht auf ein akzeptables Maß gesenkt werden kann.

Risikopatient:

Ein Risikopatient mit essenzieller Thrombozythämie ist ein Patient, der eines oder mehrere der folgenden Merkmale aufweist:

- 60 Jahre alt oder
- Thrombozytenzahl > 1000 × 10 9 /l oder
- thrombohämorrhagische Ereignisse in der Anamnese.

Die optimale Behandlungsdauer ist nicht festgeschrieben.

Als Mindestalter wurden 4 Jahre angenommen („Für Kinder und Jugendliche liegen nur sehr begrenzte Erfahrungswerte vor; bei der Anwendung von Anagrelid in dieser Patientengruppe ist daher Vorsicht geboten.“).

Operationalisierung der Anwendungsgebiete:

- D47.3 Essentielle (hämorrhagische) Thrombozythämie

Kritik der Operationalisierung

Die Operationalisierung wurde nur als gut bewertet, weil die Krankheitsstadien und Nebenbedingungen nicht gewürdigt werden konnten.

3.3.1.2. Ergebnisse:

3.3.1.2.1 Übersicht: Verordnungen nach Altersgruppen

Mit Anagrelid wurden n=4.677 (OLU+ILU) bzw. n=4.118 (ILU+IOLU) Patienten behandelt (Tab. 3.3.1.2.1.1). Bei 99,98% der Patienten standen der Auswertung ambulant und ggf. anläßlich eines stationären Aufenthaltes im Beobachtungszeitraum kodierte Diagnosen, bei dem Rest ausschließlich anläßlich eines stationären Aufenthaltes kodierte Diagnosen zur Verfügung. Patienten mit IOLU machten 55% der OLU-Patienten aus. In erster Betrachtung gemäß Operationalisierung betrug ILU 74%, OLU 26% und IOLU 17%.

Tabelle 3.3.1.2.1.1: Verordnung von Anagrelid im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU)

	CNT_D_PSID **_IOLU**	CNT_D_PSID **_ILU**	CNT_D_PSID **_OLU**	Anteil IOLU an OLU	Anteil ambulant
	681	3437	1240	54,92%	
total	4118		4677		
total	16,5%	73,5%	26,5%		
ambulant	750	3330	1346	55,72%	
	4080		4676		
	18,4%	71,2%	28,8%		99,98%

Die Altersverteilungen der drei Gruppen (ILU, OLU, IOLU) waren vergleichbar mit Gipfeln in der 8. Dekade (Tab. 3.3.1.2.1.2, Abb. 3.3.1.2.2.1), soweit die Datenschutzregelung eine Einschätzung erlaubte.

Tabelle 3.3.1.2.1.2: Verordnung von Anagrelid im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	CNT_D_PSID **_IOLU**	CNT_D_PSID **_ILU**	CNT_D_PSID **_OLU**
< 1			
1 < 14		30	
14 < 18		30	
18 < 30	30	67	30
30 < 40	30	158	36
40 < 50	51	477	113
50 < 60	96	601	173
60 < 70	151	699	270
70 < 80	238	1007	414
80 < 90	117	397	208
90 < 100	30	30	30
>= 100			
subtotal min	656	3409	1216
subtotal max	743	3496	1274
total min	4065		4625
total max	4239		4770
total min	16,1%	73,7%	26,3%
total max	17,5%	73,3%	26,7%

3.3.1.2.2 Übersicht: Verordnungen nach Geschlecht und Altersgruppen

Bei einem Anteil von etwa 64% (Datenschutzregelung) des weiblichen Geschlechtes („1“) war die Quote des OLU bezüglich des Anwendungsgebietes bei beiden Geschlechtern vergleichbar (Tab. 3.3.1.2.2.1, Abb. 3.3.1.2.2.1), soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung erlaubte.

Tabelle 3.3.1.2.2.1: Verordnung von Anagrelid im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht (1=w, 2=m)

AGEGROUP	SEX	CNT_D_PSID_**IOLU**	CNT_D_PSID_**ILU**	CNT_D_PSID_**OLU**	SEX	CNT_D_PSID_**IOLU**	CNT_D_PSID_**ILU**	CNT_D_PSID_**OLU**
< 1	1				2	0	0	0
1 < 14	1		30		2	0	30	0
14 < 18	1		30		2	0	30	0
18 < 30	1	30	44	30	2	30	30	30
30 < 40	1	30	109	30	2	30	49	30
40 < 50	1	30	311	69	2	30	166	44
50 < 60	1	61	403	117	2	35	198	56
60 < 70	1	104	430	172	2	47	269	98
70 < 80	1	136	652	241	2	102	355	173
80 < 90	1	82	287	137	2	35	110	71
90 < 100	1	30	30	30	2	30	30	30
>= 100	1				2	0	0	0
subtotal min		387	2239	739		223	1151	445
subtotal max		503	2326	826		339	1267	532
total min		2626		2978		1374		1596
total max		2829		3152		1606		1799
total min		14,7%	75,2%	24,8%		16,2%	72,1%	27,9%
total max		17,8%	73,8%	26,2%		21,1%	70,4%	29,6%
total min								4574
total max								4951
total min				65,1%				34,9%
total max				63,7%				36,3%

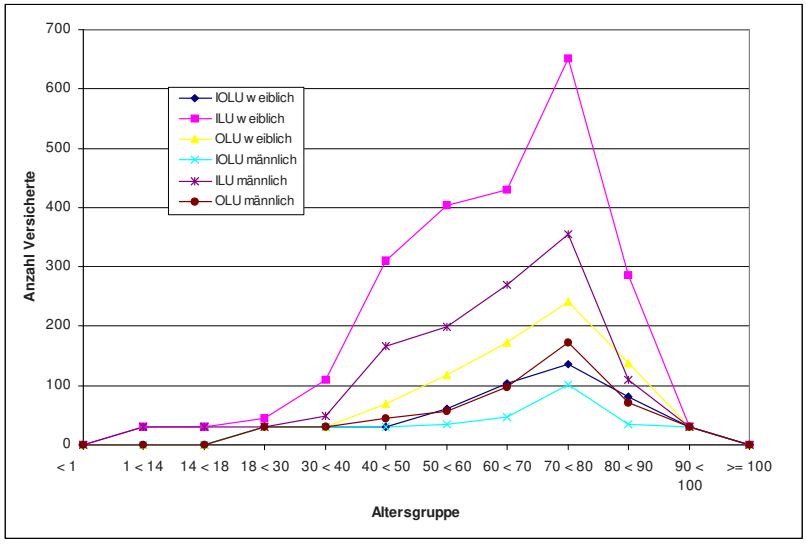


Abbildung 3.3.1.2.2.1: Verordnung von Anagrelid im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht

3.3.1.2.3 Analyse der Diagnosen in der In-Label-Gruppe

In der ILU-Gruppe fanden sich 3.437 Nennungen von 1 Kode gemäß Operationalisierung, also der Größe der ILU-Gruppe entsprechend (Tab. 3.3.1.2.3.1).

Tabelle 3.3.1.2.3.1: Verordnung von Anagrelid im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU): Versicherte mit Nennung der Indikationen

ICD_ CODE	ICD_TITEL_2010/2011	CNT_DISTI NCT_PSID	Anteil an Nennungen	Anteil an ILU total
D473	Essentielle (hämorrhagische) Thrombozythämie	3437	100,0%	100,00%
			3437	
			ILU total	3437

3.3.1.2.4 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen

Als Mindestalter wurden 4 Jahre angenommen. Diese Altersgrenze konnte infolge der aus Effizienzgründen standardisierten Datenbankabfrage nicht gewürdigt werden. Gemäß Tabellen 3.3.1.2.2.1 und 3.3.1.2.4.1 waren, soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung zulässt, 0,2%o bis 6%o der Patienten jünger als 14 Jahre entsprechend 2 bis 60 Patienten.

Tabelle 3.3.1.2.4.1: Verordnung von Anagrelid im Alter von <18 Jahren (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	ILU+OLU
< 1 min	0,00000%	0,00000%	0,00000%	0,000%
1 < 14 min	0,00000%	0,02162%	0,00000%	0,022%
14 < 18 min	0,00000%	0,02162%	0,00000%	0,022%
< 1 max	0,00000%	0,00000%	0,00000%	0,000%
1 < 14 max	0,00000%	0,62893%	0,00000%	0,629%
14 < 18 max	0,00000%	0,62893%	0,00000%	0,629%

3.3.1.2.5 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen nach Geschlecht

Als Mindestalter wurden 4 Jahre angenommen. Diese Altersgrenze konnte infolge der aus Effizienzgründen standardisierten Datenbankabfrage nicht gewürdigt werden. Gemäß Tab. 3.3.1.2.2.1 und Tab. 3.3.1.2.5.1 wurde das Alter von 14 Jahren bei beiden Geschlechtern gleichermaßen unterschritten, soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung erlaubte.

Tabelle 3.3.1.2.5.1: Verordnung von Anagrelid bei Kindern und Jugendlichen als Anteil aller Verordnungen gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU), differenziert nach Geschlecht (max/min gemäß Datenschutzregelung; 1=w, 2=m).

AGEGROUP	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**
< 1 min	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%
1 < 14 min	1	0,000%	0,034%	0,000%	2	0,000%	0,063%	0,000%
14 < 18 min	1	0,000%	0,034%	0,000%	2	0,000%	0,063%	0,000%
< 1 max	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%
1 < 14 max	1	0,000%	0,952%	0,000%	2	0,000%	1,668%	0,000%
14 < 18 max	1	0,000%	0,952%	0,000%	2	0,000%	1,668%	0,000%

3.3.1.2.6 Analyse der Diagnosen in der Off-Label-Gruppe

In der OLU-Gruppe waren 192 Diagnosen mit 17.749 Nennungen zu sichten. An Rang 1 fand sich Kode D471 (Chronische myeloproliferative Krankheit) mit 70,2% der OLU-Gruppe, an Rang 3 Kode D45 (Polycythaemia vera) mit 39,5% der OLU-Gruppe. Der Kode D752 (Essentielle Thrombozytose) stand nur bis 2010 zur Verfügung mit D473 (Essentielle (hämorrhagische) Thrombozythämie) als Exklusivum; seine Streichung dürfte mangelnder Abgrenzbarkeit der beiden Krankheitsentitäten zuzuschreiben sein. Folgt man dieser Argumentation, dann stellt Kode D752 in-label-use dar (in der ILU-Gruppe wurde er immerhin bei 26% kodiert), womit sich der Off-Label-Use auf 22,6% reduziert. Disjunkte Kodes zu Myelodysplastischen Syndromen, Chronisch myeloproliferativen Krankheiten, Familiären Erythrozytosen und Sekundären Polyglobulien [Polyzythämie] konnten mindestens 100% der OLU-Gruppe erklären (Tab. 3.3.1.2.6.1). Für alle diese Neubildungen wird Anagrelid in der Literatur diskutiert (auch zur Minderung des Thromboserisikos bei Polyglobulie).

Tabelle 3.3.1.2.6.1: Verordnung von Anagrelid außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): die quantifizierten Diagnosen aus ICD-Kapitel C und (Auswahl) D

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
C449	Bösartige Neubildung der Haut, nicht näher bezeichnet	93	3,1%	7,5%
C509	Bösartige Neubildung: Brustdrüse, nicht näher bezeichnet	35	1,2%	2,8%
C61	Bösartige Neubildung der Prostata	44	1,5%	3,5%
C9210	Chronische myeloische Leukämie: Ohne Angabe einer kompletten Remission	38	1,3%	3,1%
C9460	Myelodysplastische und myeloproliferative Krankheit, nicht klassifizierbar Ohne Angabe einer kompletten Remission	31	1,0%	2,5%
C9590	Leukämie, nicht näher bezeichnet: Ohne Angabe einer kompletten Remission	37	1,2%	3,0%
D229	Melanozytennävus, nicht näher bezeichnet	108	3,6%	8,7%
D259	Leiomyom des Uterus, nicht näher bezeichnet	31	1,0%	2,5%
D45	Polycythaemia vera	490	16,5%	39,5%
D469	Myelodysplastisches Syndrom, nicht näher bezeichnet	179	6,0%	14,4%
D471	Chronische myeloproliferative Krankheit	870	29,3%	70,2%
D474	Osteomyelofibrose	42	1,4%	3,4%
D750	Familiäre Erythrozytose	31	1,0%	2,5%
D751	Sekundäre Polyglobulie [Polyzythämie]	159	5,4%	12,8%
D752	Essentielle Thrombozytose	183	6,2%	14,8%
D758	Sonstige näher bezeichnete Krankheiten des Blutes und der blutbildenden Organe	159	5,4%	12,8%
D759	Krankheit des Blutes und der blutbildenden Organe, nicht näher bezeichnet	441	14,8%	35,6%
			2971	1240

Beim Vergleich der Häufigkeiten (Anteil an der Gruppe) der Nennungen aller ICD-Kodes der OLU-Gruppe mit den Häufigkeiten derselben Kodes der ILU-Gruppe wurde 1 Kode der OLU-Gruppe in der ILU-Gruppe nicht angetroffen. Dieser betraf die Familiäre Erythrozytose. Die angetroffenen Kodes bedeuten, daß in der ILU-Gruppe diese Diagnosen als Komorbiditäten oder Diagnosewechsel im Beobachtungszeitraum vertreten waren, die in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use hätten motiviert haben können, sofern es sich nicht um scheinbaren Off-Label-Use infolge unvollständiger Kodierung handelte. 47 Kodes (einschließlich der in der ILU-Gruppe nicht angetroffenen) waren in der OLU-Gruppe häufiger als in der ILU-Gruppe, 145 Kodes in der ILU-Gruppe (Abb. 3.3.1.6.1). Formallogisch kann nicht davon ausgegangen werden, nur die in der OLU-Gruppe häufigeren Diagnosen kämen als Motiv für einen Off-Label-Use in Frage, denn z.B. eine Komorbidität in der ILU-Gruppe kann sehr wohl in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use initiiert haben. Ist ein Kode aber in der OLU-Gruppe häufiger vertreten, so darf dies als einen beabsichtigten Off-Label-Use stützend interpretiert werden. Insbesondere Polycythaemia vera, Chronische myeloproliferative Krankheit und Sekundäre Polyglobulie [Polyzythämie] wurden in der OLU-Gruppe häufiger als in der ILU-Gruppe genannt (Tab. 3.3.1.2.6.2).

Tabelle 3.3.1.2.6.2: Verordnung von Anagrelid außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Vergleich mit den Häufigkeiten in der ILU-Gruppe (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe): Die Diagnosen aus ICD-Kapitel C und (Auswahl) D

ICD_CODE	Differenz Anteil in OLU-Gruppe minus ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an ILU total	ErsterWert von Anteil an OLU-Gruppe	ErsterWert von ICD_TITEL_2010/2011
D45	30,85%	8,67%	39,52%	Polycythaemia vera
D471	12,23%	57,93%	70,16%	Chronische myeloproliferative Krankheit
D751	9,74%	3,08%	12,82%	Sekundäre Polyglobulie [Polyzythämie]
D469	5,53%	8,90%	14,44%	Myelodysplastisches Syndrom, nicht näher bezeichnet
D758	4,21%	8,61%	12,82%	Sonstige näher bezeichnete Krankheiten des Blutes und der blutbildenden Organe
D750	2,50%	0,00%	2,50%	Familiäre Erythrozytose
C449	1,10%	6,40%	7,50%	Bösartige Neubildung der Haut, nicht näher bezeichnet
C61	0,90%	2,65%	3,55%	Bösartige Neubildung der Prostata
D474	0,71%	2,68%	3,39%	Osteomyelofibrose
C9210	0,18%	2,88%	3,06%	Chronische myeloische Leukämie: Ohne Angabe einer kompletten Remission
C9590	-0,01%	3,00%	2,98%	Leukämie, nicht näher bezeichnet: Ohne Angabe einer kompletten Remission
C9460	-0,35%	2,85%	2,50%	Myelodysplastische und myeloproliferative Krankheit, nicht klassifizierbar Ohne Angabe einer kompletten Remission
C509	-0,41%	3,23%	2,82%	Bösartige Neubildung: Brustdrüse, nicht näher bezeichnet
D759	-4,73%	40,30%	35,56%	Krankheit des Blutes und der blutbildenden Organe, nicht näher bezeichnet
D752	-11,28%	26,04%	14,76%	Essentielle Thrombozytose

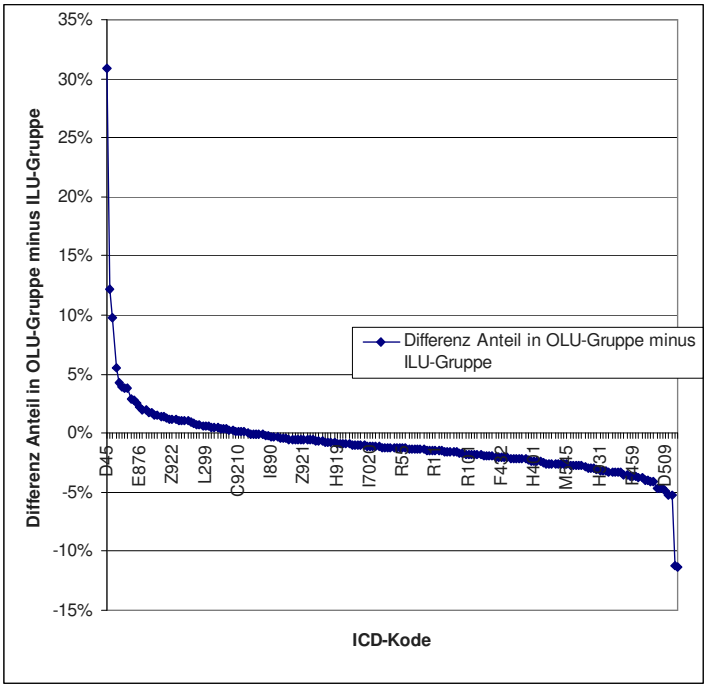


Abbildung 3.3.1.2.6.1: Verordnung von Anagrelid außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) der Diagnosen

3.3.1.3 Bewertung:

Der Off-Label-Use von Anagrelid belief sich nach Rekonstruktion auf 22,6%. Als Kandidaten, die den Off-Label-Use motiviert haben könnten, wurden Polycythaemia vera, Chronische myeloproliferative Krankheiten und Sekundäre Polyglobulie [Polyzythämie] identifiziert. In der Literatur werden diese Indikationen für Anagrelid diskutiert.

Das weibliche Geschlecht hatte einen Anteil von etwa 65% (Datenschutzregelung), was mit der Geschlechtswendigkeit der zugelassenen Indikation essentielle Thrombozythämie vereinbar wäre.

Das Mindestalter von 4 Jahren konnte nicht gewürdigt werden, 0,2%o bis 6%o der Patienten waren jünger als 14 Jahre entsprechend 2 bis 60 Patienten, soweit die Datenschutzregelung eine Aussage erlaubte.

3.3.1.3.1 OLU-Relevanz aus Perspektive seltener Krankheiten

Als seltene Krankheiten, die einen Off-Label-Use von Anagrelid motiviert haben konnten, wurden Polycythaemia vera, Chronische myeloproliferative Krankheiten und Sekundäre Polyglobulie [Polyzythämie] identifiziert; für die Anagrelid in der Literatur diskutiert wird.

3.3.1.3.2 OLU-Relevanz aus quantitativer Perspektive

Der Off-Label-Use von Anagrelid belief sich nach Rekonstruktion auf 22,6%.

3.3.2 Azacitidin (L01BC07)

3.3.2.1 Anwendungsgebiete (2008/2013/2016):

Vidaza ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten, die für eine Transplantation hämatopoetischer Stammzellen (HSZT) nicht geeignet sind und eines der folgenden Krankheitsbilder aufweisen:

- myelodysplastische Syndrome (MDS) mit intermediärem Risiko 2 oder hohem Risiko nach International Prognostic Scoring System (IPSS),
- chronische myelomonozytäre Leukämie (CMML) mit 10 – 29 % Knochenmarkblasten ohne myeloproliferative Störung,
- akute myeloische Leukämie (AML) mit 20 – 30 % Blasten und Mehrlinien-Dysplasie gemäß Klassifikation der World Health Organisation (WHO),
- AML mit > 30 % Knochenmarkblasten gemäß WHO-Klassifikation.

Die optimale Behandlungsdauer ist nicht exakt festgeschrieben („Es wird empfohlen, dass die Patienten mindestens 6 Behandlungszyklen erhalten. Die Behandlung sollte so lange fortgesetzt werden, wie der Patient davon profitiert, oder bis eine Progression der Erkrankung eintritt.“).

Als Mindestalter wurden 18 Jahre angenommen („Die Sicherheit und Wirksamkeit von Vidaza bei Kindern im Alter von 0 bis 17 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.“).

Operationalisierung der Anwendungsgebiete:

- D46.- Myelodysplastische Syndrome
- D47.1 Chronische myeloproliferative Krankheit
- C92.0- Myeloische Leukämie

Kritik der Operationalisierung

Die Operationalisierung wurde nur als befriedigend bewertet, weil die Tumorstadien und weiteren Nebenbedingungen nicht gewürdigt werden konnten. Die Operationalisierung erwies sich retrospektiv als unvollständig, indem der Kodebereich C92.1- (Chronische myeloische Leukämie [CML], BCR/ABL-positiv) nicht einbezogen worden war.

3.3.2.2. Ergebnisse:

3.3.2.2.1 Übersicht: Verordnungen nach Altersgruppen

Mit Azacitidin wurden n=2.296 (OLU+ILU) bzw. n=2.283 (ILU+IOLU) Patienten behandelt (Tab. 3.3.2.2.1.1). Bei 99,96% der Patienten standen der Auswertung ambulant und ggf. anläßlich eines stationären Aufenthaltes im Beobachtungszeitraum kodierte Diagnosen, bei dem Rest ausschließlich anläßlich eines stationären Aufenthaltes kodierte Diagnosen zur Verfügung. Patienten mit IOLU machten etwa 88% der OLU-Patienten aus, weshalb auf gesonderte Sichtung der Diagnosen in der IOLU-Gruppe verzichtet wurde. In erster Betrachtung gemäß Operationalisierung betrug ILU 95%, OLU 5% und IOLU 4%.

Tabelle 3.3.2.2.1.1: Verordnung von Azacitidin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU)

	CNT_D_PSID **_IOLU**	CNT_D_PSID **_ILU**	CNT_D_PSID **_OLU**	Anteil IOLU an OLU	Anteil ambulant
	94	2189	107	87,85%	
total	2283		2296		
total	4,1%	95,3%	4,7%		
ambulant	132	2145	150	88,00%	
	2277		2295		
	5,8%	93,5%	6,5%		99,96%

Die drei Gruppen (ILU, OLU, IOLU) wiesen – soweit die Datenschutzregelung dies ermessen lässt – ähnliche Altersverteilungen mit einem Gipfel 8. Dekade auf (Tab. 3.3.2.2.1.2, Abb. 3.3.2.2.2.1).

Tabelle 3.3.2.2.1.2: Verordnung von Azacitidin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	CNT_D_PSID **_IOLU**	CNT_D_PSID **_ILU**	CNT_D_PSID **_OLU**
< 1			
1 < 14	30	30	30
14 < 18		30	
18 < 30	30	30	30
30 < 40		30	
40 < 50	30	41	30
50 < 60	30	126	30
60 < 70	30	453	30
70 < 80	52	1122	56
80 < 90	30	407	30
90 < 100	30	30	30
>= 100			
subtotal min	59	2154	63
subtotal max	262	2299	266
total min	2213		2217
total max	2561		2565
total min	2,7%	97,2%	2,8%
total max	10,2%	89,6%	10,4%

3.3.2.2.2 Übersicht: Verordnungen nach Geschlecht und Altersgruppen

Bei einem Anteil von etwa 39% des weiblichen Geschlechtes („1“) lag die Quote des OLU bei beiden Geschlechtern in vergleichbarer Höhe(Tab. 3.3.2.2.2.1, Abb. 3.3.2.2.2.1), soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung erlaubte.

Tabelle 3.3.2.2.2.1: Verordnung von Azacitidin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht (1=w, 2=m)

AGEGROUP	SEX	CNT_D_PSID_**IOLU**	CNT_D_PSID_**ILU**	CNT_D_PSID_**OLU**	SEX	CNT_D_PSID_**IOLU**	CNT_D_PSID_**ILU**	CNT_D_PSID_**OLU**
< 1	1				2	0	0	0
1 < 14	1				2	30	30	30
14 < 18	1		30		2	0	0	0
18 < 30	1	30	30	30	2	30	30	30
30 < 40	1		30		2	0	30	0
40 < 50	1	30	30	30	2	30	30	30
50 < 60	1		49		2	30	77	30
60 < 70	1	30	173	30	2	30	280	30
70 < 80	1	30	416	30	2	30	706	34
80 < 90	1	30	169	30	2	30	238	30
90 < 100	1		30		2	30	30	30
>= 100	1				2	0	0	0
subtotal min		5	812	5		8	1306	41
subtotal max		150	957	150		240	1451	244
total min		817		817		1314		1347
total max		1107		1107		1691		1695
total min		0,6%	99,4%	0,6%		0,6%	97,0%	3,0%
total max		13,6%	86,4%	13,6%		14,2%	85,6%	14,4%
total min								2164
total max								2802
total min				37,8%				62,2%
total max				39,5%				60,5%

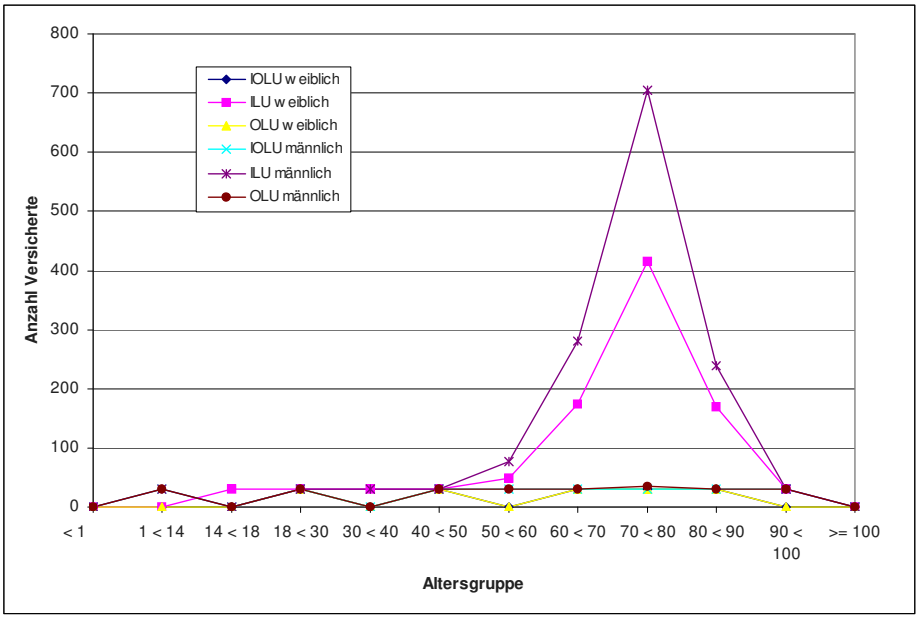


Abbildung 3.3.2.2.2.1: Verordnung von Azacitidin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht

3.3.2.2.3 Analyse der Diagnosen in der In-Label-Gruppe

In der ILU-Gruppe fanden sich 4.753 Nennungen von 13 Kodes gemäß Operationalisierung, also etwa dem Doppelten der Größe der ILU-Gruppe entsprechend (Tab. 3.3.2.2.3.1). Ursachen können nur Mehrfachkodierungen sein, also Komorbiditäten und oder infolge zwischen Ärzten und über die Quartale variierender Kodiergewohnheiten wechselnde Kodes, auch unterschiedliche Kodes zum selben Sachverhalt. Dennoch ist sicher, daß jedem Versicherten der ILU-Gruppe mindestens einmal einer dieser In-Label-Kodes zugeordnet wurde.

Tabelle 3.3.2.2.3.1: Verordnung von Azacitidin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU): Versicherte mit Nennung der Indikationen

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen	Anteil an ILU total
C920	Akute myeloische Leukämie	206	4,3%	9,41%
C9200	Akute myeloische Leukämie: Ohne Angabe einer kompletten Remission	1044	22,0%	47,69%
C9201	Akute myeloische Leukämie: In kompletter Remission	85	1,8%	3,88%
D460	Refraktäre Anämie ohne Ringsideroblasten, so bezeichnet	103	2,2%	4,71%
D461	Refraktäre Anämie mit Ringsideroblasten	82	1,7%	3,75%
D462	Refraktäre Anämie mit Blastenüberschuss	545	11,5%	24,90%
D463	Refraktäre Anämie mit Blastenüberschuss in Transformation	67	1,4%	3,06%
D464	Refraktäre Anämie, nicht näher bezeichnet	109	2,3%	4,98%
D465	Refraktäre Anämie mit Mehrlinien-Dysplasie	52	1,1%	2,38%
D466	Myelodysplastisches Syndrom mit isolierter del(5q)-Chromosomenanomalie	30	0,6%	1,37%
D467	Sonstige myelodysplastische Syndrome	613	12,9%	28,00%
D469	Myelodysplastisches Syndrom, nicht näher bezeichnet	1675	35,2%	76,52%
D471	Chronische myeloproliferative Krankheit	142	3,0%	6,49%
			4753	
			ILU total	2189

3.3.2.2.4 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen

Als Mindestalter wurden 18 Jahre angenommen. Gemäß Tabellen 3.3.2.2.2.1 und 3.3.2.2.4.1 waren, soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung zulässt, zwischen 0,1% bis 3,5% der Patienten (entsprechend 3 bis 90 Patienten) jünger als 18 Jahre.

Tabelle 3.3.2.2.4.1: Verordnung von Azacitidin im Alter von <18 Jahren (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	ILU+OLU
< 1 min	0,00000%	0,00000%	0,00000%	0,000%
1 < 14 min	0,04519%	0,04511%	0,04511%	0,090%
14 < 18 min	0,00000%	0,04511%	0,00000%	0,045%
< 1 max	0,00000%	0,00000%	0,00000%	0,000%

1 < 14 max	1,17142%	1,16959%	1,16959%	2,339%
14 < 18 max	0,00000%	1,16959%	0,00000%	1,170%
AGEGROUP	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	ILU+OLU
0 < 18 min	0,04519%	0,09021%	0,04511%	0,135%
0 < 18 max	1,17142%	2,33918%	1,16959%	3,509%

3.3.2.2.5 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen nach Geschlecht

Als Mindestalter wurden 18 Jahre angenommen. Gemäß Tab. 3.3.2.2.2.1 und Tab. 3.3.2.2.5.1 galt bei Kindern und Jugendlichen der Off-Label-Use bezüglich der Anwendungsgebiete nur dem männlichen Geschlecht, soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung erlaubt.

Tabelle 3.3.2.2.5.1: Verordnung von Azacitidin bei Kindern und Jugendlichen als Anteil aller Verordnungen gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU), differenziert nach Geschlecht (max/min gemäß Datenschutzregelung; 1=w, 2=m).

AGEGROUP	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**
< 1 min	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%
1 < 14 min	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,076%	0,074%	0,074%
14 < 18 min	1	0,000%	0,122%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%
< 1 max	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%
1 < 14 max	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	1,774%	1,770%	1,770%
14 < 18 max	1	0,000%	2,710%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%
AGEGROUP	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**
0 < 18 min	1	0,000%	0,122%	0,000%	2	0,076%	0,074%	0,074%
0 < 18 max	1	0,000%	2,710%	0,000%	2	1,774%	1,770%	1,770%

Analysen der zugrunde liegenden Indikationen waren angesichts der geringen Anzahl Patienten in Verbindung mit der Datenschutzregelung unmöglich.

3.3.2.2.6 Analyse der Diagnosen in der Off-Label-Gruppe

In der OLU-Gruppe war 1 Diagnose (Essentielle Hypertonie, nicht näher bezeichnet: Ohne Angabe einer hypertensiven Krise) mit 68 Nennungen bei einer Gruppengröße von 107 zu sichten (Tab. 3.3.2.2.6.1). Damit fanden sich infolge der Datenschutzregelung keine Kodes, die den Off-Label-Use hätten erklären können.

Tabelle 3.3.2.2.6.1: Verordnung von Azacitidin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): ausgewählte Diagnosen aus ICD-Kapitel C (64% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
I1090	Essentielle Hypertonie, nicht näher bezeichnet: Ohne Angabe einer hypertensiven Krise	68	100,0%	63,6%
Gesamt Ergebnis		68	68	107

Ein Vergleich der Häufigkeiten (Anteil an der Gruppe) der Nennungen aller ICD-Kodes der OLU-Gruppe mit den Häufigkeiten derselben Kodes der ILU-Gruppe erübrigte sich.

Infolge der Datenschutzregelungen waren eine Reihe von Nennungen aus ICD-Kapitel C (Tab. 3.3.2.2.6.2) nicht quantifizierbar; diese Kodes galten im wesentlichen seltenen hämato-onkologischen Krankheiten. Der C921- (Chronische myeloische Leukämie) entsprach einem in-label-use, der in der Operationalisierung nicht berücksichtigt worden war.

Tabelle 3.3.2.2.6.2: Verordnung von Azacitidin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): infolge der Datenschutzregelung nicht quantifizierbare Nennungen aus ICD-Kapitel C

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011
C833	Non-Hodgkin-Lymphom: Großzellig (diffus)
C859	Non-Hodgkin-Lymphom, Typ nicht näher bezeichnet
C9000	Plasmozytom [Multiples Myelom]: Ohne Angabe einer kompletten Remission
C911	Chronische lymphatische Leukämie
C921	Chronische myeloische Leukämie
C9210	Chronische myeloische Leukämie: Ohne Angabe einer kompletten Remission
C9270	Sonstige myeloische Leukämie: Ohne Angabe einer kompletten Remission
C931	Chronische Monozytenleukämie
C9310	Chronische Monozytenleukämie: Ohne Angabe einer kompletten Remission
C9330	Juvenile myelomonozytäre Leukämie: Ohne Angabe einer kompletten Remission
C951	Chronische Leukämie nicht näher bezeichneten Zelltyps
C9510	Chronische Leukämie nicht näher bezeichneten Zelltyps: Ohne Angabe einer kompletten Remission
C9590	Leukämie, nicht näher bezeichnet: Ohne Angabe einer kompletten Remission
C97	Bösartige Neubildungen als Primärtumoren an mehreren Lokalisationen

3.3.2.3 Bewertung:

Ohne Rekonstruktionen belief sich der Off-Label-Use von Azacitidin auf bis zu 4,7%. Die Operationalisierung erwies sich retrospektiv als unvollständig, indem der Kodebereich C92.1- (Chronische myeloische Leukämie [CML], BCR/ABL-positiv) nicht einbezogen worden war. Infolge der Datenschutzregelung waren quantifizierende Rekonstruktionen unmöglich. Es dürfte aber auszuschließen sein, daß Azacitidin vollständig konform mit den zugelassenen Anwendungsgebieten eingesetzt wurde, denn anderenfalls wären die weiteren Nennungen von Non-Hodgkin-Lymphomen kodiertechnisch nicht nachvollziehbar.

Das weibliche Geschlecht hatte einen Anteil von etwa 39%, was mit epidemiologischen Daten mit einem leichten Überwiegen des männlichen Geschlechtes bei den eingezogenen Malignomen vereinbar sein kann.

Das Mindestalter von 18 Jahren wurde bei immerhin 0,1% bis 3,5% unterschritten (gemäß Datenschutzregelung bei 3 bis 90 Patienten) unterschritten, wobei sich die zugrundeliegenden Indikationen infolge der Datenschutzregelung nicht identifizieren ließen.

3.3.2.3.1 OLU-Relevanz aus Perspektive seltener Krankheiten

Seltene Krankheiten – jenseits der von den zugelassenen Anwendungsgebieten bereits erfassten - als Motiv für einen Off-Label-Use von Azacitidin wurden zwar identifiziert, ließen sich aber infolge der Datenschutzregelung nicht quantifizieren.

3.3.2.3.2 OLU-Relevanz aus quantitativer Perspektive

Azacitidin wurde möglicherweise vollständig konform mit den zugelassenen Anwendungsgebieten eingesetzt, wobei ein Off-Label-Use bis zu etwa 4% nicht auszuschließen war.

3.3.3 Bendamustin (L01AA09)

3.3.3.1 Anwendungsgebiete (1993/2015):

- Primärtherapie bei chronischer lymphatischer Leukämie (Binet-Stadium B oder C) bei Patienten, bei denen eine Fludarabin-Kombinations-Chemotherapie ungeeignet ist.
- Monotherapie bei indolenten Non-Hodgkin-Lymphomen bei Patienten mit Progression während oder innerhalb von 6 Monaten nach Behandlung mit Rituximab oder mit einer Rituximab-haltigen Therapie.
- Primärtherapie bei multiplem Myelom (Stadium II nach Durie-Salmon mit Progression oder Stadium III) in Kombination mit Prednison, bei Patienten, die älter als 65 Jahre und nicht für eine autologe Stammzellen-Transplantation (HDT/ASCT) geeignet sind und die bereits bei Diagnosestellung eine klinische Neuropathie aufweisen, wodurch eine Behandlung mit Thalidomid oder Bortezomib ausgeschlossen ist.

Die optimale Behandlungsdauer ist nicht formal festgeschrieben.

Als Mindestalter wurden 18 Jahre angenommen („Es gibt keine Erfahrungen mit Bendamustinhydrochlorid bei Kindern und Jugendlichen.“)

Operationalisierung der Anwendungsgebiete:

- C90.0- Multiples Myelom
- C91.1- Chronische lymphatische Leukämie vom B-Zell-Typ [CLL]
- C82.- Follikuläres Lymphom
- C83.- Nicht follikuläres Lymphom
- C84.- Reifzellige T/NK-Zell-Lymphome
- C85.- Sonstige und nicht näher bezeichnete Typen des Non-Hodgkin-Lymphoms

Kritik der Operationalisierung

Die Operationalisierung wurde nur als ausreichend bewertet, weil die Nebenbedingungen nicht gewürdigt werden konnten.

3.3.3.2. Ergebnisse:

3.3.3.2.1 Übersicht: Verordnungen nach Altersgruppen

Mit Bendamustin wurden n=13.588 (OLU+ILU) bzw. n=13.523 (ILU+IOLU) Patienten behandelt (Tab. 3.3.3.2.1.1). Bei 99,99% der Patienten standen der Auswertung ambulant und ggf. anläßlich eines stationären Aufenthaltes im Beobachtungszeitraum kodierte Diagnosen, bei dem Rest ausschließlich anläßlich eines stationären Aufenthaltes kodierte Diagnosen zur Verfügung. Patienten mit IOLU machten etwa 84% der OLU-Patienten aus, weshalb auf gesonderte Sichtung der Diagnosen in der IOLU-Gruppe verzichtet wurde. In erster Betrachtung gemäß Operationalisierung betrug ILU 97%, OLU 3% und IOLU 3%.

Tabelle 3.3.3.2.1.1: Verordnung von Bendamustin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU)

	CNT_D_PSID **_IOLU**	CNT_D_PSID **_ILU**	CNT_D_PSID **_OLU**	Anteil IOLU an OLU	Anteil ambulant
	345	13178	410	84,15%	
total	13523		13588		
total	2,6%	97,0%	3,0%		
ambulant	407	13108	479	84,97%	
	13515		13587		
	3,0%	96,5%	3,5%		99,99%

Die drei Gruppen (ILU, OLU, IOLU) wiesen – soweit die Datenschutzregelung dies ermessen lässt – ähnliche Altersverteilungen mit Häufungen in der 7. bis 9. Dekade auf (Tab. 3.3.3.2.1.2, Abb. 3.3.3.2.2.1).

Tabelle 3.3.3.2.1.2: Verordnung von Bendamustin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	CNT_D_PSID **_IOLU**	CNT_D_PSID **_ILU**	CNT_D_PSID **_OLU**
< 1			
1 < 14	30		30
14 < 18	30		30
18 < 30		30	
30 < 40	30	77	30
40 < 50	30	467	34
50 < 60	70	1417	78
60 < 70	94	3251	111
70 < 80	114	5678	133
80 < 90	30	2181	42
90 < 100		91	
>= 100			
subtotal min	283	13163	401
subtotal max	428	13192	488
total min	13446		13564
total max	13620		13680
total min	2,1%	97,0%	3,0%
total max	3,1%	96,4%	3,6%

3.3.3.2.2 Übersicht: Verordnungen nach Geschlecht und Altersgruppen

Bei einem Anteil von etwa 47% des weiblichen Geschlechtes („1“) war die Quote des OLU beim weiblichen Geschlecht um relativ etwa 70% höher (Tab. 3.3.3.2.2.1, Abb. 3.3.3.2.2.1).

Tabelle 3.3.3.2.2.1: Verordnung von Bendamustin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht (1=w, 2=m)

AGEGROUP	SEX	CNT_D_PSID_**IOLU**	CNT_D_PSID_**ILU**	CNT_D_PSID_**OLU**	SEX	CNT_D_PSID_**IOLU**	CNT_D_PSID_**ILU**	CNT_D_PSID_**OLU**
< 1	1				2	0	0	0
1 < 14	1	30		30	2	0	0	0
14 < 18	1	30		30	2	0	0	0
18 < 30	1		30		2	0	30	0
30 < 40	1	30	35	30	2	30	42	30
40 < 50	1	30	200	30	2	30	267	30
50 < 60	1	53	608	58	2	30	809	30
60 < 70	1	66	1442	79	2	30	1809	32
70 < 80	1	71	2580	85	2	43	3098	48
80 < 90	1	30	1110	31	2	30	1071	30
90 < 100	1		51		2	0	40	0
>= 100	1				2	0	0	0
subtotal min		195	6027	257		48	7137	84
subtotal max		340	6056	373		193	7166	200
total min		6222		6284		7185		7221
total max		6396		6429		7359		7366
total min		3,1%	95,9%	4,1%		0,7%	98,8%	1,2%
total max		5,3%	94,2%	5,8%		2,6%	97,3%	2,7%
total min								13505
total max								13795
total min				46,5%				53,5%
total max				46,6%				53,4%

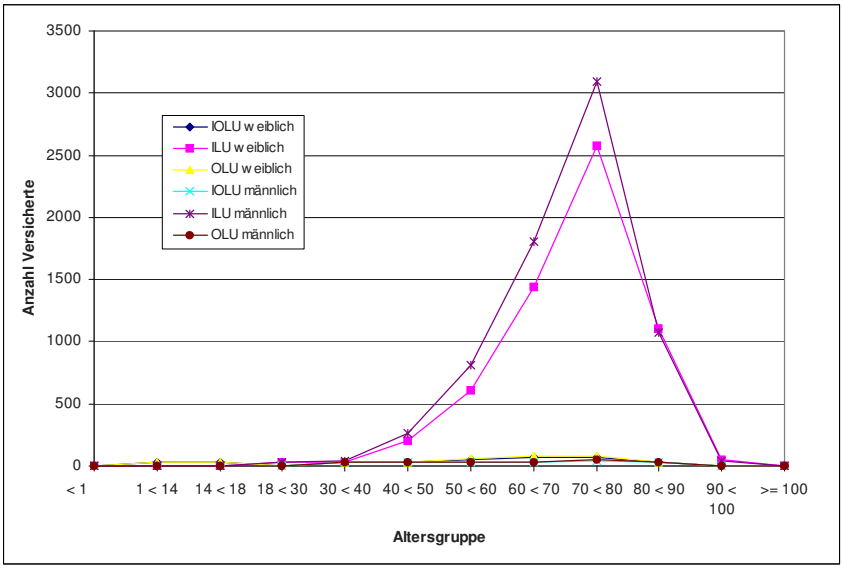


Abbildung 3.3.3.2.2.1: Verordnung von Bendamustin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht

3.3.3.2.3 Analyse der Diagnosen in der In-Label-Gruppe

In der ILU-Gruppe fanden sich 29.779 Nennungen von 40 Kodes gemäß Operationalisierung, also mehr als das Doppelte der Größe der ILU-Gruppe (Tab. 3.3.3.2.3.1). Ursachen können nur Mehrfachkodierungen sein, also Komorbiditäten und oder infolge zwischen Ärzten und über die Quartale variierender Kodiergewohnheiten wechselnde Kodes, auch unterschiedliche Kodes zum selben Sachverhalt. Dennoch ist sicher, daß jedem Versicherten der ILU-Gruppe mindestens einmal einer dieser In-Label-Kodes zugeordnet wurde.

Tabelle 3.3.3.2.3.1: Verordnung von Bendamustin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU): Versicherte mit Nennung der Indikationen

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen	Anteil an ILU total
C826	Kutanes Follikelzentrumslymphom	30	0,1%	0,23%
C837	Burkitt-Tumor	30	0,1%	0,23%
C9001	Plasmozytom [Multiples Myelom]: In kompletter Remission	64	0,2%	0,49%
C849	Reifzelliges T/NK-Zell-Lymphom, nicht näher bezeichnet	30	0,1%	0,23%
C839	Diffuses Non-Hodgkin-Lymphom, nicht näher bezeichnet	686	2,3%	5,21%
C831	Non-Hodgkin-Lymphom: Kleinzellig, gekerbt (diffus)	638	2,1%	4,84%
C835	Non-Hodgkin-Lymphom: Lymphoblastisch (diffus)	265	0,9%	2,01%
C848	Lymphoblastisches Lymphom	30	0,1%	0,23%
C829	Follikuläres Non-Hodgkin-Lymphom, nicht näher bezeichnet	1936	6,5%	14,69%
C845	Sonstige und nicht näher bezeichnete T-Zell-Lymphome	92	0,3%	0,70%
C820	Non-Hodgkin-Lymphom: Kleinzellig, gekerbt, follikulär	731	2,5%	5,55%
C846	Anaplastisches großzelliges Lymphom, ALK-positiv	30	0,1%	0,23%
C9110	Chronische lymphatische Leukämie: Ohne Angabe einer kompletten Remission	5040	16,9%	38,25%
C827	Sonstige Typen des follikulären Non-Hodgkin-Lymphoms	531	1,8%	4,03%
C9000	Plasmozytom [Multiples Myelom]: Ohne Angabe einer kompletten Remission	1541	5,2%	11,69%
C830	Non-Hodgkin-Lymphom: Kleinzellig (diffus)	1407	4,7%	10,68%
C836	Non-Hodgkin-Lymphom: Undifferenziert (diffus)	65	0,2%	0,49%
C822	Non-Hodgkin-Lymphom: Großzellig, follikulär	362	1,2%	2,75%
C911	Chronische lymphatische Leukämie	1428	4,8%	10,84%
C825	Diffuses Follikelzentrumslymphom	30	0,1%	0,23%
C833	Non-Hodgkin-Lymphom: Großzellig (diffus)	912	3,1%	6,92%
C823	Follikuläres Lymphom Grad IIIa	88	0,3%	0,67%
C842	T-Zonen-Lymphom	30	0,1%	0,23%
C841	Sézary-Syndrom	30	0,1%	0,23%

C859	Non-Hodgkin-Lymphom, Typ nicht näher bezeichnet	7093	23,8%	53,82%
C847	Anaplastisches großzelliges Lymphom, ALK-negativ	30	0,1%	0,23%
C851	B-Zell-Lymphom, nicht näher bezeichnet	2446	8,2%	18,56%
C9111	Chronische lymphatische Leukämie: In kompletter Remission	319	1,1%	2,42%
C838	Sonstige Typen des diffusen Non-Hodgkin-Lymphoms	1137	3,8%	8,63%
C844	T-Zell-Lymphom, peripher	88	0,3%	0,67%
C832	Non-Hodgkin-Lymphom: Gemischt klein- und großzellig (diffus)	85	0,3%	0,65%
C857	Sonstige näher bezeichnete Typen des Non-Hodgkin-Lymphoms	1207	4,1%	9,16%
C850	Lymphosarkom	30	0,1%	0,23%
C824	Follikuläres Lymphom Grad IIIb	42	0,1%	0,32%
C843	Lymphoepitheloides Lymphom	30	0,1%	0,23%
C834	Non-Hodgkin-Lymphom: Immunoblastisch (diffus)	61	0,2%	0,46%
C900	Plasmozytom [Multiples Myelom]	445	1,5%	3,38%
C821	Non-Hodgkin-Lymphom: Gemischt klein- und großzellig, gekerbt, follikulär	678	2,3%	5,14%
C852	Mediastinales (thymisches) großzelliges B-Zell-Lymphom	32	0,1%	0,24%
C840	Mycosis fungoides	30	0,1%	0,23%
			29779	
			ILU total	13178

3.3.3.2.4 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen

Das Mindestalter wurde mit 18 Jahren angenommen. Gemäß Tabellen 3.3.3.2.2.1 und 3.3.3.2.4.1 waren, soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung zulässt, etwa 0,2‰ bis 4‰ der Patienten (was 2 bis 60 Patienten entspricht) jünger als 18 Jahre.

Tabelle 3.3.3.2.4.1: Verordnung von Bendamustin im Alter von <18 Jahren (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	ILU+OLU
< 1 min	0,00000%	0,00000%	0,00000%	0,000%
1 < 14 min	0,00744%	0,00000%	0,00737%	0,007%
14 < 18 min	0,00744%	0,00000%	0,00737%	0,007%
< 1 max	0,00000%	0,00000%	0,00000%	0,000%
1 < 14 max	0,22026%	0,00000%	0,21930%	0,219%
14 < 18 max	0,22026%	0,00000%	0,21930%	0,219%
AGEGROUP	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	ILU+OLU
0 < 18 min	0,01487%	0,00000%	0,01474%	0,015%
0 < 18 max	0,44053%	0,00000%	0,43860%	0,439%

3.3.3.2.5 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen nach Geschlecht

Das Mindestalter wurde mit 18 Jahren angenommen. Gemäß Tab. 3.3.3.2.2.1 und Tab. 3.3.3.2.5.1 war der Off-Label-Use bezüglich des Anwendungsgebietes auf das weibliche Geschlecht in dieser Altersgruppe beschränkt, soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung erlaubt.

Tabelle 3.3.3.2.5.1: Verordnung von Bendamustin bei Kindern und Jugendlichen als Anteil aller Verordnungen gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU), differenziert nach Geschlecht (max/min gemäß Datenschutzregelung; 1=w, 2=m).

AGEGROUP	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**
< 1 min	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%
1 < 14 min	1	0,016%	0,000%	0,016%	2	0,000%	0,000%	0,000%
14 < 18 min	1	0,016%	0,000%	0,016%	2	0,000%	0,000%	0,000%
< 1 max	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%
1 < 14 max	1	0,469%	0,000%	0,467%	2	0,000%	0,000%	0,000%
14 < 18 max	1	0,469%	0,000%	0,467%	2	0,000%	0,000%	0,000%
AGEGROUP	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**
0 < 18 min	1	0,032%	0,000%	0,032%	2	0,000%	0,000%	0,000%
0 < 18 max	1	0,938%	0,000%	0,933%	2	0,000%	0,000%	0,000%

Angesichts der geringen Anzahl Versicherter und der Datenschutzregelung waren spezifische Analysen der Diagnosen in diesen Altersgruppen unmöglich; d.h. infolge der Datenschutzregelung standen keine Daten zu Patienten jünger als 18 Jahre zur Verfügung.

3.3.3.2.6 Analyse der Diagnosen in der Off-Label-Gruppe

In der OLU-Gruppe waren 32 Diagnosen mit 1.906 Nennungen bei einer Gruppengröße von 410 zu sichten. An Rang 2 fand sich der Kode C509 (Bösartige Neubildung: Brustdrüse, nicht näher bezeichnet), an Rang 6 der Kode C8800 (Makroglobulinämie Waldenström: Ohne Angabe einer kompletten Remission), an Rang 12 der Kode C508 (Bösartige Neubildung: Brustdrüse, mehrere Teilbereiche überlappend). Deshalb wurden die Kodes dieses Kode-Bereichs gezielt gesichtet und zusammengefasst (Tab. 3.3.3.2.6.1). Die sekundären Malignome sind ätiologisch nicht interpretierbar. Malignome (Tab. 3.3.3.2.6.1), für die Bendamustin auch in der Literatur diskutiert wird, schließen metastasierten Brustkrebs, kleinzelliges Bronchialkarzinom (SCLC) und Makroglobulinämie Waldenström ein. Damit könnte der Off-Label-Use vollständig aufgeklärt sein, soweit dies die Datenschutzregelung überhaupt zulässt.

Tabelle 3.3.3.2.6.1: Verordnung von Bendamustin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Die 10 Diagnosen aus den ICD-Kapiteln C und D (170% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
C349	Bösartige Neubildung: Bronchus oder Lunge, nicht näher bezeichnet	31	4,4%	7,6%
C504	Bösartige Neubildung: Oberer äußerer Quadrant der Brustdrüse	35	5,0%	8,5%

C508	Bösartige Neubildung: Brustdrüse, mehrere Teilbereiche überlappend	50	7,2%	12,2%
C509	Bösartige Neubildung: Brustdrüse, nicht näher bezeichnet	170	24,4%	41,5%
C780	Sekundäre bösartige Neubildung der Lunge	64	9,2%	15,6%
C787	Sekundäre bösartige Neubildung der Leber und der intrahepatischen Gallengänge	72	10,3%	17,6%
C793	Sekundäre bösartige Neubildung des Gehirns und der Hirnhäute	30	4,3%	7,3%
C795	Sekundäre bösartige Neubildung des Knochens und des Knochenmarkes	113	16,2%	27,6%
C8800	Makroglobulinämie Waldenström: Ohne Angabe einer kompletten Remission	94	13,5%	22,9%
D649	Anämie, nicht näher bezeichnet	38	5,5%	9,3%
			697	410

Kleinzelliges Bronchialkarzinom (SCLC, soweit vom unspezifischen ICD-10-Kode C349 umfasst) und Makroglobulinämie Waldenström sind seltene Krankheiten.

Beim Vergleich der Häufigkeiten (Anteil an der Gruppe) der Nennungen aller ICD-Kodes der OLU-Gruppe mit den Häufigkeiten derselben Kodes der ILU-Gruppe wurden alle Kodes der OLU-Gruppe in der ILU-Gruppe angetroffen. Dies bedeutet, daß in der ILU-Gruppe diese Diagnosen als Komorbiditäten oder Diagnosewechsel im Beobachtungszeitraum vertreten waren, die in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use hätten motiviert haben können, sofern es sich nicht um scheinbaren Off-Label-Use infolge unvollständiger Kodierung handelte. 15 Kodes waren in der OLU-Gruppe häufiger als in der ILU-Gruppe, 17 Kodes in der ILU-Gruppe (Abb. 3.3.3.2.6.1). Formallogisch kann nicht davon ausgegangen werden, nur die in der OLU-Gruppe häufigeren Diagnosen kämen als Motiv für einen Off-Label-Use in Frage, denn z.B. eine Komorbidität in der ILU-Gruppe kann sehr wohl in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use initiiert haben.

Zu den Diagnosen mit den größten Unterschieden der Häufigkeiten gehörten Kodes (Tab. 3.3.3.2.6.2), die Neubildungen der Brust sowie dem ICD-10-Kode C349 und hier mutmaßlich dem Kleinzelligen Bronchialkarzinom (SCLC, soweit vom unspezifischen ICD-10-Kode C349 umfasst) und der Makroglobulinämie Waldenström gelten.

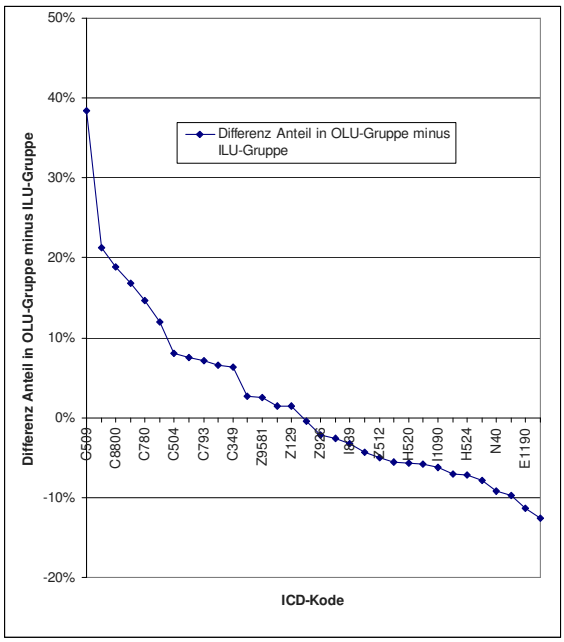


Abbildung 3.3.3.2.6.1: Verordnung von Bendamustin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) der Diagnosen

Tabelle 3.3.3.2.6.2: Verordnung von Bendamustin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Die 20 Diagnosen mit den größten Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) der Diagnosen (300% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	Differenz Anteil in OLU-Gruppe minus ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an ILU total	ErsterWert von Anteil an OLU-Gruppe	ErsterWert von ICD_TITEL_2010/2011
C509	38,37%	3,09%	41,46%	Bösartige Neubildung: Brustdrüse, nicht näher bezeichnet
C795	21,27%	6,29%	27,56%	Sekundäre bösartige Neubildung des Knochens und des Knochenmarkes
C8800	18,89%	4,04%	22,93%	Makroglobulinämie Waldenström: Ohne Angabe einer kompletten Remission
C787	16,79%	0,77%	17,56%	Sekundäre bösartige Neubildung der Leber und der intrahepatischen Gallengänge
C780	14,62%	0,99%	15,61%	Sekundäre bösartige Neubildung der Lunge
C508	11,91%	0,28%	12,20%	Bösartige Neubildung: Brustdrüse, mehrere Teilbereiche überlappend
C504	8,10%	0,43%	8,54%	Bösartige Neubildung: Oberer äußerer Quadrant der Brustdrüse

Z901	7,58%	0,47%	8,05%	Verlust der Mamma(e) [Brustdrüse]
C793	7,07%	0,25%	7,32%	Sekundäre bösartige Neubildung des Gehirns und der Hirnhäute
Z853	6,54%	1,27%	7,80%	Bösartige Neubildung der Brustdrüse [Mamma] in der Eigenanamnese
C349	6,26%	1,30%	7,56%	Bösartige Neubildung: Bronchus oder Lunge, nicht näher bezeichnet
Z511	2,64%	28,58%	31,22%	Chemotherapie-Sitzung wegen bösartiger Neubildung
Z9581	2,46%	8,03%	10,49%	Vorhandensein eines operativ implantierten vaskulären Katheterverweilsystems
F329	1,51%	13,37%	14,88%	Depressive Episode, nicht näher bezeichnet
Z129	1,39%	9,10%	10,49%	Spezielle Verfahren zur Untersuchung auf Neubildung, nicht näher bezeichnet
M8199	-0,44%	8,48%	8,05%	Osteoporose, nicht näher bezeichnet: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen
Z926	-2,17%	11,19%	9,02%	Zytostatische Chemotherapie wegen bösartiger Neubildung in der Eigenanamnese
R11	-2,62%	9,94%	7,32%	Übelkeit und Erbrechen
I839	-3,26%	10,82%	7,56%	Varizen der unteren Extremitäten ohne Ulzeration oder Entzündung
D649	-4,39%	13,66%	9,27%	Anämie, nicht näher bezeichnet

3.3.3.3 Bewertung:

Die Operationalisierbarkeit des In-Label-Use erwies sich als gut, soweit die Nebenbedingungen vernachlässigt werden. Ohne Bedarf an Rekonstrukionen belief sich der Off-Label-Use auf etwa 3%. Es ist möglich, daß der Off-Label-Use vollständig aufgeklärt wurde durch Einsatz bei Malignomen wie metastasierter Brustkrebs, kleinzelliges Bronchialkarzinom (SCLC) und Makroglobulinämie Waldenström, für die Bendamustin in der Literatur diskutiert wird. Kleinzelliges Bronchialkarzinom (SCLC) und Makroglobulinämie Waldenström sind seltene Krankheiten.

Das weibliche Geschlecht hatte einen Anteil von etwa 47%, was mit epidemiologischen Daten zu den Hauptindikationen vereinbar ist.

Das Mindestalter von 18 Jahren wurde bei etwa 0,2%o bis 4%o (entsprechend 2 bis 60 Patienten) unterschritten, soweit die Datenschutzregel eine Abschätzung erlaubte.

3.3.3.3.1 OLU-Relevanz aus Perspektive seltener Krankheiten

Als seltene Krankheiten – jenseits der von den zugelassenen Anwendungsgebieten bereits erfassten - als Motiv für einen Off-Label-Use von Bendamustin wurden Kleinzelliges Bronchialkarzinom (SCLC) und Makroglobulinämie Waldenström entdeckt, die entsprechend auch in der Literatur diskutiert werden.

3.3.3.3.2 OLU-Relevanz aus quantitativer Perspektive

Bendamustin wurde bei etwa 3% off-label bei anderen Malignomen eingesetzt.

3.3.4 Bevacizumab (L01XC07)

3.3.4.1 Anwendungsgebiete (2005/2015/2017):

- Bevacizumab wird in Kombination mit einer Chemotherapie auf Fluoropyrimidin-Basis zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem *Kolon*- oder *Rektumkarzinom* angewendet.
- Bevacizumab wird in Kombination mit Paclitaxel zur First-Line-Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem *Mammakarzinom* angewendet. ...
- Bevacizumab wird in Kombination mit Capecitabin zur First-Line-Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem *Mammakarzinom* angewendet, bei denen eine Behandlung mit anderen Chemotherapie-Optionen, einschließlich Taxanen oder Anthracyclinen, als nicht geeignet angesehen wird. Patienten, die innerhalb der letzten 12 Monate Taxan- und Anthracyclin-haltige Therapieregime im Rahmen der adjuvanten Behandlung erhalten haben, sollten nicht mit Avastin in Kombination mit Capecitabin therapiert werden. ...
- Bevacizumab wird zusätzlich zu einer platinhaltigen Chemotherapie zur First-Line-Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem fortgeschrittenem, metastasiertem oder rezidivierendem nicht-kleinzelligem *Bronchialkarzinom*, außer bei vorwiegender Plattenepithel-Histologie, angewendet.
- Bevacizumab wird in Kombination mit Erlotinib zur First-Line-Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem fortgeschrittenem, metastasiertem oder rezidivierendem nicht-kleinzelligem Nicht-Plattenepithel-*Bronchialkarzinom* mit Mutationen, die den epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor (EGFR) aktivieren, angewendet ...
- Bevacizumab wird in Kombination mit Interferon alfa-2a zur First-Line-Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem und/oder metastasiertem *Nierenzellkarzinom* angewendet.
- Bevacizumab wird in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel zur Primärbehandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem epithelialem *Ovarialkarzinom*, *Eileiterkarzinom* oder primärem *Peritonealkarzinom* in den International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO)-Stadien IIIB, IIIC und IV angewendet.
- Bevacizumab wird in Kombination mit Carboplatin und Gemcitabin zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem ersten platinsensitiven Rezidiv eines epithelialen *Ovarialkarzinoms*, *Eileiterkarzinoms* oder primären *Peritonealkarzinoms* angewendet, die zuvor noch nicht mit Bevacizumab oder mit anderen VEGF-Inhibitoren bzw. auf den VEGF-Rezeptor zielenden Substanzen behandelt wurden.
- Bevacizumab wird in Kombination mit Paclitaxel, Topotecan oder pegyliertem liposomalen Doxorubicin zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit platinresistentem Rezidiv eines epithelialen *Ovarialkarzinoms*, *Eileiterkarzinoms* oder primären *Peritonealkarzinoms* angewendet, die zuvor mit höchstens zwei Chemotherapien behandelt wurden und die zuvor keine Therapie mit Bevacizumab oder einem anderen VEGF-Inhibitor bzw. auf den VEGF-Rezeptor zielenden Substanzen erhalten haben ....
- Bevacizumab wird in Kombination mit Paclitaxel und Cisplatin – oder alternativ mit Paclitaxel und Topotecan bei Patienten, die keine platinhaltige Therapie erhalten können – zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit persistierendem, rezidivierendem oder metastasiertem *Zervixkarzinom* angewendet

Die optimale Behandlungsdauer ist nicht festgeschrieben („Es wird empfohlen, die Behandlung bis zum Fortschreiten der Grunderkrankung oder bis zum Auftreten nicht mehr tolerierbarer Nebenwirkungen fortzuführen“).

Als Mindestalter wurden 18 Jahre angenommen („Die Sicherheit und Wirksamkeit von Avastin bei Kindern unter 18 Jahren ist nicht erwiesen“).

Operationalisierung der Anwendungsgebiete:

- C18.- Bösartige Neubildung des Kolons
- C19 Bösartige Neubildung am Rektosigmoid, Übergang
- C20 Bösartige Neubildung des Rektums
- C34.- Bösartige Neubildung der Bronchien und der Lunge
- C48.1 Bösartige Neubildung des Retroperitoneums und des Peritoneums, Näher bezeichnete Teile des Peritoneums
- C50.- Bösartige Neubildung der Brustdrüse [Mamma]
- C56 Bösartige Neubildung des Ovars
- C57.0 Bösartige Neubildung sonstiger und nicht näher bezeichneter weiblicher Genitalorgane, Tuba uterina [Falloppio]
- C64 Bösartige Neubildung der Niere, ausgenommen Nierenbecken

Kritik der Operationalisierung

Die Operationalisierung wurde nur als ausreichend bewertet, weil die Histologie, Krankheitsstadien und Nebenbedingungen nicht gewürdigt werden konnten. Der Kode C50.- war bei der Operationalisierung des in-label-use unterschlagen worden, weshalb Rekonstruktionen notwendig waren. Die Indikation Zervixkarzinom (C53.-) wurde erst im März 2015 zugelassen, so daß es sich im Beobachtungszeitraum 2010 und 2011 um Off-Label-Use handelte.

3.3.4.2. Ergebnisse:

3.3.4.2.1 Übersicht: Verordnungen nach Altersgruppen

Mit Bevacizumab wurden n=26.468 (OLU+ILU) bzw. n=24.520 (ILU+IOLU) Patienten behandelt (Tab. 3.3.4.2.1.1). Bei 99,95% der Patienten standen der Auswertung ambulant und ggf. anläßlich eines stationären Aufenthaltes im Beobachtungszeitraum kodierte Diagnosen, bei dem Rest ausschließlich anläßlich eines stationären Aufenthaltes kodierte Diagnosen zur Verfügung. Patienten mit IOLU machten 80% der OLU-Patienten aus. In erster Betrachtung gemäß Operationalisierung betrug ILU 63%, OLU 37% und IOLU 32%.

Tabelle 3.3.4.2.1.1: Verordnung von Bevacizumab im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU)

	CNT_D_PSID **_IOLU**	CNT_D_PSID **_ILU**	CNT_D_PSID **_OLU**	Anteil IOLU an OLU	Anteil ambulant
	7785	16735	9733	79,99%	
total	24520		26468		
total	31,7%	63,2%	36,8%		
ambulant	7888	16584	9870	79,92%	
	24472		26454		
	32,2%	62,7%	37,3%		99,95%

Die Altersverteilungen der drei Gruppen (ILU, OLU, IOLU) waren vergleichbar mit Gipfeln in der 8. Dekade (Tab. 3.3.4.2.1.2, Abb. 3.3.4.2.2.1), soweit die Datenschutzregelung eine Einschätzung erlaubte.

Tabelle 3.3.4.2.1.2: Verordnung von Bevacizumab im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	CNT_D_PSID **_IOLU**	CNT_D_PSID **_ILU**	CNT_D_PSID **_OLU**
< 1			
1 < 14	30		30
14 < 18	30	30	30
18 < 30	55	45	63
30 < 40	199	189	256
40 < 50	782	1151	1019
50 < 60	1159	3145	1552
60 < 70	1516	5169	1976
70 < 80	2163	5800	2648
80 < 90	1655	1207	1926
90 < 100	239	30	272
>= 100	30		30
subtotal min	7771	16708	9715
subtotal max	7858	16766	9802
total min	24479		26423
total max	24624		26568
total min	31,7%	63,2%	36,8%
total max	31,9%	63,1%	36,9%

3.3.4.2.2 Übersicht: Verordnungen nach Geschlecht und Altersgruppen

Bei einem Anteil von etwa 56% (Datenschutzregelung) des weiblichen Geschlechtes („1“) war die Quote des OLU bezüglich des Anwendungsgebietes beim weiblichen Geschlecht mehr als doppelt so hoch (Tab. 3.3.4.2.2.1, Abb. 3.3.4.2.2.1), soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung erlaubte.

Tabelle 3.3.4.2.2.1: Verordnung von Bevacizumab im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht (1=w, 2=m)

AGEGROUP	SEX	CNT_D_PSID_**IOLU**	CNT_D_PSID_**ILU**	CNT_D_PSID_**OLU**	SEX	CNT_D_PSID_**IOLU**	CNT_D_PSID_**ILU**	CNT_D_PSID_**OLU**
< 1	1				2	0	0	0
1 < 14	1	30		30	2	30	0	30
14 < 18	1	30	30	30	2	30	0	30
18 < 30	1	37	30	41	2	30	30	30

30 < 40	1	157	106	201	2	42	83	55
40 < 50	1	672	631	893	2	110	520	126
50 < 60	1	1001	1445	1355	2	158	1700	197
60 < 70	1	1239	2092	1649	2	277	3077	327
70 < 80	1	1577	2373	1954	2	586	3427	694
80 < 90	1	1167	562	1353	2	488	645	573
90 < 100	1	176	30	200	2	63	30	72
>= 100	1	30		30	2	30	0	30
subtotal min		6029	7212	7649		1728	9454	2048
subtotal max		6116	7299	7736		1844	9512	2164
total min		13241		14861		11182		11502
total max		13415		15035		11356		11676
total min		45,5%	48,5%	51,5%		15,5%	82,2%	17,8%
total max		45,6%	48,5%	51,5%		16,2%	81,5%	18,5%
total min								26363
total max								26711
total min				56,4%				43,6%
total max				56,3%				43,7%

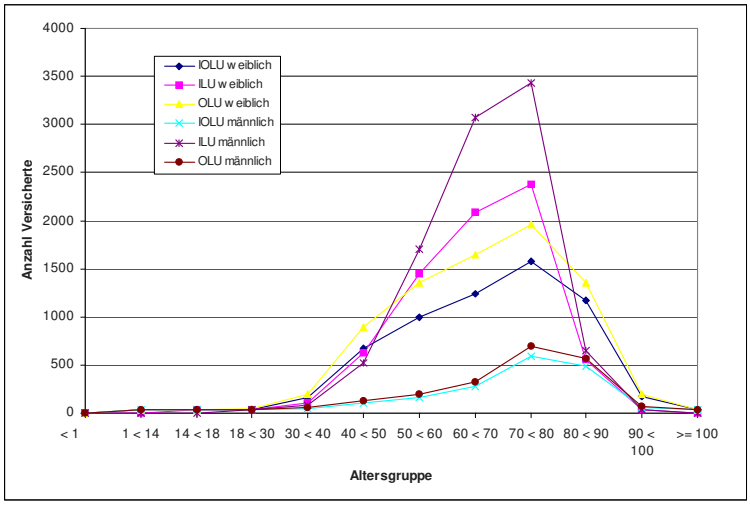


Abbildung 3.3.4.2.2.1: Verordnung von Bevacizumab im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht

3.3.4.2.3 Analyse der Diagnosen in der In-Label-Gruppe

In der ILU-Gruppe fanden sich 36.481 Nennungen von 22 Kodes gemäß Operationalisierung, also die Größe der ILU-Gruppe mehr als zweifach übersteigend (Tab. 3.3.4.2.3.1). Ursachen können nur Mehrfachkodierungen sein, also Komorbiditäten und oder infolge zwischen Ärzten und über die

Quartale variierender Kodiergewohnheiten wechselnde Kodes, auch unterschiedliche Kodes zum selben Sachverhalt. Dennoch ist sicher, daß jedem Versicherten der ILU-Gruppe mindestens einmal einer dieser In-Label-Kodes zugeordnet wurde. Kodes zum kolorektalen Karzinom führten deutlich.

Tabelle 3.3.4.2.3.1: Verordnung von Bevacizumab im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU): Versicherte mit Nennung der Indikationen

ICD_ CODE	ICD_TITEL_2010/2011	CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen	Anteil an ILU total
C180	Bösartige Neubildung: Zäkum	1500	4,1%	8,96%
C181	Bösartige Neubildung: Appendix vermiformis	179	0,5%	1,07%
C182	Bösartige Neubildung: Colon ascendens	2437	6,7%	14,56%
C183	Bösartige Neubildung: Flexura coli dextra [hepatica]	450	1,2%	2,69%
C184	Bösartige Neubildung: Colon transversum	1030	2,8%	6,15%
C185	Bösartige Neubildung: Flexura coli sinistra [lienalis]	457	1,3%	2,73%
C186	Bösartige Neubildung: Colon descendens	1125	3,1%	6,72%
C187	Bösartige Neubildung: Colon sigmoideum	4674	12,8%	27,93%
C188	Bösartige Neubildung: Kolon, mehrere Teilbereiche überlappend	766	2,1%	4,58%
C189	Bösartige Neubildung: Kolon, nicht näher bezeichnet	8772	24,0%	52,42%
C19	Bösartige Neubildung am Rektosigmoid, Übergang	2043	5,6%	12,21%
C20	Bösartige Neubildung des Rektums	6248	17,1%	37,33%
C340	Bösartige Neubildung: Hauptbronchus	396	1,1%	2,37%
C341	Bösartige Neubildung: Oberlappen (-Bronchus)	1019	2,8%	6,09%
C342	Bösartige Neubildung: Mittellappen (-Bronchus)	125	0,3%	0,75%
C343	Bösartige Neubildung: Unterlappen (-Bronchus)	566	1,6%	3,38%
C348	Bösartige Neubildung: Bronchus und Lunge, mehrere Teilbereiche überlappend	615	1,7%	3,67%
C349	Bösartige Neubildung: Bronchus oder Lunge, nicht näher bezeichnet	2435	6,7%	14,55%
C481	Bösartige Neubildung: Näher bezeichnete Teile des Peritoneums	70	0,2%	0,42%
C56	Bösartige Neubildung des Ovars	732	2,0%	4,37%
C570	Bösartige Neubildung: Tuba uterina [Falloppio]	30	0,1%	0,18%
C64	Bösartige Neubildung der Niere, ausgenommen Nierenbecken	812	2,2%	4,85%
			36481	
			ILU total	16735

3.3.4.2.4 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen

Als Mindestalter wurden 18 Jahre angenommen. Gemäß Tabellen 3.3.4.2.2.1 und 3.3.4.2.4.1 waren, soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung zulässt, 0,1%o bis 3,4%o der Patienten jünger als 18 Jahre entsprechend 3 bis 90 Patienten.

Tabelle 3.3.4.2.4.1: Verordnung von Bevacizumab im Alter von <18 Jahren (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	ILU+OLU
< 1 min	0,00000%	0,00000%	0,00000%	0,000%
1 < 14 min	0,00409%	0,00000%	0,00378%	0,004%
14 < 18 min	0,00409%	0,00378%	0,00378%	0,008%
< 1 max	0,00000%	0,00000%	0,00000%	0,000%
1 < 14 max	0,12183%	0,00000%	0,11292%	0,113%
14 < 18 max	0,12183%	0,11292%	0,11292%	0,226%
AGEGROUP	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	ILU+OLU
0 < 18 min	0,00817%	0,00378%	0,00757%	0,011%
0 < 18 max	0,24366%	0,11292%	0,22584%	0,339%

3.3.4.2.5 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen nach Geschlecht

Als Mindestalter wurden 18 Jahre angenommen. Gemäß Tab. 3.3.4.2.2.1 und Tab. 3.3.4.2.5.1 wurde das Alter von 18 Jahren bei beiden Geschlechtern in vergleichbarem Umfang unterschritten entsprechend 3 bis 90 Patienten beim weiblichen und 2 bis 60 Patienten beim männlichen Geschlecht, soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung erlaubte.

Tabelle 3.3.4.2.5.1: Verordnung von Bevacizumab bei Kindern und Jugendlichen als Anteil aller Verordnungen gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU), differenziert nach Geschlecht (max/min gemäß Datenschutzregelung; 1=w, 2=m).

AGEGROUP	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**
< 1 min	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%
1 < 14 min	1	0,008%	0,000%	0,007%	2	0,009%	0,000%	0,009%
14 < 18 min	1	0,008%	0,007%	0,007%	2	0,009%	0,000%	0,009%
< 1 max	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%
1 < 14 max	1	0,224%	0,000%	0,200%	2	0,264%	0,000%	0,257%
14 < 18 max	1	0,224%	0,200%	0,200%	2	0,264%	0,000%	0,257%
AGEGROUP	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**
0 < 18 min	1	0,015%	0,007%	0,013%	2	0,018%	0,000%	0,017%
0 < 18 max	1	0,447%	0,200%	0,399%	2	0,528%	0,000%	0,514%

3.3.4.2.6 Analyse der Diagnosen in der Off-Label-Gruppe

In der OLU-Gruppe waren 1.126 Diagnosen mit 232.684 Nennungen zu sichten. An Rang 2 fand sich Kode C509 (Bösartige Neubildung: Brustdrüse, nicht näher bezeichnet) mit 47% der OLU-Gruppe (Tab. 3.3.4.2.6.1); die Kodes zum Brustkrebs waren irrtümlich in die Operationalisierung des in-label-use nicht einbezogen worden. Die disjunkten Kodes zum Brustkrebs wurden bei insgesamt 55,6% der OLU-Gruppe genannt, so daß sich – mindestens einmal im Beobachtungszeitraum korrektes Kodieren vorausgesetzt – der Off-Label-Use auf 16,3% reduzierte. Akzeptierte man auch den unspezifischen Kode C482 (Bösartige Neubildung: Peritoneum, nicht näher bezeichnet; 0,6% der OLU-Gruppe) als in-label-use, so reduzierte sich der Off-Label-Use auf 16,1%. Das im Beobachtungszeitraum 2010 und 2011 noch nicht zugelassene Zervixkarzinom trug mit 0,6% zum Off-Label-Use bei. Die übrigen genannten Primärtumoren (Magen, Leber, Pleura, Knochen, Haut, Bindegewebe und andere Weichteilgewebe, Uterus, Prostata, Harnblase, Gehirn, Schilddrüse) konnten den Off-Label-Use nicht vollständig aufklären,

soweit dies angesichts der Datenschutzregelung überhaupt zu erwarten wäre. Formal 6,2% des Off-Label-Use galt Hirntumoren (Tab. 3.3.4.2.6.1).

Tabelle 3.3.4.2.6.1: Verordnung von Bevacizumab außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): die Diagnosen aus ICD-Kapitel C

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
C169	Bösartige Neubildung: Magen, nicht näher bezeichnet	39	0,2%	0,4%
C229	Bösartige Neubildung: Leber, nicht näher bezeichnet	95	0,4%	1,0%
C384	Bösartige Neubildung: Pleura	275	1,1%	2,8%
C412	Bösartige Neubildung des Knochens und des Gelenkknorpels: Wirbelsäule	32	0,1%	0,3%
C419	Bösartige Neubildung: Knochen und Gelenkknorpel, nicht näher bezeichnet	39	0,2%	0,4%
C439	Bösartiges Melanom der Haut, nicht näher bezeichnet	92	0,4%	0,9%
C443	Sonstige bösartige Neubildungen: Haut sonstiger und nicht näher bezeichneter Teile des Gesichtes	127	0,5%	1,3%
C449	Bösartige Neubildung der Haut, nicht näher bezeichnet	309	1,2%	3,2%
C482	Bösartige Neubildung: Peritoneum, nicht näher bezeichnet	59	0,2%	0,6%
C499	Bösartige Neubildung: Bindegewebe und andere Weichteilgewebe, nicht näher bezeichnet	100	0,4%	1,0%
C500	Bösartige Neubildung: Brustwarze und Warzenhof	228	0,9%	2,3%
C501	Bösartige Neubildung: Zentraler Drüsenkörper der Brustdrüse	748	2,9%	7,7%
C502	Bösartige Neubildung: Oberer innerer Quadrant der Brustdrüse	351	1,4%	3,6%
C503	Bösartige Neubildung: Unterer innerer Quadrant der Brustdrüse	190	0,7%	2,0%
C504	Bösartige Neubildung: Oberer äußerer Quadrant der Brustdrüse	1304	5,1%	13,4%
C505	Bösartige Neubildung: Unterer äußerer Quadrant der Brustdrüse	270	1,1%	2,8%
C506	Bösartige Neubildung: Recessus axillaris der Brustdrüse	355	1,4%	3,6%
C508	Bösartige Neubildung: Brustdrüse, mehrere Teilbereiche überlappend	1969	7,8%	20,2%
C509	Bösartige Neubildung: Brustdrüse, nicht näher bezeichnet	4577	18,0%	47,0%
C539	Bösartige Neubildung: Cervix uteri, nicht näher bezeichnet	56	0,2%	0,6%
C541	Bösartige Neubildung: Endometrium	44	0,2%	0,5%
C549	Bösartige Neubildung: Corpus uteri, nicht näher bezeichnet	35	0,1%	0,4%

C55	Bösartige Neubildung des Uterus, Teil nicht näher bezeichnet	44	0,2%	0,5%
C61	Bösartige Neubildung der Prostata	179	0,7%	1,8%
C679	Bösartige Neubildung: Harnblase, nicht näher bezeichnet	45	0,2%	0,5%
C710	Bösartige Neubildung: Zerebrum, ausgenommen Hirnlappen und Ventrikel	93	0,4%	1,0%
C711	Bösartige Neubildung: Frontallappen	143	0,6%	1,5%
C712	Bösartige Neubildung: Temporallappen	152	0,6%	1,6%
C713	Bösartige Neubildung: Parietallappen	92	0,4%	0,9%
C718	Bösartige Neubildung: Gehirn, mehrere Teilbereiche überlappend	129	0,5%	1,3%
C719	Bösartige Neubildung: Gehirn, nicht näher bezeichnet	408	1,6%	4,2%
C73	Bösartige Neubildung der Schilddrüse	32	0,1%	0,3%
C761	Bösartige Neubildung ungenau bezeichneter Lokalisationen: Thorax	31	0,1%	0,3%
C767	Bösartige Neubildung: Sonstige ungenau bezeichnete Lokalisationen	39	0,2%	0,4%
C770	Sekundäre und nicht näher bezeichnete bösartige Neubildung: Lymphknoten des Kopfes, des Gesichtes und des Halses	313	1,2%	3,2%
C771	Sekundäre und nicht näher bezeichnete bösartige Neubildung: Intrathorakale Lymphknoten	319	1,3%	3,3%
C772	Sekundäre und nicht näher bezeichnete bösartige Neubildung: Intraabdominale Lymphknoten	150	0,6%	1,5%
C773	Sekundäre und nicht näher bezeichnete bösartige Neubildung: Axilläre Lymphknoten und Lymphknoten der oberen Extremität	799	3,1%	8,2%
C778	Sekundäre und nicht näher bezeichnete bösartige Neubildung: Lymphknoten mehrerer Regionen	129	0,5%	1,3%
C779	Sekundäre und nicht näher bezeichnete bösartige Neubildung: Lymphknoten, nicht näher bezeichnet	643	2,5%	6,6%
C780	Sekundäre bösartige Neubildung der Lunge	1559	6,1%	16,0%
C781	Sekundäre bösartige Neubildung des Mediastinums	62	0,2%	0,6%
C782	Sekundäre bösartige Neubildung der Pleura	581	2,3%	6,0%
C786	Sekundäre bösartige Neubildung des Retroperitoneums und des Peritoneums	303	1,2%	3,1%
C787	Sekundäre bösartige Neubildung der Leber und der intrahepatischen Gallengänge	2063	8,1%	21,2%
C788	Sekundäre bösartige Neubildung sonstiger und nicht näher bezeichneter Verdauungsorgane	79	0,3%	0,8%
C792	Sekundäre bösartige Neubildung der Haut	404	1,6%	4,2%
C793	Sekundäre bösartige Neubildung des Gehirns und der Hirnhäute	349	1,4%	3,6%
C794	Sekundäre bösartige Neubildung sonstiger und nicht näher bezeichneter Teile des Nervensystems	33	0,1%	0,3%
C795	Sekundäre bösartige Neubildung des Knochens und des Knochenmarkes	2720	10,7%	27,9%

C796	Sekundäre bösartige Neubildung des Ovars	55	0,2%	0,6%
C797	Sekundäre bösartige Neubildung der Nebenniere	41	0,2%	0,4%
C798	Sekundäre bösartige Neubildung sonstiger näher bezeichneter Lokalisationen	46	0,2%	0,5%
C7981	Sekundäre bösartige Neubildung der Brustdrüse	123	0,5%	1,3%
C7988	Sekundäre bösartige Neubildung sonstiger näher bezeichneter Lokalisationen	422	1,7%	4,3%
C799	Sekundäre bösartige Neubildung nicht näher bezeichneter Lokalisation	682	2,7%	7,0%
C800	Bösartige Neubildung, primäre Lokalisation unbekannt, so bezeichnet	247	1,0%	2,5%
C809	Bösartige Neubildung, nicht näher bezeichnet	464	1,8%	4,8%
C859	Non-Hodgkin-Lymphom, Typ nicht näher bezeichnet	57	0,2%	0,6%
C97	Bösartige Neubildungen als Primärtumoren an mehreren Lokalisationen	68	0,3%	0,7%
			25392	9733

Beim Vergleich der Häufigkeiten (Anteil an der Gruppe) der Nennungen aller ICD-Kodes der OLU-Gruppe mit den Häufigkeiten derselben Kodes der ILU-Gruppe wurden 147 Kodes der OLU-Gruppe in der ILU-Gruppe nicht angetroffen. Diese galten Hirntumoren, überwiegend aber vielfältigen anderen Kodes. Die angetroffenen Kodes bedeuten, daß in der ILU-Gruppe diese Diagnosen als Komorbiditäten oder Diagnosewechsel im Beobachtungszeitraum vertreten waren, die in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use hätten motiviert haben können, sofern es sich nicht um scheinbaren Off-Label-Use infolge unvollständiger Kodierung handelte. 679 Kodes (einschließlich der in der ILU-Gruppe nicht angetroffenen) waren in der OLU-Gruppe häufiger als in der ILU-Gruppe, 447 Kodes in der ILU-Gruppe (Abb. 3.3.4.2.6.1). Formallogisch kann nicht davon ausgegangen werden, nur die in der OLU-Gruppe häufigeren Diagnosen kämen als Motiv für einen Off-Label-Use in Frage, denn z.B. eine Komorbidität in der ILU-Gruppe kann sehr wohl in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use initiiert haben. Ist ein Kode aber in der OLU-Gruppe häufiger vertreten, so darf dies als einen beabsichtigten Off-Label-Use stützend interpretiert werden. Abgesehen von irrtümlich nicht bei der Operationalisierung des in-label-use berücksichtigten Kodes zum Brustkrebs imponierten insbesondere bösartige Neubildungen des Gehirns (Tab. 3.3.4.2.6.2).

Tabelle 3.3.4.2.6.2: Verordnung von Bevacizumab außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Vergleich mit den Häufigkeiten in der ILU-Gruppe (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe): Die Diagnosen aus ICD-Kapitel C, soweit sie primäre Neubildungen betreffen (46% der ILU-Gruppe, 139% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	Differenz Anteil in OLU-Gruppe minus ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an ILU total	ErsterWert von Anteil an OLU-Gruppe	ErsterWert von ICD_TITEL_2010/2011
C509	41,65%	5,38%	47,03%	Bösartige Neubildung: Brustdrüse, nicht näher bezeichnet
C508	18,79%	1,44%	20,23%	Bösartige Neubildung: Brustdrüse, mehrere Teilbereiche óberlappend
C504	12,31%	1,09%	13,40%	Bösartige Neubildung: Oberer äußerer Quadrant der Brustdrüse

C501	6,97%	0,71%	7,69%	Bösartige Neubildung: Zentraler Drósenkφrper der Brustdrüse
C719	3,96%	0,23%	4,19%	Bösartige Neubildung: Gehirn, nicht näher bezeichnet
C502	3,31%	0,29%	3,61%	Bösartige Neubildung: Oberer innerer Quadrant der Brustdrüse
C506	3,24%	0,41%	3,65%	Bösartige Neubildung: Recessus axillaris der Brustdrüse
C505	2,58%	0,20%	2,77%	Bösartige Neubildung: Unterer äußerer Quadrant der Brustdrüse
C500	2,06%	0,29%	2,34%	Bösartige Neubildung: Brustwarze und Warzenhof
C503	1,77%	0,19%	1,95%	Bösartige Neubildung: Unterer innerer Quadrant der Brustdrüse
C712	1,56%	0,00%	1,56%	Bösartige Neubildung: Temporallappen
C711	1,47%	0,00%	1,47%	Bösartige Neubildung: Frontallappen
C384	1,36%	1,46%	2,83%	Bösartige Neubildung: Pleura
C718	1,33%	0,00%	1,33%	Bösartige Neubildung: Gehirn, mehrere Teilbereiche óberlappend
C449	1,20%	1,97%	3,17%	Bösartige Neubildung der Haut, nicht näher bezeichnet
C710	0,96%	0,00%	0,96%	Bösartige Neubildung: Zerebrum, ausgenommen Hirnlappen und Ventrikel
C713	0,95%	0,00%	0,95%	Bösartige Neubildung: Parietallappen
C443	0,67%	0,63%	1,30%	Sonstige Bösartige Neubildungen: Haut sonstiger und nicht näher bezeichneter Teile des Gesichtes
C419	0,40%	0,00%	0,40%	Bösartige Neubildung: Knochen und Gelenkknorpel, nicht näher bezeichnet
C412	0,33%	0,00%	0,33%	Bösartige Neubildung des Knochens und des Gelenkknorpels: Wirbelsδule
C761	0,32%	0,00%	0,32%	Bösartige Neubildung ungenau bezeichneter Lokalisationen: Thorax
C499	0,29%	0,73%	1,03%	Bösartige Neubildung: Bindegewebe und andere Weichteilgewebe, nicht näher bezeichnet
C541	0,15%	0,30%	0,45%	Bösartige Neubildung: Endometrium
C439	0,13%	0,82%	0,95%	Bösartiges Melanom der Haut, nicht näher bezeichnet
C73	0,11%	0,22%	0,33%	Bösartige Neubildung der Schilddróse
C539	0,09%	0,49%	0,58%	Bösartige Neubildung: Cervix uteri, nicht näher bezeichnet
C549	0,04%	0,32%	0,36%	Bösartige Neubildung: Corpus uteri, nicht näher bezeichnet
C55	0,00%	0,45%	0,45%	Bösartige Neubildung des Uterus, Teil nicht näher bezeichnet
C767	-0,07%	0,47%	0,40%	Bösartige Neubildung: Sonstige ungenau bezeichnete Lokalisationen

C859	-0,20%	0,78%	0,59%	Non-Hodgkin-Lymphom, Typ nicht näher bezeichnet
C169	-0,50%	0,90%	0,40%	Bösartige Neubildung: Magen, nicht näher bezeichnet
C679	-0,79%	1,25%	0,46%	Bösartige Neubildung: Harnblase, nicht näher bezeichnet
C97	-1,13%	1,83%	0,70%	Bösartige Neubildungen als Primδrtumoren an mehreren Lokalisationen
C800	-1,47%	4,01%	2,54%	Bösartige Neubildung, primδre Lokalisation unbekannt, so bezeichnet
C229	-1,92%	2,89%	0,98%	Bösartige Neubildung: Leber, nicht näher bezeichnet
C61	-1,97%	3,81%	1,84%	Bösartige Neubildung der Prostata
C482	-2,85%	3,45%	0,61%	Bösartige Neubildung: Peritoneum, nicht näher bezeichnet
C809	-4,11%	8,88%	4,77%	Bösartige Neubildung, nicht näher bezeichnet

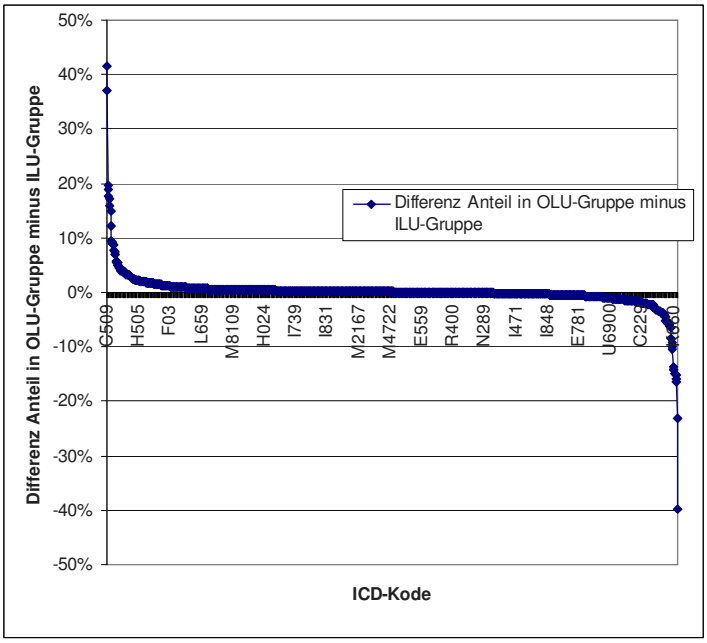


Abbildung 3.3.4.2.6.1: Verordnung von Bevacizumab außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) der Diagnosen

3.3.4.3 Bewertung:

Der Off-Label-Use von Bevacizumab belief sich nach Rekonstruktionen auf 16%. Der Off-Label-Use galt mutmaßlich im Beobachtungszeitraum 2010 und 2011 noch nicht zugelassene Zervixkarzinomen (0,6% des Off-Label-Use) sowie bösartigen Neubildungen insbesondere des Gehirns und hier vermutlich Glioblastomen. Wie vollständig der Off-Label-Use aufgeklärt wurde, musste offen bleiben.

Das weibliche Geschlecht hatte einen Anteil von etwa 56% (Datenschutzregelung), was sich angesichts der Heterogenität der Anwendungen nicht ohne unvertretbaren Aufwand

interpretieren ließ. Die Dominanz des apparenten Off-Label-Use beim weiblichen Geschlecht erklärte sich daraus, daß Brustkrebs irrtümlich nicht in die Operationalisierung des in-label-use einbezogen worden war.

Das Mindestalter von 18 Jahren wurde bei 1 bis 90 Patienten unterschritten, soweit die Datenschutzregelung eine Aussage erlaubte.

3.3.4.3.1 OLU-Relevanz aus Perspektive seltener Krankheiten

Als seltene Krankheiten, die einen Off-Label-Use von Bevacizumab motiviert haben konnten, wurden mutmaßlich Glioblastome identifiziert; für die Bevacizumab in der Literatur diskutiert wird.

3.3.4.3.2 OLU-Relevanz aus quantitativer Perspektive

Der Off-Label-Use von Bevacizumab belief sich auf 16%.

3.3.5 Bleomycin (L01DC01)

3.3.5.1 Anwendungsgebiete (2002/ 2011/2014):

Bleomycinsulfat wird bei den nachfolgend aufgeführten Indikationen fast immer in Kombination mit anderen Zytostatika angewendet:

- Plattenepithelkarzinomen (SCC) von Kopf und Hals, äußeren Genitalien und Zervix
- Hodentumoren (Seminome und Nichtseminome)
- Frühstadium des Hodgkin-Lymphomes (Stadium I – II) bei schlechter Prognose, fortgeschrittenes Hodgkin-Lymphom (Stadium III – IV)
- Non-Hodgkin-Lymphome von intermediärem oder hohem Malignitätsgrad im Erwachsenenalter
- Palliative intrapleurale Therapie maligner Pleuraergüsse in Monotherapie.

Die zugelassenen Anwendungsgebiete unterscheiden sich zwischen den Fertigarzneimitteln.

Die optimale Behandlungsdauer ist nicht festgeschrieben („Die Art der Anwendung, sowie die zwischen den einzelnen Behandlungszyklen einzuhaltenden Intervalle ergeben sich aus den jeweiligen Therapieprotokollen. Eine kumulative Gesamtdosis von 400 mg sollte jedoch vermieden werden.“).

Als Mindestalter wurden 2 Jahre angenommen („Bei Kindern (ab einem Lebensalter von 2 Jahren) wird Bleomycin im Rahmen des BEP- oder PVB-Protokolls als intravenöse 24-h-Infusion in einer Dosis von 15 mg/m 2 Körperoberfläche an den Tagen 1 – 3 eines Therapiezyklus für insgesamt 3 – 4 Zyklen angewendet.“).

Operationalisierung der Anwendungsgebiete:

- C62.- Bösartige Neubildung des Hodens
- C82.- Follikuläres Lymphom
- C83.- Nicht follikuläres Lymphom
- C84.- Reifzellige T/NK-Zell-Lymphome
- C85.- Sonstige und nicht näher bezeichnete Typen des Non-Hodgkin-Lymphoms
- C81.- Hodgkin-Lymphom [Lymphogranulomatose]
- C38.4 Bösartige Neubildung des Herzens, des Mediastinums und der Pleura, Pleura
- C38.8 Herz, Mediastinum und Pleura, mehrere Teilbereiche überlappend
- C00.- Bösartige Neubildung der Lippe
- C01 Bösartige Neubildung des Zungengrundes
- C02.- Bösartige Neubildung sonstiger und nicht näher bezeichneter Teile der Zunge
- C03.- Bösartige Neubildung des Zahnfleisches
- C04.- Bösartige Neubildung des Mundbodens
- C05.- Bösartige Neubildung des Gaumens
- C06.- Bösartige Neubildung sonstiger und nicht näher bezeichneter Teile des Mundes
- C07 Bösartige Neubildung der Parotis
- C08.- Bösartige Neubildung sonstiger und nicht näher bezeichneter großer Speicheldrüsen
- C09.- Bösartige Neubildung der Tonsille
- C10.- Bösartige Neubildung des Oropharynx
- C11.- Bösartige Neubildung des Nasopharynx
- C12 Bösartige Neubildung des Recessus piriformis

- C13.- Bösartige Neubildung des Hypopharynx
- C14.- Bösartige Neubildung sonstiger und ungenau bezeichneter Lokalisationen der Lippe, der Mundhöhle und des Pharynx
- C30.- Bösartige Neubildung der Nasenhöhle und des Mittelohres
- C31.- Bösartige Neubildung der Nasennebenhöhlen
- C32.- Bösartige Neubildung des Larynx
- C33 Bösartige Neubildung der Trachea
- C51.- Bösartige Neubildung der Vulva
- C52 Bösartige Neubildung der Vagina
- C53.- Bösartige Neubildung der Cervix uteri
- C60.- Bösartige Neubildung des Penis

Kritik der Operationalisierung

Die Operationalisierung wurde nur als ausreichend bewertet, weil die Histologie, Krankheitsstadien und Nebenbedingungen nicht gewürdigt werden konnten.

3.3.5.2. Ergebnisse:

3.3.5.2.1 Übersicht: Verordnungen nach Altersgruppen

Mit Bleomycin wurden n=4.303 (OLU+ILU) bzw. n=4.285 (ILU+IOLU) Patienten behandelt (Tab. 3.3.5.2.1.1). Bei 99,88% der Patienten standen der Auswertung ambulant und ggf. anläßlich eines stationären Aufenthaltes im Beobachtungszeitraum kodierte Diagnosen, bei dem Rest ausschließlich anläßlich eines stationären Aufenthaltes kodierte Diagnosen zur Verfügung. Patienten mit IOLU machten 86% der OLU-Patienten aus. In erster Betrachtung gemäß Operationalisierung betrug ILU 97%, OLU 3% und IOLU 3%.

Tabelle 3.3.5.2.1.1: Verordnung von Bleomycin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU)

	CNT_D_PSID **_IOLU**	CNT_D_PSID **_ILU**	CNT_D_PSID **_OLU**	Anteil IOLU an OLU	Anteil ambulant
	111	4174	129	86,05%	
total	4285		4303		
total	2,6%	97,0%	3,0%		
ambulant	135	4140	158	85,44%	
	4275		4298		
	3,2%	96,3%	3,7%		99,88%

Die Altersverteilungen der drei Gruppen (ILU, OLU, IOLU) waren vergleichbar (Tab. 3.3.5.2.1.2, Abb. 3.3.5.2.2.1), soweit die Datenschutzregelung eine Einschätzung erlaubte.

Tabelle 3.3.5.2.1.2: Verordnung von Bleomycin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	CNT_D_PSID **_IOLU**	CNT_D_PSID **_ILU**	CNT_D_PSID **_OLU**
< 1			
1 < 14	30		30
14 < 18		30	
18 < 30	30	1220	30
30 < 40	30	952	30
40 < 50	30	903	30
50 < 60	30	509	30
60 < 70	30	276	30
70 < 80	30	250	30
80 < 90	30	48	30
90 < 100		30	
>= 100			
subtotal min	8	4160	8
subtotal max	240	4218	240
total min	4168		4168
total max	4458		4458
total min	0,2%	99,8%	0,2%
total max	5,4%	94,6%	5,4%

3.3.5.2.2 Übersicht: Verordnungen nach Geschlecht und Altersgruppen

Bei einem Anteil von 26% bis 29% (Datenschutzregelung) des weiblichen Geschlechtes („1“) lag die Quote des OLU bezüglich des Anwendungsgebietes beim weiblichen Geschlecht relativ um 59% bis 65% (Datenschutzregelung) höher (Tab. 3.3.5.2.2.1, Abb. 3.3.5.2.2.1), soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung erlaubte.

Tabelle 3.3.5.2.2.1: Verordnung von Bleomycin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht (1=w, 2=m)

AGEGROUP	SEX	CNT_D_PSID_**IOLU**	CNT_D_PSID_**ILU**	CNT_D_PSID_**OLU**	SEX	CNT_D_PSID_**IOLU**	CNT_D_PSID_**ILU**	CNT_D_PSID_**OLU**
< 1	1				2	0	0	0
1 < 14	1	30		30	2	0	0	30
14 < 18	1		30		2	0	30	0
18 < 30	1	30	337	30	2	30	883	30
30 < 40	1	30	191	30	2	30	761	30
40 < 50	1	30	171	30	2	30	732	30
50 < 60	1	30	138	30	2	30	371	30
60 < 70	1	30	106	30	2	30	170	30
70 < 80	1	30	117	30	2	30	133	30
80 < 90	1	30	30	30	2	30	30	30
90 < 100	1		30		2	0	30	0
>= 100	1				2	0	0	0
subtotal min		8	1063	8		7	3053	8

subtotal max		240	1150	240		210	3140	240
total min		1071		1071		3060		3061
total max		1390		1390		3350		3380
total min		0,7%	99,3%	0,7%		0,2%	99,7%	0,3%
total max		17,3%	82,7%	17,3%		6,3%	92,9%	7,1%
total min								4132
total max								4770
total min				25,9%				74,1%
total max				29,1%				70,9%

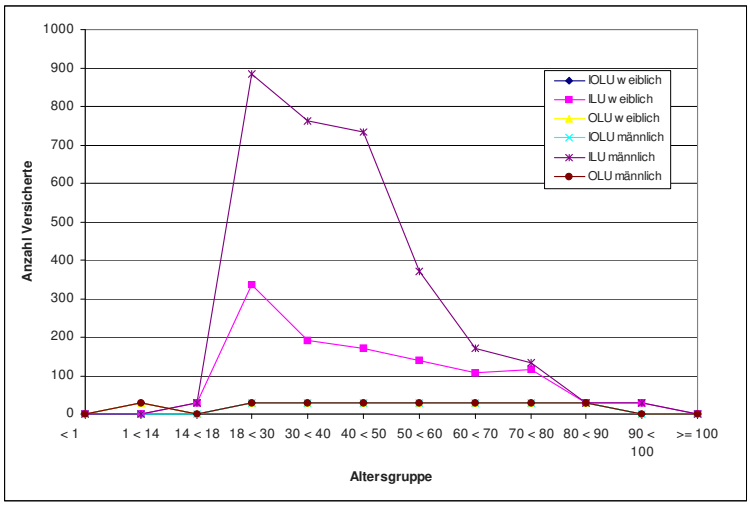


Abbildung 3.3.5.2.2.1: Verordnung von Bleomycin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht

3.3.5.2.3 Analyse der Diagnosen in der In-Label-Gruppe

In der ILU-Gruppe fanden sich 12.343 Nennungen von 81 Kodes gemäß Operationalisierung, also die Größe der ILU-Gruppe fast dreifach übersteigend (Tab. 3.3.5.2.3.1). Ursachen können nur Mehrfachkodierungen sein, also Komorbiditäten und oder infolge zwischen Ärzten und über die Quartale variierender Kodiergewohnheiten wechselnde Kodes, auch unterschiedliche Kodes zum selben Sachverhalt. Dennoch ist sicher, daß jedem Versicherten der ILU-Gruppe mindestens einmal einer dieser In-Label-Kodes zugeordnet wurde.

Tabelle 3.3.5.2.3.1: Verordnung von Bleomycin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU): Versicherte mit Nennung der Indikationen

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen	Anteil an ILU total
C000	Bösartige Neubildung: Äußere Oberlippe	30	0,2%	0,72%
C01	Bösartige Neubildung des Zungengrundes	30	0,2%	0,72%
C021	Bösartige Neubildung: Zungenrand	30	0,2%	0,72%
C029	Bösartige Neubildung: Zunge, nicht näher bezeichnet	30	0,2%	0,72%
C031	Bösartige Neubildung: Unterkieferzahnfleisch	30	0,2%	0,72%

C040	Bösartige Neubildung: Vorderer Teil des Mundbodens	30	0,2%	0,72%
C041	Bösartige Neubildung: Seitlicher Teil des Mundbodens	30	0,2%	0,72%
C048	Bösartige Neubildung: Mundboden, mehrere Teilbereiche überlappend	30	0,2%	0,72%
C049	Bösartige Neubildung: Mundboden, nicht näher bezeichnet	30	0,2%	0,72%
C069	Bösartige Neubildung: Mund, nicht näher bezeichnet	30	0,2%	0,72%
C07	Bösartige Neubildung der Parotis	30	0,2%	0,72%
C080	Bösartige Neubildung: Glandula submandibularis	30	0,2%	0,72%
C089	Bösartige Neubildung: Große Speicheldrüse, nicht näher bezeichnet	30	0,2%	0,72%
C090	Bösartige Neubildung: Fossa tonsillaris	30	0,2%	0,72%
C098	Bösartige Neubildung: Tonsille, mehrere Teilbereiche überlappend	30	0,2%	0,72%
C099	Bösartige Neubildung: Tonsille, nicht näher bezeichnet	30	0,2%	0,72%
C100	Bösartige Neubildung: Vallecula epiglottica	30	0,2%	0,72%
C101	Bösartige Neubildung: Vorderfläche der Epiglottis	30	0,2%	0,72%
C108	Bösartige Neubildung: Oropharynx, mehrere Teilbereiche überlappend	30	0,2%	0,72%
C109	Bösartige Neubildung: Oropharynx, nicht näher bezeichnet	30	0,2%	0,72%
C111	Bösartige Neubildung: Hinterwand des Nasopharynx	30	0,2%	0,72%
C118	Bösartige Neubildung: Nasopharynx, mehrere Teilbereiche überlappend	30	0,2%	0,72%
C119	Bösartige Neubildung: Nasopharynx, nicht näher bezeichnet	30	0,2%	0,72%
C131	Bösartige Neubildung: Aryepiglottische Falte, hypopharyngeale Seite	30	0,2%	0,72%
C132	Bösartige Neubildung: Hinterwand des Hypopharynx	30	0,2%	0,72%
C138	Bösartige Neubildung: Hypopharynx, mehrere Teilbereiche überlappend	30	0,2%	0,72%
C139	Bösartige Neubildung: Hypopharynx, nicht näher bezeichnet	30	0,2%	0,72%
C300	Bösartige Neubildung: Nasenhöhle	30	0,2%	0,72%
C313	Bösartige Neubildung: Sinus sphenoidalis [Keilbeinhöhle]	30	0,2%	0,72%
C319	Bösartige Neubildung: Nasennebenhöhle, nicht näher bezeichnet	30	0,2%	0,72%
C320	Bösartige Neubildung: Glottis	30	0,2%	0,72%
C321	Bösartige Neubildung: Supraglottis	30	0,2%	0,72%
C328	Bösartige Neubildung: Larynx, mehrere Teilbereiche überlappend	30	0,2%	0,72%

C329	Bösartige Neubildung: Larynx, nicht näher bezeichnet	30	0,2%	0,72%
C384	Bösartige Neubildung: Pleura	30	0,2%	0,72%
C388	Bösartige Neubildung: Herz, Mediastinum und Pleura, mehrere Teilbereiche überlappend	30	0,2%	0,72%
C518	Bösartige Neubildung: Vulva, mehrere Teilbereiche überlappend	30	0,2%	0,72%
C519	Bösartige Neubildung: Vulva, nicht näher bezeichnet	30	0,2%	0,72%
C539	Bösartige Neubildung: Cervix uteri, nicht näher bezeichnet	30	0,2%	0,72%
C601	Bösartige Neubildung: Glans penis	30	0,2%	0,72%
C602	Bösartige Neubildung: Penisschaft	30	0,2%	0,72%
C609	Bösartige Neubildung: Penis, nicht näher bezeichnet	30	0,2%	0,72%
C620	Bösartige Neubildung: Dystoper Hoden	224	1,8%	5,37%
C621	Bösartige Neubildung: Deszendierter Hoden	1357	11,0%	32,51%
C629	Bösartige Neubildung: Hoden, nicht näher bezeichnet	1616	13,1%	38,72%
C810	Hodgkin-Krankheit [Lymphogranulomatose]: Lymphozytenreiche Form	395	3,2%	9,46%
C811	Hodgkin-Krankheit [Lymphogranulomatose]: Nodulär-sklerosierende Form	1136	9,2%	27,22%
C812	Hodgkin-Krankheit [Lymphogranulomatose]: Gemischtzellige Form	581	4,7%	13,92%
C813	Hodgkin-Krankheit [Lymphogranulomatose]: Lymphozytenarme Form	87	0,7%	2,08%
C814	Lymphozytenreiches klassisches Hodgkin-Lymphom	83	0,7%	1,99%
C817	Sonstige Typen der Hodgkin-Krankheit	491	4,0%	11,76%
C819	Hodgkin-Krankheit, nicht näher bezeichnet	2373	19,2%	56,85%
C820	Non-Hodgkin-Lymphom: Kleinzellig, gekerbt, follikulär	30	0,2%	0,72%
C821	Non-Hodgkin-Lymphom: Gemischt klein- und großzellig, gekerbt, follikulär	36	0,3%	0,86%
C822	Non-Hodgkin-Lymphom: Großzellig, follikulär	33	0,3%	0,79%
C823	Follikuläres Lymphom Grad IIIa	30	0,2%	0,72%
C824	Follikuläres Lymphom Grad IIIb	30	0,2%	0,72%
C827	Sonstige Typen des follikulären Non-Hodgkin-Lymphoms	44	0,4%	1,05%
C829	Follikuläres Non-Hodgkin-Lymphom, nicht näher bezeichnet	80	0,6%	1,92%
C830	Non-Hodgkin-Lymphom: Kleinzellig (diffus)	40	0,3%	0,96%

C831	Non-Hodgkin-Lymphom: Kleinzellig, gekerbt (diffus)	30	0,2%	0,72%
C832	Non-Hodgkin-Lymphom: Gemischt klein- und großzellig (diffus)	30	0,2%	0,72%
C833	Non-Hodgkin-Lymphom: Großzellig (diffus)	45	0,4%	1,08%
C834	Non-Hodgkin-Lymphom: Immunoblastisch (diffus)	30	0,2%	0,72%
C835	Non-Hodgkin-Lymphom: Lymphoblastisch (diffus)	40	0,3%	0,96%
C836	Non-Hodgkin-Lymphom: Undifferenziert (diffus)	30	0,2%	0,72%
C837	Burkitt-Tumor	30	0,2%	0,72%
C838	Sonstige Typen des diffusen Non-Hodgkin-Lymphoms	45	0,4%	1,08%
C839	Diffuses Non-Hodgkin-Lymphom, nicht näher bezeichnet	89	0,7%	2,13%
C842	T-Zonen-Lymphom	30	0,2%	0,72%
C843	Lymphoepitheloides Lymphom	30	0,2%	0,72%
C844	T-Zell-Lymphom, peripher	30	0,2%	0,72%
C845	Sonstige und nicht näher bezeichnete T-Zell-Lymphome	30	0,2%	0,72%
C846	Anaplastisches großzelliges Lymphom, ALK-positiv	30	0,2%	0,72%
C847	Anaplastisches großzelliges Lymphom, ALK-negativ	30	0,2%	0,72%
C849	Reifzelliges T/NK-Zell-Lymphom, nicht näher bezeichnet	30	0,2%	0,72%
C850	Lymphosarkom	30	0,2%	0,72%
C851	B-Zell-Lymphom, nicht näher bezeichnet	120	1,0%	2,87%
C852	Mediastinales (thymisches) großzelliges B-Zell-Lymphom	30	0,2%	0,72%
C857	Sonstige näher bezeichnete Typen des Non-Hodgkin-Lymphoms	206	1,7%	4,94%
C859	Non-Hodgkin-Lymphom, Typ nicht näher bezeichnet	1452	11,8%	34,79%
			12343	
			ILU total	4174

3.3.5.2.4 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen

Als Mindestalter wurden 2 Jahre angenommen. Diese Altersgrenze konnte in der standardisierten Datenbankabfrage nicht gewürdigt werden. Gemäß Tabellen 3.3.5.2.2.1 und 3.3.5.2.4.1 waren, soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung zulässt, 0,02% bis 0,7% der Patienten jünger als 14 Jahre entsprechend 1 bis 30 Patienten.

Tabelle 3.3.5.2.4.1: Verordnung von Bleomycin im Alter von <18 Jahren (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	ILU+OLU
< 1 min	0,00000%	0,00000%	0,00000%	0,000%
1 < 14 min	0,02399%	0,00000%	0,02399%	0,024%
14 < 18 min	0,00000%	0,02399%	0,00000%	0,024%
< 1 max	0,00000%	0,00000%	0,00000%	0,000%
1 < 14 max	0,67295%	0,00000%	0,67295%	0,673%
14 < 18 max	0,00000%	0,67295%	0,00000%	0,673%

3.3.5.2.5 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen nach Geschlecht

Als Mindestalter wurden 2 Jahre angenommen. Gemäß Tab. 3.3.5.2.2.1 und Tab. 3.3.5.2.5.1 war beim männlichen Geschlecht der Anteil jünger als 18 Jahre höher, soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung erlaubte. Bei beiden Geschlechtern galt er einem Off-Label-Use auch bezüglich der Anwendungsgebiete, wobei infolge der Datenschutzregelung keine Daten verfügbar ware, mit denen sich die zugrunde liegenden Indikationen hätten aufklären lassen.

Tabelle 3.3.5.2.5.1: Verordnung von Bleomycin bei Kindern und Jugendlichen als Anteil aller Verordnungen gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU), differenziert nach Geschlecht (max/min gemäß Datenschutzregelung; 1=w, 2=m).

AGEGROUP	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**
< 1 min	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%
1 < 14 min	1	0,093%	0,000%	0,093%	2	0,000%	0,000%	0,033%
14 < 18 min	1	0,000%	0,093%	0,000%	2	0,000%	0,033%	0,000%
< 1 max	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%
1 < 14 max	1	2,158%	0,000%	2,158%	2	0,000%	0,000%	0,888%
14 < 18 max	1	0,000%	2,158%	0,000%	2	0,000%	0,888%	0,000%

3.3.5.2.6 Analyse der Diagnosen in der Off-Label-Gruppe

In der OLU-Gruppe waren 4 Diagnosen mit 174 Nennungen zu sichten. An Rang 1 und 3 fanden sich Bösartige Neubildungen des Ovars (Tab. 3.3.5.2.6.1)., wobei offen bleiben musste, wie vollständig dadurch der Off-Label-Use erklärt werden konnte.

Tabelle 3.3.5.2.6.1: Verordnung von Bleomycin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): die Diagnosen aus ICD-Kapitel C und D (118% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
C56	Bösartige Neubildung des Ovars	68	39,1%	52,7%
D391	Neubildung unsicheren oder unbekannten Verhaltens: Ovar	31	17,8%	24,0%
Z511	Chemotherapie-Sitzung wegen bösartiger Neubildung	42	24,1%	32,6%
Z512	Andere Chemotherapie	33	19,0%	25,6%

		174	174	129

Beim Vergleich der Häufigkeiten (Anteil an der Gruppe) der Nennungen aller ICD-Kodes der OLU-Gruppe mit den Häufigkeiten derselben Kodes der ILU-Gruppe wurden 2 Kodes der OLU-Gruppe in der ILU-Gruppe nicht angetroffen. Die 2 angetroffenen Kodes bedeuten, daß in der ILU-Gruppe diese Diagnosen als Komorbiditäten oder Diagnosewechsel im Beobachtungszeitraum vertreten waren, die in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use hätten motiviert haben können, sofern es sich nicht um scheinbaren Off-Label-Use infolge unvollständiger Kodierung handelte. 4 Kodes waren in der OLU-Gruppe häufiger als in der ILU-Gruppe, keine Kodes in der ILU-Gruppe (Abb. 3.3.5.2.6.1). Formallogisch kann nicht davon ausgegangen werden, nur die in der OLU-Gruppe häufigeren Diagnosen kämen als Motiv für einen Off-Label-Use in Frage, denn z.B. eine Komorbidität in der ILU-Gruppe kann sehr wohl in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use initiiert haben. Ist ein Kode aber in der OLU-Gruppe häufiger vertreten, so darf dies als einen beabsichtigten Off-Label-Use stützend interpretiert werden. Die in beiden Gruppen angetroffenen Kodes zu Primärtumoren aus ICD-Kapitel C waren in der ILU-Gruppe deutlich seltener oder fehlten, was eine Interpretation als beabsichtigten Off-Label-Use stützen konnte (Tab. 3.3.5.2.6.2).

Tabelle 3.3.5.2.6.2: Verordnung von Bleomycin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Vergleich mit den Häufigkeiten in der ILU-Gruppe (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe): Die Diagnosen aus ICD-Kapitel C (57% der ILU-Gruppe, 135% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	Differenz Anteil in OLU-Gruppe minus ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an ILU total	ErsterWert von Anteil an OLU-Gruppe	ErsterWert von ICD_TITEL_2010/2011
C56	52,71%	0,00%	52,71%	Bösartige Neubildung des Ovars
D391	24,03%	0,00%	24,03%	Neubildung unsicheren oder unbekannten Verhaltens: Ovar
Z512	1,31%	24,27%	25,58%	Andere Chemotherapie
Z511	0,29%	32,27%	32,56%	Chemotherapie-Sitzung wegen bösartiger Neubildung

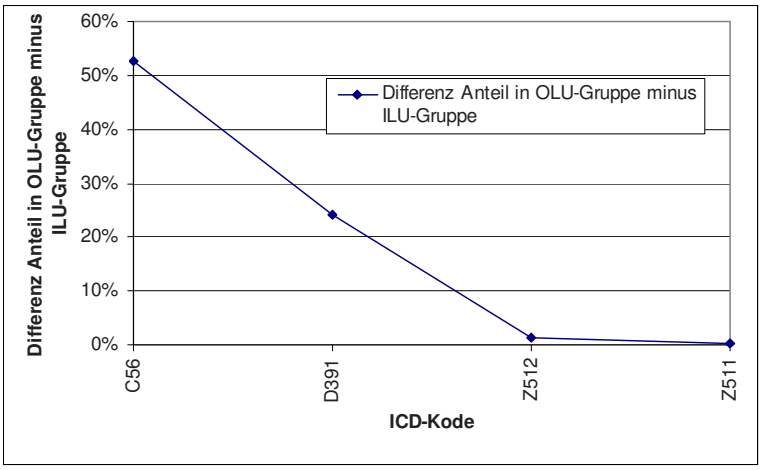


Abbildung 3.3.5.2.6.1: Verordnung von Bleomycin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) der Diagnosen

Unter den infolge Datenschutzregelung unquantifizierten Diagnosen fanden sich als spezifische Kodes bösartige Neubildungen der extrahepatischen Gallengänge, der Ovarien, der Tuba uterina [Falloppio] und maligne Melanome (Tab. 3.3.5.2.6.3).

Tabelle 3.3.5.2.6.3: Verordnung von Bleomycin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Infolge der Datenschutzregelung unquantifizierte Diagnosen aus ICD-Kapitel C

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011
C240	Bösartige Neubildung: Extrahepatischer Gallengang
C439	Bösartiges Melanom der Haut, nicht näher bezeichnet
C449	Bösartige Neubildung der Haut, nicht näher bezeichnet
C482	Bösartige Neubildung: Peritoneum, nicht näher bezeichnet
C509	Bösartige Neubildung: Brustdrüse, nicht näher bezeichnet
C56	Bösartige Neubildung des Ovars
C570	Bösartige Neubildung: Tuba uterina [Falloppio]
C574	Bösartige Neubildung: Uterine Adnexe, nicht näher bezeichnet
C578	Bösartige Neubildung: Weibliche Genitalorgane, mehrere Teilbereiche überlappend
C772	Sekundäre und nicht näher bezeichnete bösartige Neubildung: Intraabdominale Lymphknoten
C785	Sekundäre bösartige Neubildung des Dickdarmes und des Rektums
C786	Sekundäre bösartige Neubildung des Retroperitoneums und des Peritoneums
C787	Sekundäre bösartige Neubildung der Leber und der intrahepatischen Gallengänge
C792	Sekundäre bösartige Neubildung der Haut
C796	Sekundäre bösartige Neubildung des Ovars
C799	Sekundäre bösartige Neubildung nicht näher bezeichneter Lokalisation

3.3.5.3 Bewertung:

Der Off-Label-Use von Bleomycin belief sich auf 3% und galt wahrscheinlich bösartigen Neubildungen des Ovars der Tuba uterina [Falloppio], der extrahepatischen Gallengänge und

malignen Melanomen. Für Ovarialkarzinome und maligne Melanome wird Bleomycin in der Literatur diskutiert.

Das weibliche Geschlecht hatte einen Anteil von 26% bis 29% (Datenschutzregelung), mit den Anteilen der zugelassenen Indikationen Hodenkrebs grundsätzlich vereinbar.

Das Mindestalter von 2 Jahren konnte nicht gewürdigt werden; 1 bis 30 Patienten (Datenschutzregelung) waren jünger als 14 Jahre.

3.3.5.3.1 OLU-Relevanz aus Perspektive seltener Krankheiten

Als seltene Krankheiten, die einen Off-Label-Use von Bleomycin motiviert haben konnten, wurden Ovarialkarzinome identifiziert, für die Bleomycin in der Literatur diskutiert.

3.3.5.3.2 OLU-Relevanz aus quantitativer Perspektive

Der Off-Label-Use von Bleomycin belief sich auf 3%.

3.3.6 Bortezomib (L01AX04)

3.3.6.1 Anwendungsgebiete (2010):

- VELCADE als Monotherapie oder in Kombination mit pegyliertem, liposomalen Doxorubicin oder Dexamethason ist indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten mit progressivem, multiplen Myelom, die mindestens 1 vorangehende Therapie durchlaufen haben und die sich bereits einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation unterzogen haben oder für diese nicht geeignet sind.
- VELCADE ist in Kombination mit Melphalan und Prednison für die Behandlung erwachsener Patienten mit bisher unbehandeltem multiplen Myelom indiziert, die für eine Hochdosis-Chemotherapie mit hämatopoetischer Stammzelltransplantation nicht geeignet sind.
- VELCADE ist in Kombination mit Dexamethason oder mit Dexamethason und Thalidomid für die Induktionsbehandlung erwachsener Patienten mit bisher unbehandeltem multiplen Myelom indiziert, die für eine Hochdosis-Chemotherapie mit hämatopoetischer Stammzelltransplantation geeignet sind.

Die optimale Behandlungsdauer ist nicht eindeutig festgeschrieben („Es wird empfohlen, Patienten 2 Zyklen lang mit VELCADE zu behandeln, nachdem ein vollständiges Ansprechen bestätigt wurde. Darüber hinaus wird empfohlen, Patienten, die auf das Arzneimittel ansprechen, aber die keine vollständige Krankheitsremission zeigen, insgesamt 8 Behandlungszyklen lang mit VELCADE zu behandeln.“).

Als Mindestalter wurden 18 Jahre angenommen („Die Sicherheit und Wirksamkeit von VELCADE bei Kindern unter 18 Jahren ist nicht erwiesen“).

Operationalisierung der Anwendungsgebiete:

- C90.0- Multiples Myelom

Kritik der Operationalisierung

Die Operationalisierung wurde nur als befriedigend bewertet, weil die Nebenbedingungen nicht gewürdigt werden konnten.

3.3.6.2. Ergebnisse:

3.3.6.2.1 Übersicht: Verordnungen nach Altersgruppen

Mit Bortezomib wurden n=8.414 (OLU+ILU) bzw. n=8.386 (ILU+IOLU) Patienten behandelt (Tab. 3.3.6.2.1.1). Bei 99,93% der Patienten standen der Auswertung ambulant und ggf. anläßlich eines stationären Aufenthaltes im Beobachtungszeitraum kodierte Diagnosen, bei dem Rest ausschließlich anläßlich eines stationären Aufenthaltes kodierte Diagnosen zur Verfügung. Patienten mit IOLU machten etwa 87% der OLU-Patienten aus, weshalb auf gesonderte Sichtung der Diagnosen in der IOLU-Gruppe verzichtet wurde. In erster Betrachtung gemäß Operationalisierung betrug ILU 97%, OLU 3% und IOLU 2%.

Tabelle 3.3.6.2.1.1: Verordnung von Bortezomib im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU)

	CNT_D_PSID **_IOLU**	CNT_D_PSID **_ILU**	CNT_D_PSID **_OLU**	Anteil IOLU an OLU	Anteil ambulant
	193	8193	221	87,33%	
total	8386		8414		
total	2,3%	97,4%	2,6%		
ambulant	246	8130	278	88,49%	
	8376		8408		
	2,9%	96,7%	3,3%		99,93%

Die „drei“ Gruppen (ILU, OLU, IOLU) wiesen – soweit die Datenschutzregelung dies ermessen lässt – ähnliche Altersverteilungen mit einem Gipfel in der 8. Dekade (Tab. 3.3.6.2.1.2, Abb. 3.3.6.2.2.1).

Tabelle 3.3.6.2.1.2: Verordnung von Bortezomib im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	CNT_D_PSID **_IOLU**	CNT_D_PSID **_ILU**	CNT_D_PSID **_OLU**
< 1			
1 < 14			30
14 < 18			
18 < 30	30	30	30
30 < 40	30	37	30
40 < 50	30	362	30
50 < 60	30	1091	36
60 < 70	55	2191	60
70 < 80	75	3480	80
80 < 90	30	1007	30
90 < 100		30	
>= 100			
subtotal min	135	8170	181
subtotal max	280	8228	326
total min	8305		8351
total max	8508		8554
total min	1,6%	97,8%	2,2%
total max	3,3%	96,2%	3,8%

3.3.6.2.2 Übersicht: Verordnungen nach Geschlecht und Altersgruppen

Bei einem Anteil von etwa 47% des weiblichen Geschlechtes („1“) waren Unterschiede der Quote des OLU (Tab. 3.3.6.2.2.1, Abb. 3.3.6.2.2.1) in beiden Geschlchtern ähnlich, soweit die Datenschutzregel eine Abschätzung erlaubt.

Tabelle 3.3.6.2.2.1: Verordnung von Bortezomib im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht (1=w, 2=m)

AGEGROUP	SEX	CNT_D_PSID_**IOLU**	CNT_D_PSID_**ILU**	CNT_D_PSID_**OLU**	SEX	CNT_D_PSID_**IOLU**	CNT_D_PSID_**ILU**	CNT_D_PSID_**OLU**
< 1	1				2	0	0	0
1 < 14	1			30	2	0	0	0
14 < 18	1				2	0	0	0
18 < 30	1	30	30	30	2	30	30	30
30 < 40	1	30	30	30	2	30	30	30
40 < 50	1	30	136	30	2	30	226	30
50 < 60	1	30	468	30	2	30	623	30
60 < 70	1	30	1034	30	2	33	1157	37
70 < 80	1	30	1718	30	2	50	1762	50
80 < 90	1	30	506	30	2	30	501	30
90 < 100	1		30		2	0	30	0
>= 100	1				2	0	0	0
subtotal min		7	3865	8		88	4272	92
subtotal max		210	3952	240		233	4359	237
total min		3872		3873		4360		4364
total max		4162		4192		4592		4596
total min		0,2%	99,8%	0,2%		2,0%	97,9%	2,1%
total max		5,0%	94,3%	5,7%		5,1%	94,8%	5,2%
total min								8237
total max								8788
total min				47,0%				53,0%
total max				47,7%				52,3%

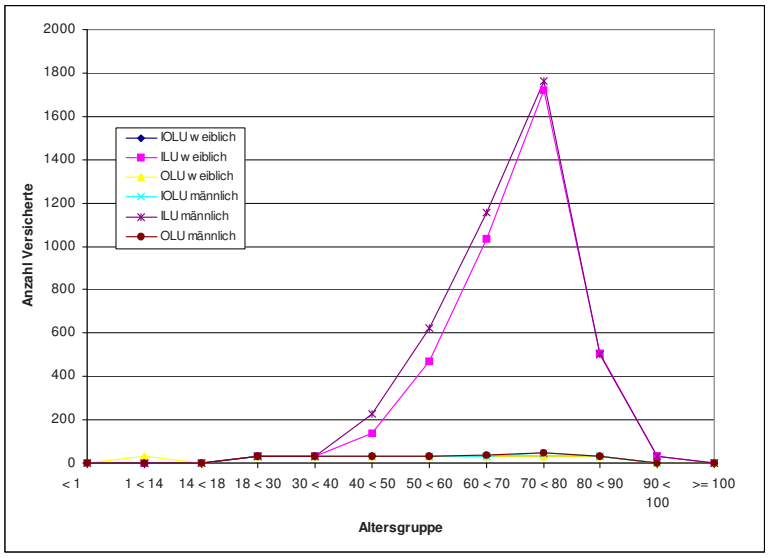


Abbildung 3.3.6.2.2.1: Verordnung von Bortezomib im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht

3.3.6.2.3 Analyse der Diagnosen in der In-Label-Gruppe

In der ILU-Gruppe fanden sich 11.303 Nennungen von 3 Kodes gemäß Operationalisierung, also mehr als der Größe der ILU-Gruppe entsprechend (Tab. 3.3.6.2.3.1). Ursachen können nur Mehrfachkodierungen sein, also Komorbiditäten und oder infolge zwischen Ärzten und über die Quartale variierender Kodiergewohnheiten wechselnde Kodes, auch unterschiedliche Kodes zum selben Sachverhalt. Dennoch ist sicher, daß jedem Versicherten der ILU-Gruppe mindestens einmal einer dieser In-Label-Kodes zugeordnet wurde.

Tabelle 3.3.6.2.3.1: Verordnung von Bortezomib im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU): Versicherte mit Nennung der Indikationen

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen	Anteil an ILU total
C900	Plasmozytom [Multiples Myelom]	2698	23,9%	32,93%
C9000	Plasmozytom [Multiples Myelom]: Ohne Angabe einer kompletten Remission	8157	72,2%	99,56%
C9001	Plasmozytom [Multiples Myelom]: In kompletter Remission	448	4,0%	5,47%
			11303	
			ILU total	8193

3.3.6.2.4 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen

Als Mindestalter wurden 18 Jahre angenommen. Gemäß Tabellen 3.3.6.2.2.1 und 3.3.6.2.4.1 waren, soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung zulässt, zwischen 0,1%o bis 3,5%o der Patienten (was 1 bis 30 Patienten entspricht) jünger als 18 Jahre.

Tabelle 3.3.6.2.4.1: Verordnung von Bortezomib im Alter von <18 Jahren (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	ILU+OLU
< 1 min	0,00000%	0,00000%	0,00000%	0,000%
1 < 14 min	0,00000%	0,00000%	0,01197%	0,012%
14 < 18 min	0,00000%	0,00000%	0,00000%	0,000%
< 1 max	0,00000%	0,00000%	0,00000%	0,000%
1 < 14 max	0,00000%	0,00000%	0,35071%	0,351%
14 < 18 max	0,00000%	0,00000%	0,00000%	0,000%
AGEGROUP	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	ILU+OLU
0 < 18 min	0,00000%	0,00000%	0,01197%	0,012%
0 < 18 max	0,00000%	0,00000%	0,35071%	0,351%

3.3.6.2.5 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen nach Geschlecht

Als Mindestalter wurden 18 Jahre angenommen. Gemäß Tab. 3.3.6.2.2.1 und Tab. 3.3.6.2.5.1 betraf der Off-Label-Use bezüglich des Anwendungsgebietes ausschließlich das weibliche Geschlecht in dieser Altersgruppe, soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung erlaubt.

Tabelle 3.3.6.2.5.1: Verordnung von Bortezomib bei Kindern und Jugendlichen als Anteil aller Verordnungen gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU), differenziert nach Geschlecht (max/min gemäß Datenschutzregelung; 1=w, 2=m).

AGEGROUP	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**
< 1 min	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%
1 < 14 min	1	0,000%	0,000%	0,026%	2	0,000%	0,000%	0,000%
14 < 18 min	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%
< 1 max	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%
1 < 14 max	1	0,000%	0,000%	0,716%	2	0,000%	0,000%	0,000%
14 < 18 max	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%
AGEGROUP	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**
0 < 18 min	1	0,000%	0,000%	0,026%	2	0,000%	0,000%	0,000%
0 < 18 max	1	0,000%	0,000%	0,716%	2	0,000%	0,000%	0,000%

Eine Analyse der zugrunde liegenden Diagnosen war unmöglich, da infolge der Datenschutzregelung keine Daten verfügbar waren.

3.3.6.2.6 Analyse der Diagnosen in der Off-Label-Gruppe

In der OLU-Gruppe waren 8 Diagnosen mit 489 Nennungen bei einer Gruppengröße von 221 zu sichten (Tab. 3.3.6.2.6.1). An Rang 3 fand sich der Kode D472 (Monoklonale Gammopathie; 36% der OLU-Gruppe), an Rang 4 der Kode E859 (Amyloidose, nicht näher bezeichnet; 31% der OLU-Gruppe), an Rang 6 der Kode C859 (Non-Hodgkin-Lymphom, Typ nicht näher bezeichnet; 15% der OLU-Gruppe). Die genannten Kodes sind nicht zwingend disjunkt, so daß unklar beiben muss, wie vollständig der apparente Off-Label-Use aufgeklärt wurde, was angesichts der Datenschutzregelung zu erwarten war. Diese Kodes könnten unscharfer oder unvollständiger Kodierung bei In-Label-Use zuzuschreiben sein, hätten aber auch eigenständigen Indikationen gegolten haben können. Infolge der Datenschutzregelung ohne Quantifizierung wurde des weiteren Off-Label-Use bei Makroglobulinämie Waldenström identifiziert.

Tabelle 3.3.6.2.6.1: Verordnung von Bortezomib außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): die genannten Diagnosen (100% der Nennungen, 2,2-Faches der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
I1090	Essentielle Hypertonie, nicht näher bezeichnet: Ohne Angabe einer hypertensiven Krise	122	24,9%	55,2%
I1000	Benigne essentielle Hypertonie: Ohne Angabe einer hypertensiven Krise	89	18,2%	40,3%
D472	Monoklonale Gammopathie	80	16,4%	36,2%
E859	Amyloidose, nicht näher bezeichnet	69	14,1%	31,2%
N183	Chronische Nierenkrankheit, Stadium 3	34	7,0%	15,4%
C859	Non-Hodgkin-Lymphom, Typ nicht näher bezeichnet	33	6,7%	14,9%

N40	Prostatahyperplasie	32	6,5%	14,5%
E876	Hypokaliämie	30	6,1%	13,6%
Gesamt Ergebnis		489	489	221

Beim Vergleich der Häufigkeiten (Anteil an der Gruppe) der Nennungen aller ICD-Kodes der OLU-Gruppe mit den Häufigkeiten derselben Kodes der ILU-Gruppe wurden alle Kodes der OLU-Gruppe in der ILU-Gruppe angetroffen. Dies bedeutet, daß in der ILU-Gruppe diese Diagnosen als Komorbiditäten oder Diagnosewechsel im Beobachtungszeitraum vertreten waren, die in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use hätten motiviert haben können, sofern es sich nicht um scheinbaren Off-Label-Use infolge unvollständiger Kodierung handelte. 3 Kodes waren in der OLU-Gruppe häufiger als in der ILU-Gruppe, 5 Kodes in der ILU-Gruppe (Abb. 3.3.6.2.6.1). Formallogisch kann nicht davon ausgegangen werden, nur die in der OLU-Gruppe häufigeren Diagnosen kämen als Motiv für einen Off-Label-Use in Frage, denn z.B. eine Komorbidität in der ILU-Gruppe kann sehr wohl in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use initiiert haben.

Zu den Diagnosen mit den größten Unterschieden der Häufigkeiten gehörten Kodes (Tab. 3.3.6.2.6.2) zu Amyloidosen (nicht näher bezeichnet), Monoklonalen Gammopathien und Non-Hodgkin-Lymphomen (Typ nicht näher bezeichnet).

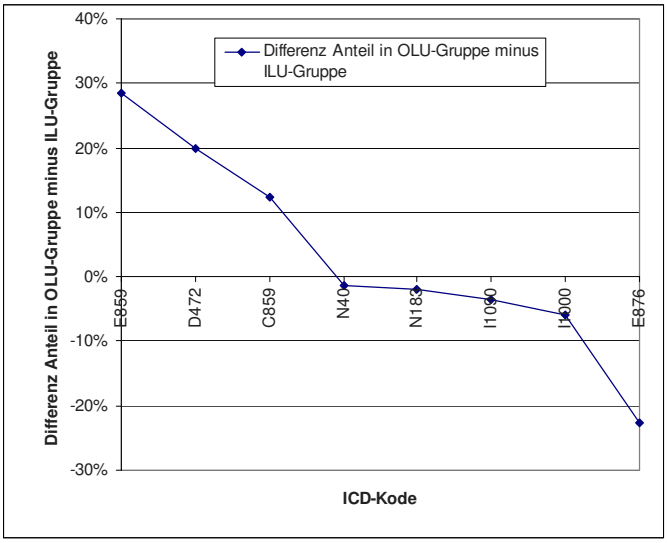


Abbildung 3.3.6.2.6.1: Verordnung von Bortezomib außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) der Diagnosen

Tabelle 3.3.6.2.6.2: Verordnung von Bortezomib außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Die Diagnosen mit den Differenzen (Häufigkeiten als Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) der Diagnosen

ICD_CODE	Differenz Anteil in OLU-Gruppe minus ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an ILU total	ErsterWert von Anteil an OLU-Gruppe	ErsterWert von ICD_TITEL_2010/2011
E859	28,38%	2,84%	31,22%	Amyloidose, nicht näher bezeichnet

D472	19,93%	16,27%	36,20%	Monoklonale Gammopathie
C859	12,38%	2,55%	14,93%	Non-Hodgkin-Lymphom, Typ nicht näher bezeichnet
N40	-1,36%	15,84%	14,48%	Prostatahyperplasie
N183	-2,06%	17,44%	15,38%	Chronische Nierenkrankheit, Stadium 3
I1090	-3,53%	58,73%	55,20%	Essentielle Hypertonie, nicht näher bezeichnet: Ohne Angabe einer hypertensiven Krise
I1000	-5,98%	46,25%	40,27%	Benigne essentielle Hypertonie: Ohne Angabe einer hypertensiven Krise
E876	-22,59%	36,17%	13,57%	Hypokaliämie

In der Literatur wird der Einsatz von Bortezomib bei Non-Hodgkin-Lymphomen, Monoklonalen Gammopathien und Amyloidosen diskutiert. Dies sind seltene Krankheiten.

3.3.6.3 Bewertung:

Die Operationalisierbarkeit des In-Label-Use erwies sich als gut, sofern die Nebenbedingungen außer Acht gelassen werden. Ohne Bedarf an Rekonstrukionen ergab sich, daß Bortezomib im Beobachtungszeitraum 2010 und 2011 bei etwa 2,6% off-label eingesetzt wurde. Wahrscheinlich galt der Off-Label-Use zumindest Non-Hodgkin-Lymphomen, Amyloidosen und Monoklonalen Gammopathien, wobei aber bei den Amyloidosen und Monoklonalen Gammopathien unvollständiges Kodieren des In-Label-Use nicht auszuschließen ist, indem diese mit multiplen Myelomen assoziiert sein können. Infolge der Datenschutzregelung ohne Quantifizierung wurde des weiteren Off-Label-Use bei Makroglobulinämie Waldenström identifiziert.

Dies sind seltene Krankheiten, bei denen die Behandlung mit Bortezomib in der Literatur diskutiert wird.

Das weibliche Geschlecht hatte einen Anteil von etwa 47%, was mit epidemiologischen Daten zur Prävalenz des Multiplen Myeloms vereinbar ist. Entsprechendes gilt für die Altersverteilung.

Als Mindestalter wurden 18 Jahre angenommen. Soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung zulässt, waren zwischen 0,1%o bis 3,5%o der Patienten (was 1 bis 30 Patienten entspricht) jünger als 18 Jahre.

3.3.6.3.1 OLU-Relevanz aus Perspektive seltener Krankheiten

Als seltene Krankheiten wurden Non-Hodgkin-Lymphome, Amyloidosen und Monoklonalen Gammopathien als mögliche Off-Label-Indikationen für Bortezomib entdeckt, wobei aber Amyloidosen und Monoklonalen Gammopathien multiplen Myelomen assoziiert sein können, so daß es sich um scheinbaren Off-Label-Use gehandelt haben könnte. Infolge der Datenschutzregelung ohne Quantifizierung wurde des weiteren Off-Label-Use bei Makroglobulinämie Waldenström identifiziert.

3.3.6.3.2 OLU-Relevanz aus quantitativer Perspektive

Bortezomib wurde bei 2,6% off-label eingesetzt, was aber teilweise auf unvollständiges bzw. unscharfes Kodieren zurückführbar sein könnte.

3.3.7 Cabazitaxel (L01CD04)

3.3.7.1 Anwendungsgebiete (2011/2015/2016):

JEVTANA ist in Kombination mit Prednison oder Prednisolon zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit hormonrefraktärem metastasiertem Prostatakarzinom angezeigt, die mit einem Docetaxel-basierten Therapieschema vorbehandelt sind

Die optimale Behandlungsdauer ist nicht festgeschrieben.

Als Mindestalter wurden 18 Jahre angenommen („Die Sicherheit und Wirksamkeit von JEVTANA bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.“).

Operationalisierung der Anwendungsgebiete:

- C61 Bösartige Neubildung der Prostata

Kritik der Operationalisierung

Die Operationalisierung wurde als sehr gut bewertet.

3.3.7.2. Ergebnisse:

3.3.7.2.1 Übersicht: Verordnungen nach Altersgruppen

Mit Cabazitaxel wurden n=730 (OLU ILU) bzw. n=730 (ILU IOLU) Patienten behandelt (Tab. 3.3.7.2.1.1). Bei 99,73% der Patienten standen der Auswertung ambulant und ggf. anläßlich eines stationären Aufenthaltes im Beobachtungszeitraum kodierte Diagnosen, bei dem Rest ausschließlich anläßlich eines stationären Aufenthaltes kodierte Diagnosen zur Verfügung. Patienten mit IOLU machten 100% der OLU-Patienten aus. In erster Betrachtung gemäß Operationalisierung betrug ILU 96% und OLU 4%.

Tabelle 3.3.7.2.1.1: Verordnung von Cabazitaxel im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU)

	CNT_D_PSID **_IOLU**	CNT_D_PSID **_ILU**	CNT_D_PSID **_OLU**	Anteil IOLU an OLU	Anteil ambulant
	30	700	30	100,00%	
total	730		730		
total	4,1%	95,9%	4,1%		
ambulant	30	698	30	100,00%	
	728		728		
	4,1%	95,9%	4,1%		99,73%

Die drei Gruppen (ILU, OLU, IOLU) wiesen – soweit die Datenschutzregelung dies ermessen lässt – ähnliche Altersverteilungen mit einem Gipfel in der 8. Dekade auf (Tab. 3.3.7.2.1.2, Abb. 3.3.7.2.2.1).

Tabelle 3.3.7.2.1.2: Verordnung von Cabazitaxel im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	CNT_D_PSID **_IOLU**	CNT_D_PSID **_ILU**	CNT_D_PSID **_OLU**
< 1			
1 < 14			
14 < 18			
18 < 30			
30 < 40			
40 < 50	30	30	30
50 < 60	30	66	30
60 < 70	30	221	30
70 < 80	30	352	30
80 < 90		59	
90 < 100			
>= 100			
subtotal min	4	699	4
subtotal max	120	728	120
total min	703		703
total max	848		848
total min	0,6%	99,4%	0,6%
total max	14,2%	85,8%	14,2%

3.3.7.2.2 Übersicht: Verordnungen nach Geschlecht und Altersgruppen

Bei einem Anteil von etwa 0,4% bis 10% (Datenschutzregelung) des weiblichen Geschlechtes („1“) lag die Quote des OLU bezüglich des Anwendungsgebietes beim weiblichen Geschlecht zwangsläufig bei 100%, beim männlichen zwischen 0,4% und 11% (Tab. 3.3.7.2.2.1, Abb. 3.3.7.2.2.1), soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung erlaubte.

Tabelle 3.3.7.2.2.1: Verordnung von Cabazitaxel im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht (1=w, 2=m)

AGEGROUP	SEX	CNT_D_PSID **_IOLU**	CNT_D_PSID **_ILU**	CNT_D_PSID **_OLU**	SEX	CNT_D_PSID **_IOLU**	CNT_D_PSID **_ILU**	CNT_D_PSID **_OLU**
< 1	1				2	0	0	0
1 < 14	1				2	0	0	0
14 < 18	1				2	0	0	0
18 < 30	1				2	0	0	0
30 < 40	1				2	0	0	0
40 < 50	1	30		30	2	30	30	30
50 < 60	1	30		30	2	0	66	0
60 < 70	1	30		30	2	30	221	30
70 < 80	1				2	30	352	30
80 < 90	1				2	0	59	0
90 < 100	1				2	0	0	0
>= 100	1				2	0	0	0
subtotal min		3	0	3		3	699	3

subtotal max		90	0	90		90	728	90
total min		3		3		702		702
total max		90		90		818		818
total min		100,0%	0,0%	100,0%		0,4%	99,6%	0,4%
total max		100,0%	0,0%	100,0%		11,0%	89,0%	11,0%
total min								705
total max								908
total min				0,4%				99,6%
total max				9,9%				90,1%

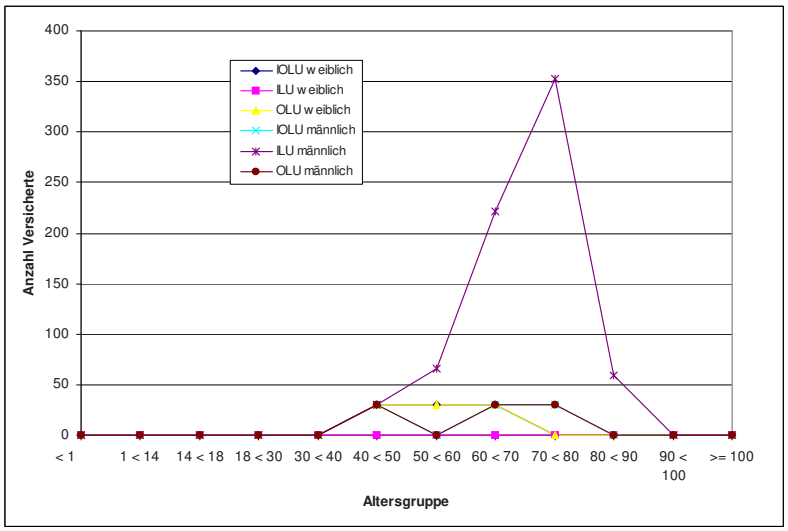


Abbildung 3.3.7.2.2.1: Verordnung von Cabazitaxel im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht

3.3.7.2.3 Analyse der Diagnosen in der In-Label-Gruppe

In der ILU-Gruppe fanden sich 700 Nennungen von 1 Kode gemäß Operationalisierung, also der Größe der ILU-Gruppe entsprechend (Tab. 3.3.7.2.3.1).

Tabelle 3.3.7.2.3.1: Verordnung von Cabazitaxel im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU): Versicherte mit Nennung der Indikationen

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen	Anteil an ILU total
C61	Bösartige Neubildung der Prostata	700	100,0%	100,00%

3.3.7.2.4 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen

Als Mindestalter wurden 18 Jahre angenommen. Gemäß Tabellen 3.3.7.2.2.1 und 3.3.7.2.4.1 waren, soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung zulässt, keine Patienten jünger als 18 Jahre.

Tabelle 3.3.7.2.4.1: Verordnung von Cabazitaxel im Alter von <18 Jahren (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	ILU+OLU
0 < 18 min	0,00000%	0,00000%	0,00000%	0,000%
0 < 18 max	0,00000%	0,00000%	0,00000%	0,000%

3.3.7.2.5 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen nach Geschlecht

Als Mindestalter wurden 18 Jahre angenommen. Gemäß Tab. 3.3.7.2.2.1 und Tab. 3.3.7.2.5.1 bei beiden Geschlechtern keine Patienten jünger als 18 Jahren, soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung erlaubte.

Tabelle 3.3.7.2.5.1: Verordnung von Cabazitaxel bei Kindern und Jugendlichen als Anteil aller Verordnungen gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU), differenziert nach Geschlecht (max/min gemäß Datenschutzregelung; 1=w, 2=m).

AGEGROUP	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**
0 < 18 min	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%
0 < 18 max	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%

3.3.7.2.6 Analyse der Diagnosen in der Off-Label-Gruppe

In der OLU-Gruppe waren 20 Diagnosen, für die infolge der Datenschutzregelung die Zahl der Nennungen nicht übermittelt wurde, zu sichten. (Tab. 3.3.7.2.6.1). Dabei fanden sich Kodes zu Primärtumoren des Rectums und Gehirns.

Tabelle 3.3.7.2.6.1: Verordnung von Cabazitaxel außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): ausgewählte Diagnosen aus ICD-Kapitel C (238% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
C20	Bösartige Neubildung des Rektums		#DIV/0!	0,0%
C711	Bösartige Neubildung: Frontallappen		#DIV/0!	0,0%
C719	Bösartige Neubildung: Gehirn, nicht näher bezeichnet		#DIV/0!	0,0%

Beim Vergleich der Häufigkeiten (Anteil an der Gruppe) der Nennungen aller ICD-Kodes der OLU-Gruppe mit den Häufigkeiten derselben Kodes der ILU-Gruppe wurden 5 Kodes der OLU-Gruppe in der ILU-Gruppe nicht angetroffen, von denen 3 den o.g. Primärtumoren galten. Die 15 angetroffenen Kodes bedeuten, daß in der ILU-Gruppe diese Diagnosen als Komorbiditäten oder Diagnosewechsel im Beobachtungszeitraum vertreten waren, die in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use hätten motiviert haben können, sofern es sich nicht um scheinbaren Off-Label-Use infolge unvollständiger Kodierung handelte. Wieviele Kodes (einschließlich der in der ILU-Gruppe nicht angetroffenen Kodes) in der OLU-Gruppe häufiger waren als in der ILU-Gruppe, wieviele Kodes in der ILU-Gruppe (Abb. 3.3.7.2.6.1) ließ sich infolge der Datenschutzregelung nicht ermitteln. Formallogisch kann nicht davon ausgegangen werden, nur die in der OLU-Gruppe

häufigeren Diagnosen kämen als Motiv für einen Off-Label-Use in Frage, denn z.B. eine Komorbidität in der ILU-Gruppe kann sehr wohl in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use initiiert haben. Ist ein Kode aber in der OLU-Gruppe häufiger vertreten, so darf dies als einen beabsichtigten Off-Label-Use stützend interpretiert werden. Die in der OLU-Gruppe angetroffenen Kodes zu Primärtumoren aus ICD-Kapitel C fehlten in der ILU-Gruppe, was eine Interpretation als beabsichtigten Off-Label-Use stützen konnte (Tab. 3.3.7.2.6.2).

Tabelle 3.3.7.2.6.2: Verordnung von Cabazitaxel außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Vergleich mit den Häufigkeiten in der ILU-Gruppe (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) der Diagnosen im ICD-Kapitel C

ICD_CODE	Differenz Anteil in OLU-Gruppe minus ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an ILU total	ErsterWert von Anteil an OLU-Gruppe	ErsterWert von ICD_TITEL_2010/2011
C20				Bösartige Neubildung des Rektums
C711				Bösartige Neubildung: Frontallappen
C719				Bösartige Neubildung: Gehirn, nicht näher bezeichnet

Die Diagnosen mit den größten Unterschieden der Häufigkeiten waren zur Frage des Off-Label-Use nicht zusätzlich informativ (Tab. 3.3.7.2.6.3), weil die Unterschiede infolge der Datenschutzregelung nicht ermittelt werden konnten.

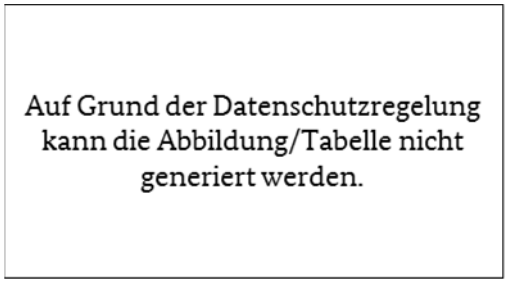


Abbildung 3.3.7.2.6.1: Verordnung von Cabazitaxel außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) der Diagnosen

Tabelle 3.3.7.2.6.3: Verordnung von Cabazitaxel außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Die Diagnosen mit den größten Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) der Diagnosen (242% der ILU-Gruppe, x% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	Differenz Anteil in OLU-Gruppe minus ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an ILU total	ErsterWert von Anteil an OLU-Gruppe	ErsterWert von ICD_TITEL_2010/2011
C20	?		?	Bösartige Neubildung des Rektums
C711	?		?	Bösartige Neubildung: Frontallappen
C719	?		?	Bösartige Neubildung: Gehirn, nicht näher bezeichnet
E038	?		?	Sonstige näher bezeichnete Hypothyreose
E040	?		?	Nichttoxische diffuse Struma
E1190	?	24,14%	?	Nicht primär insulinabhängiger Diabetes mellitus [Typ-2-Diabetes]: Ohne Komplikationen: Nicht als entgleist bezeichnet
E782	?	8,43%	?	Gemischte Hyperlipidämie
E785	?	17,43%	?	Hyperlipidämie, nicht näher bezeichnet
F459	?	5,29%	?	Somatoforme Störung, nicht näher bezeichnet
G406	?		?	Grand-mal-Anfälle, nicht näher bezeichnet (mit oder ohne Petit mal)
H524	?	17,29%	?	Presbyopie
I1000	?	43,00%	?	Benigne essentielle Hypertonie: Ohne Angabe einer hypertensiven Krise
I1090	?	57,29%	?	Essentielle Hypertonie, nicht näher bezeichnet: Ohne Angabe einer hypertensiven Krise
I259	?	13,86%	?	Chronische ischämische Herzkrankheit, nicht näher bezeichnet
I4810	?	5,14%	?	Vorhofflimmern: Paroxysmal
I839	?	6,14%	?	Varizen der unteren Extremitäten ohne Ulzeration oder Entzьndung
M512	?	5,43%	?	Sonstige näher bezeichnete Bandscheibenverlagerung
Z850	?		?	Bösartige Neubildung der Verdauungsorgane in der Eigenanamnese
Z923	?	15,57%	?	Bestrahlung in der Eigenanamnese
Z926	?	22,57%	?	Zytostatische Chemotherapie wegen bösartiger Neubildung in der Eigenanamnese

3.3.7.3 Bewertung:

Der Off-Label-Use von Cabazitaxel belief sich auf 4% und galt wahrscheinlich bösartigen Neubildungen im Bereich von Rektum und Gehirn. Für alle diese Tumorarten wird Cabazitaxel in der Literatur diskutiert.

Das weibliche Geschlecht hatte einen Anteil von 0,4% bis 10% (Datenschutzregelung), der angesichts zugelassenen Indikationen bei In-Label-Use eigentlich 0% hätte betragen müssen.

Das Mindestalter von 18 Jahren wurde nicht unterschritten.

3.3.7.3.1 OLU-Relevanz aus Perspektive seltener Krankheiten

Als seltene Krankheiten, die einen Off-Label-Use von Cabazitaxel motiviert haben konnten, wurden bösartige Neubildungen im Bereich des Gehirns identifiziert. Für Glioblastome wird Cabazitaxel in der Literatur diskutiert.

3.3.7.3.2 OLU-Relevanz aus quantitativer Perspektive

Der Off-Label-Use von Cabazitaxel belief sich auf 4%.

3.3.8 Capecitabin (L01BC06)

3.3.8.1 Anwendungsgebiete (2001/2006/2016):

- zur adjuvanten Behandlung von Patienten nach Operation eines *Kolonkarzinoms* im Stadium III (Dukes Stadium C)
- zur Behandlung des metastasierten *Kolorektalkarzinoms*
- in Kombination mit einem platinhaltigen Anwendungsschema als First-line-Therapie des fortgeschrittenen *Magenkarzinoms*
- in Kombination mit Docetaxel zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem *Mammakarzinom* nach Versagen einer zytotoxischen Chemotherapie. Eine frühere Behandlung sollte ein Anthracyclin enthalten haben.
- als Monotherapie zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem *Mammakarzinom*, bei denen eine Therapie mit Taxanen und Anthracyclinen versagt hat oder eine weitere Anthracyclinbehandlung nicht angezeigt ist.

Die optimale Behandlungsdauer ist nicht exakt festgeschrieben („werden insgesamt 6 Monate empfohlen“).

Als Mindestalter wurden 18 Jahre angenommen („Es gibt in den Anwendungsgebieten Kolon-, Kolorektal-, Magen- und Mammakarzinom keinen relevanten Nutzen von Capecitabin bei Kindern und Jugendlichen.“).

Operationalisierung der Anwendungsgebiete:

- C50.- Bösartige Neubildung der Brustdrüse [Mamma]
- C16.- Bösartige Neubildung des Magens
- C18.- Bösartige Neubildung des Kolons
- C19 Bösartige Neubildung am Rektosigmoid, Übergang

Kritik der Operationalisierung

Die Operationalisierung wurde nur als ausreichend bewertet, weil die Tumorstadien und weiteren Nebenbedingungen nicht gewürdigt werden konnten.

3.3.8.2. Ergebnisse:

3.3.8.2.1 Übersicht: Verordnungen nach Altersgruppen

Mit Capecitabin wurden n=28.380 (OLU ILU) bzw. n=28.145 (ILU IOLU) Patienten behandelt (Tab. 3.3.8.2.1.1). Bei 99,89% der Patienten standen der Auswertung ambulant und ggf. anläßlich eines stationären Aufenthaltes im Beobachtungszeitraum kodierte Diagnosen, bei dem Rest ausschließlich anläßlich eines stationären Aufenthaltes kodierte Diagnosen zur Verfügung. Patienten mit IOLU machten etwa 86% der OLU-Patienten aus, weshalb auf gesonderte Sichtung der Diagnosen in der IOLU-Gruppe verzichtet wurde. In erster Betrachtung gemäß Operationalisierung betrug ILU 94%, OLU 6% und IOLU 5%.

Tabelle 3.3.8.2.1.1: Verordnung von Capecitabin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU)

	CNT_D_PSID **_IOLU**	CNT_D_PSID **_ILU**	CNT_D_PSID **_OLU**	Anteil IOLU an OLU	Anteil ambulant
	1481	26664	1716	86,31%	
total	28145		28380		
total	5,3%	94,0%	6,0%		
ambulant	1685	26401	1947	86,54%	
	28086		28348		
	6,0%	93,1%	6,9%		99,89%

Die drei Gruppen (ILU, OLU, IOLU) wiesen – soweit die Datenschutzregelung dies ermessen lässt – ähnliche Altersverteilungen mit Häufungen in der 5. bis 9. Dekade auf (Tab. 3.3.8.2.1.2, Abb. 3.3.8.2.2.1).

Tabelle 3.3.8.2.1.2: Verordnung von Capecitabin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	CNT_D_PSID **_IOLU**	CNT_D_PSID **_ILU**	CNT_D_PSID **_OLU**
< 1			
1 < 14	30		30
14 < 18			
18 < 30	30	53	30
30 < 40	30	409	30
40 < 50	100	2053	117
50 < 60	308	4432	351
60 < 70	462	6768	541
70 < 80	460	9409	536
80 < 90	115	3446	130
90 < 100	30	93	30
>= 100		30	
subtotal min	1449	26664	1679
subtotal max	1565	26693	1795
total min	28113		28343
total max	28258		28488
total min	5,2%	94,1%	5,9%
total max	5,5%	93,7%	6,3%

3.3.8.2.2 Übersicht: Verordnungen nach Geschlecht und Altersgruppen

Bei einem Anteil von etwa 59% des weiblichen Geschlechtes („1“) lag die Quote des OLU beim männlichen Geschlecht um relativ etwa 40% höher (Tab. 3.3.8.2.2.1, Abb. 3.3.8.2.2.1), soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung erlaubte.

Tabelle 3.3.8.2.2.1: Verordnung von Capecitabin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht (1=w, 2=m)

AGEGROUP	SEX	CNT_D_PSID_**IOLU**	CNT_D_PSID_**ILU**	CNT_D_PSID_**OLU**	SEX	CNT_D_PSID_**IOLU**	CNT_D_PSID_**ILU**	CNT_D_PSID_**OLU**
< 1	1				2	0	0	0
1 < 14	1	30		30	2	0	0	0
14 < 18	1				2	0	0	0
18 < 30	1	30	34	30	2	30	30	30
30 < 40	1	30	305	30	2	30	104	30
40 < 50	1	46	1515	51	2	54	538	66
50 < 60	1	131	2843	141	2	177	1589	210
60 < 70	1	193	3916	233	2	269	2852	308
70 < 80	1	226	5177	255	2	234	4232	281
80 < 90	1	58	1987	66	2	57	1459	64
90 < 100	1	30	73	30	2	30	30	30
>= 100	1		30		2	0	0	0
subtotal min		658	15851	750		794	10776	932
subtotal max		774	15880	866		881	10834	1019
total min		16509		16601		11570		11708
total max		16654		16746		11715		11853
total min		4,0%	95,5%	4,5%		6,9%	92,0%	8,0%
total max		4,6%	94,8%	5,2%		7,5%	91,4%	8,6%
total min								28309
total max								28599
total min				58,6%				41,4%
total max				58,6%				41,4%

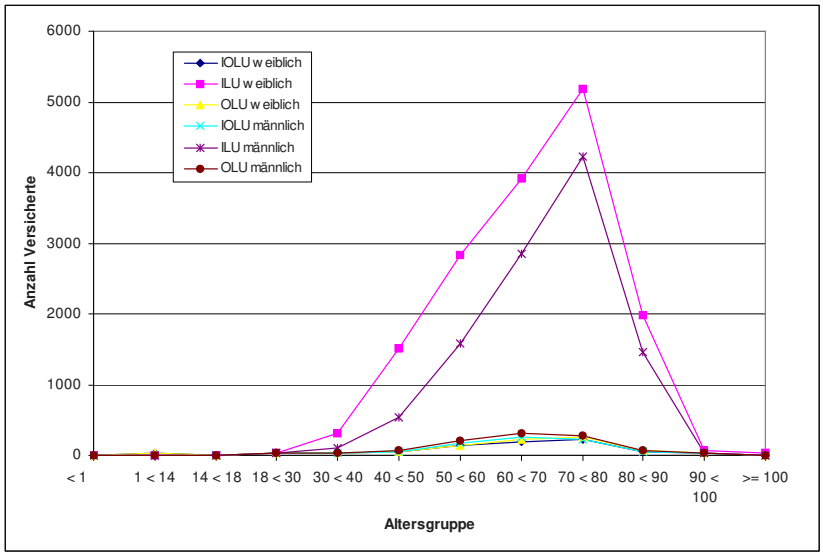


Abbildung 3.3.8.2.2.1: Verordnung von Capecitabin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht

3.3.8.2.3 Analyse der Diagnosen in der In-Label-Gruppe

In der ILU-Gruppe fanden sich 57.498 Nennungen von 30 Kodes gemäß Operationalisierung, also mehr als dem Doppelten der Größe der ILU-Gruppe entsprechend (Tab. 3.3.8.2.3.1). Ursachen können nur Mehrfachkodierungen sein, also Komorbiditäten und oder infolge zwischen Ärzten

und über die Quartale variierender Kodiergewohnheiten wechselnde Kodes, auch unterschiedliche Kodes zum selben Sachverhalt. Dennoch ist sicher, daß jedem Versicherten der ILU-Gruppe mindestens einmal einer dieser In-Label-Kodes zugeordnet wurde.

Tabelle 3.3.8.2.3.1: Verordnung von Capecitabin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU): Versicherte mit Nennung der Indikationen

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen	Anteil an ILU total
C160	Bösartige Neubildung: Kardia	1408	2,4%	5,28%
C161	Bösartige Neubildung: Fundus ventriculi	143	0,2%	0,54%
C162	Bösartige Neubildung: Corpus ventriculi	877	1,5%	3,29%
C163	Bösartige Neubildung: Antrum pyloricum	662	1,2%	2,48%
C164	Bösartige Neubildung: Pylorus	122	0,2%	0,46%
C165	Bösartige Neubildung: Kleine Kurvatur des Magens, nicht näher bezeichnet	156	0,3%	0,59%
C166	Bösartige Neubildung: Große Kurvatur des Magens, nicht näher bezeichnet	75	0,1%	0,28%
C168	Bösartige Neubildung: Magen, mehrere Teilbereiche überlappend	592	1,0%	2,22%
C169	Bösartige Neubildung: Magen, nicht näher bezeichnet	2707	4,7%	10,15%
C180	Bösartige Neubildung: Zäkum	1874	3,3%	7,03%
C181	Bösartige Neubildung: Appendix vermiformis	190	0,3%	0,71%
C182	Bösartige Neubildung: Colon ascendens	3014	5,2%	11,30%
C183	Bösartige Neubildung: Flexura coli dextra [hepatica]	646	1,1%	2,42%
C184	Bösartige Neubildung: Colon transversum	1306	2,3%	4,90%
C185	Bösartige Neubildung: Flexura coli sinistra [lienalis]	572	1,0%	2,15%
C186	Bösartige Neubildung: Colon descendens	1303	2,3%	4,89%
C187	Bösartige Neubildung: Colon sigmoideum	5133	8,9%	19,25%
C188	Bösartige Neubildung: Kolon, mehrere Teilbereiche überlappend	722	1,3%	2,71%
C189	Bösartige Neubildung: Kolon, nicht näher bezeichnet	9555	16,6%	35,83%
C19	Bösartige Neubildung am Rektosigmoid, Übergang	2256	3,9%	8,46%
C20	Bösartige Neubildung des Rektums	7007	12,2%	26,28%
C500	Bösartige Neubildung: Brustwarze und Warzenhof	400	0,7%	1,50%
C501	Bösartige Neubildung: Zentraler Drüsenkörper der Brustdrüse	1254	2,2%	4,70%
C502	Bösartige Neubildung: Oberer innerer Quadrant der Brustdrüse	545	0,9%	2,04%
C503	Bösartige Neubildung: Unterer innerer Quadrant der Brustdrüse	323	0,6%	1,21%
C504	Bösartige Neubildung: Oberer äußerer Quadrant der Brustdrüse	2176	3,8%	8,16%

C505	Bösartige Neubildung: Unterer äußerer Quadrant der Brustdrüse	385	0,7%	1,44%
C506	Bösartige Neubildung: Recessus axillaris der Brustdrüse	532	0,9%	2,00%
C508	Bösartige Neubildung: Brustdrüse, mehrere Teilbereiche überlappend	3228	5,6%	12,11%
C509	Bösartige Neubildung: Brustdrüse, nicht näher bezeichnet	8335	14,5%	31,26%
			57498	
			ILU total	26664

3.3.8.2.4 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen

Als Mindestalter wurden 18 Jahre angenommen. Gemäß Tabellen 3.3.8.2.2.1 und 3.3.8.2.4.1 waren, soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung zulässt, zwischen 0,04%o bis 1%o der Patienten (entsprechend 1 bis 30 Patienten) jünger als 18 Jahre.

Tabelle 3.3.8.2.4.1: Verordnung von Capecitabin im Alter von <18 Jahren (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	ILU+OLU
< 1 min	0,00000%	0,00000%	0,00000%	0,000%
1 < 14 min	0,00356%	0,00000%	0,00353%	0,004%
14 < 18 min	0,00000%	0,00000%	0,00000%	0,000%
< 1 max	0,00000%	0,00000%	0,00000%	0,000%
1 < 14 max	0,10616%	0,00000%	0,10531%	0,105%
14 < 18 max	0,00000%	0,00000%	0,00000%	0,000%
AGEGROUP	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	ILU+OLU
0 < 18 min	0,00356%	0,00000%	0,00353%	0,004%
0 < 18 max	0,10616%	0,00000%	0,10531%	0,105%

3.3.8.2.5 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen nach Geschlecht

Als Mindestalter wurden 18 Jahre angenommen. Gemäß Tab. 3.3.8.2.2.1 und Tab. 3.3.8.2.5.1 galt bei Kindern und Jugendlichen der Off-Label-Use bezüglich der Anwendungsgebiete ausschließlich dem weiblichen Geschlecht, soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung erlaubt.

Tabelle 3.3.8.2.5.1: Verordnung von Capecitabin bei Kindern und Jugendlichen als Anteil aller Verordnungen gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU), differenziert nach Geschlecht (max/min gemäß Datenschutzregelung; 1=w, 2=m).

AGEGROUP	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**
0 < 18 min	1	0,006%	0,000%	0,006%	2	0,000%	0,000%	0,000%
0 < 18 max	1	0,180%	0,000%	0,179%	2	0,000%	0,000%	0,000%

Analysen der zugrunde liegenden Indikationen waren angesichts der geringen Anzahl Patienten in Verbindung mit der Datenschutzregelung unmöglich.

3.3.8.2.6 Analyse der Diagnosen in der Off-Label-Gruppe

In der OLU-Gruppe waren 235 Diagnosen mit 27.032 Nennungen bei einer Gruppengröße von 1.716 zu sichten. An Rang 4 und 6 fanden sich nicht disjunkte Kodes zum Pankreaskarzinom entsprechend mindestens 32,3% der OLU-Gruppe. Deshalb wurden in der OLU-Gruppe die Kodes aus diesem Bereich gezielt gesichtet (Tab. 3.3.8.2.6.1). Dabei fanden sich weitere Kodes, die Off-Label-Use darstellten, und potenziell beabsichtigte Off-Label-Indikationen zu Neubildungen von Ösophagus, Dünndarm, Leber, Gallengängen, Gallenblase, Bronchien und Lunge, Haut, Ovar und Prostata.

Tabelle 3.3.8.2.6.1: Verordnung von Capecitabin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): ausgewählte Diagnosen aus ICD-Kapitel C (3,7-Faches der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
C151	Bösartige Neubildung: Thorakaler Ösophagus	58	0,9%	3,4%
C152	Bösartige Neubildung: Abdominaler Ösophagus	45	0,7%	2,6%
C154	Bösartige Neubildung: Ösophagus, mittleres Drittel	31	0,5%	1,8%
C155	Bösartige Neubildung: Ösophagus, unteres Drittel	174	2,8%	10,1%
C158	Bösartige Neubildung: Ösophagus, mehrere Teilbereiche überlappend	50	0,8%	2,9%
C159	Bösartige Neubildung: Ösophagus, nicht näher bezeichnet	268	4,2%	15,6%
C179	Bösartige Neubildung: Dünndarm, nicht näher bezeichnet	64	1,0%	3,7%
C220	Leberzellkarzinom	90	1,4%	5,2%
C221	Intrahepatisches Gallengangskarzinom	198	3,1%	11,5%
C229	Bösartige Neubildung: Leber, nicht näher bezeichnet	81	1,3%	4,7%
C23	Bösartige Neubildung der Gallenblase	58	0,9%	3,4%
C240	Bösartige Neubildung: Extrahepatischer Gallengang	140	2,2%	8,2%
C250	Bösartige Neubildung: Pankreaskopf	459	7,3%	26,7%
C251	Bösartige Neubildung: Pankreaskörper	132	2,1%	7,7%

C252	Bösartige Neubildung: Pankreasschwanz	72	1,1%	4,2%
C257	Bösartige Neubildung: Sonstige Teile des Pankreas	64	1,0%	3,7%
C258	Bösartige Neubildung: Pankreas, mehrere Teilbereiche überlappend	81	1,3%	4,7%
C259	Bösartige Neubildung: Pankreas, nicht näher bezeichnet	555	8,8%	32,3%
C349	Bösartige Neubildung: Bronchus oder Lunge, nicht näher bezeichnet	83	1,3%	4,8%
C449	Bösartige Neubildung der Haut, nicht näher bezeichnet	35	0,6%	2,0%
C56	Bösartige Neubildung des Ovars	46	0,7%	2,7%
C61	Bösartige Neubildung der Prostata	95	1,5%	5,5%
C759	Bösartige Neubildung: Endokrine Drüse, nicht näher bezeichnet	72	1,1%	4,2%
C770	Sekundäre und nicht näher bezeichnete bösartige Neubildung: Lymphknoten des Kopfes, des Gesichtes und des Halses	62	1,0%	3,6%
C771	Sekundäre und nicht näher bezeichnete bösartige Neubildung: Intrathorakale Lymphknoten	127	2,0%	7,4%
C772	Sekundäre und nicht näher bezeichnete bösartige Neubildung: Intraabdominale Lymphknoten	288	4,6%	16,8%
C778	Sekundäre und nicht näher bezeichnete bösartige Neubildung: Lymphknoten mehrerer Regionen	74	1,2%	4,3%
C779	Sekundäre und nicht näher bezeichnete bösartige Neubildung: Lymphknoten, nicht näher bezeichnet	159	2,5%	9,3%
C780	Sekundäre bösartige Neubildung der Lunge	369	5,8%	21,5%
C782	Sekundäre bösartige Neubildung der Pleura	30	0,5%	1,7%
C786	Sekundäre bösartige Neubildung des Retroperitoneums und des Peritoneums	276	4,4%	16,1%
C787	Sekundäre bösartige Neubildung der Leber und der intrahepatischen Gallengänge	702	11,1%	40,9%
C793	Sekundäre bösartige Neubildung des Gehirns und der Hirnhäute	31	0,5%	1,8%
C795	Sekundäre bösartige Neubildung des Knochens und des Knochenmarkes	218	3,5%	12,7%
C7988	Sekundäre bösartige Neubildung sonstiger näher bezeichneter Lokalisationen	100	1,6%	5,8%
C799	Sekundäre bösartige Neubildung nicht näher bezeichneter Lokalisation	158	2,5%	9,2%
C800	Bösartige Neubildung, primäre Lokalisation unbekannt, so bezeichnet	216	3,4%	12,6%
C809	Bösartige Neubildung, nicht näher bezeichnet	203	3,2%	11,8%
D376	Neubildung unsicheren oder unbekannten Verhaltens: Leber, Gallenblase und Gallengänge	102	1,6%	5,9%
D377	Neubildung unsicheren oder unbekannten Verhaltens: Sonstige Verdauungsorgane	102	1,6%	5,9%

D3770	Neubildung unsicheren oder unbekannten Verhaltens: Pankreas	31	0,5%	1,8%
D381	Neubildung unsicheren oder unbekannten Verhaltens: Trachea, Bronchus und Lunge	34	0,5%	2,0%
D489	Neubildung unsicheren oder unbekannten Verhaltens, nicht näher bezeichnet	78	1,2%	4,5%

Die disjunkten Kodes zu den Primärtumoren (Tab. 3.3.8.2.6.1) erklärten - bei konservativer Berücksichtigung nur der Maxima der Nennungen zu jeder Lokalisation - etwa 95% der OLU-Gruppe. Die gefundenen Nennungen aus ICD-Kapitel C könnten also 100% des apparenten Off-Label-Use erklären. Metastasen wurden bei 151% kodiert; indem ein Patient von Metastasen an mehreren Lokalisationen betroffen sein kann, waren die Nennungen der disjunkten Kodes aber nicht schlicht additiv interpretierbar. Es blieb unbekannt, inwieweit parallel auch die für die Metastasen verantwortlichen Primärtumoren kodiert worden waren. Letztlich war eine Quantifizierung des Anteils der Patienten mit sekundären Neubildungen folglich unmöglich, so daß nur qualitativ angenommen werden konnte, daß ein bedeutsamer Teil der Patienten von Metastasen betroffen war, also an fortgeschrittenen Malignomen litt. Der Off-Label-Use dürfte aber allein durch die Primärtumoren Tab. 3.3.8.2.6.1) vollständig aufgeklärt worden sein. Für alle diese Malignome wird Capecitabin in der Literatur diskutiert, zumal Capecitabin als Prodrug) im Organismus zu 5-Fluoruracil umgewandelt wird, was insbesondere den dominanten Off-Label-Use bei Neubildungen des Pankreas erklären könnte. Diese Malignome stellen überwiegend seltene Krankheiten dar.

Beim Vergleich der Häufigkeiten (Anteil an der Gruppe) der Nennungen aller ICD-Kodes der OLU-Gruppe mit den Häufigkeiten derselben Kodes der ILU-Gruppe wurden 7 Kodes der OLU-Gruppe in der ILU-Gruppe nicht angetroffen. Die 228 angetroffenen Kodes bedeuten, daß in der ILU-Gruppe diese Diagnosen als Komorbiditäten oder Diagnosewechsel im Beobachtungszeitraum vertreten waren, die in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use hätten motiviert haben können, sofern es sich nicht um scheinbaren Off-Label-Use infolge unvollständiger Kodierung handelte. 110 Kodes (einschließlich der in der ILU-Gruppe nicht angetroffenen Kodes) waren in der OLU-Gruppe häufiger als in der ILU-Gruppe, 125 Kodes in der ILU-Gruppe (Abb. 3.3.8.2.6.1). Formallogisch kann nicht davon ausgegangen werden, nur die in der OLU-Gruppe häufigeren Diagnosen kämen als Motiv für einen Off-Label-Use in Frage, denn z.B. eine Komorbidität in der ILU-Gruppe kann sehr wohl in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use initiiert haben.

Die als potenziell den Off-Label-Use motivierend identifizierten primären Malignome bestätigten sich bei Vergleich der Häufigkeiten in der ILU-Gruppe (Tab. 3.3.8.2.6.2).

Tabelle 3.3.8.2.6.2: Verordnung von Capecitabin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Vergleich mit den Häufigkeiten in der ILU-Gruppe (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) der Diagnosen (Primärtumoren und Metastasen) im ICD-Kapitel C

ICD_CODE	Differenz Anteil in OLU-Gruppe minus ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an ILU total	ErsterWert von Anteil an OLU-Gruppe	ErsterWert von ICD_TITEL_2010/2011
C151	3,09%	0,29%	3,38%	Bösartige Neubildung: Thorakaler ösophagus
C152	2,34%	0,29%	2,62%	Bösartige Neubildung: Abdominaler ösophagus
C154	1,81%	0,00%	1,81%	Bösartige Neubildung: ösophagus, mittleres Drittel
C155	8,74%	1,40%	10,14%	Bösartige Neubildung: ösophagus, unteres Drittel
C158	2,72%	0,19%	2,91%	Bösartige Neubildung: ösophagus, mehrere Teilbereiche ьberlappend
C159	13,74%	1,88%	15,62%	Bösartige Neubildung: ösophagus, nicht näher bezeichnet
C179	3,25%	0,48%	3,73%	Bösartige Neubildung: Dьnndarm, nicht näher bezeichnet
C220	4,94%	0,30%	5,24%	Leberzellkarzinom
C221	11,41%	0,12%	11,54%	Intrahepatisches Gallengangskarzinom
C229	3,05%	1,67%	4,72%	Bösartige Neubildung: Leber, nicht näher bezeichnet
C23	3,38%	0,00%	3,38%	Bösartige Neubildung der Gallenblase
C240	8,03%	0,13%	8,16%	Bösartige Neubildung: Extrahepatischer Gallengang
C250	26,31%	0,44%	26,75%	Bösartige Neubildung: Pankreaskopf
C251	7,69%	0,00%	7,69%	Bösartige Neubildung: Pankreaskörper
C252	4,20%	0,00%	4,20%	Bösartige Neubildung: Pankreasschwanz
C257	3,73%	0,00%	3,73%	Bösartige Neubildung: Sonstige Teile des Pankreas
C258	4,72%	0,00%	4,72%	Bösartige Neubildung: Pankreas, mehrere Teilbereiche ьberlappend
C259	31,75%	0,60%	32,34%	Bösartige Neubildung: Pankreas, nicht näher bezeichnet
C349	2,20%	2,64%	4,84%	Bösartige Neubildung: Bronchus oder Lunge, nicht näher bezeichnet
C449	-0,44%	2,48%	2,04%	Bösartige Neubildung der Haut, nicht näher bezeichnet
C56	1,26%	1,43%	2,68%	Bösartige Neubildung des Ovars
C61	2,76%	2,77%	5,54%	Bösartige Neubildung der Prostata
C759	4,06%	0,13%	4,20%	Bösartige Neubildung: Endokrine Drьse, nicht näher bezeichnet
C770	1,34%	2,27%	3,61%	Sekundäre und nicht näher bezeichnete bösartige Neubildung: Lymphknoten des Kopfes, des Gesichtes und des Halses

C771	3,86%	3,54%	7,40%	Sekundäre und nicht näher bezeichnete bösartige Neubildung: Intrathorakale Lymphknoten
C772	0,73%	16,06%	16,78%	Sekundäre und nicht näher bezeichnete bösartige Neubildung: Intraabdominale Lymphknoten
C778	1,96%	2,35%	4,31%	Sekundäre und nicht näher bezeichnete bösartige Neubildung: Lymphknoten mehrerer Regionen
C779	0,25%	9,01%	9,27%	Sekundäre und nicht näher bezeichnete bösartige Neubildung: Lymphknoten, nicht näher bezeichnet
C780	-1,24%	22,75%	21,50%	Sekundäre bösartige Neubildung der Lunge
C782	-2,95%	4,70%	1,75%	Sekundäre bösartige Neubildung der Pleura
C786	6,14%	9,95%	16,08%	Sekundäre bösartige Neubildung des Retroperitoneums und des Peritoneums
C787	3,38%	37,53%	40,91%	Sekundäre bösartige Neubildung der Leber und der intrahepatischen Gallengänge
C793	-2,68%	4,48%	1,81%	Sekundäre bösartige Neubildung des Gehirns und der Hirnhäute
C795	-8,34%	21,04%	12,70%	Sekundäre bösartige Neubildung des Knochens und des Knochenmarkes
C7988	-0,13%	5,96%	5,83%	Sekundäre bösartige Neubildung sonstiger näher bezeichneter Lokalisationen
C799	0,87%	8,34%	9,21%	Sekundäre bösartige Neubildung nicht näher bezeichneter Lokalisation
C800	10,00%	2,59%	12,59%	Bösartige Neubildung, primäre Lokalisation unbekannt, so bezeichnet
C809	3,71%	8,12%	11,83%	Bösartige Neubildung, nicht näher bezeichnet
D376	3,76%	2,19%	5,94%	Neubildung unsicheren oder unbekannten Verhaltens: Leber, Gallenblase und Gallengänge
D377	4,91%	1,04%	5,94%	Neubildung unsicheren oder unbekannten Verhaltens: Sonstige Verdauungsorgane
D3770	1,81%	0,00%	1,81%	Neubildung unsicheren oder unbekannten Verhaltens: Pankreas
D381	-0,01%	2,00%	1,98%	Neubildung unsicheren oder unbekannten Verhaltens: Trachea, Bronchus und Lunge
D489	1,02%	3,53%	4,55%	Neubildung unsicheren oder unbekannten Verhaltens, nicht näher bezeichnet

Zu den – disjunkten - Diagnosen mit den größten Unterschieden der Häufigkeiten gehörten Malignome von Gallengängen und Gallenblase (Tab. 3.3.8.2.6.3), vereinbar mit beabsichtigtem Off-Label-Use.

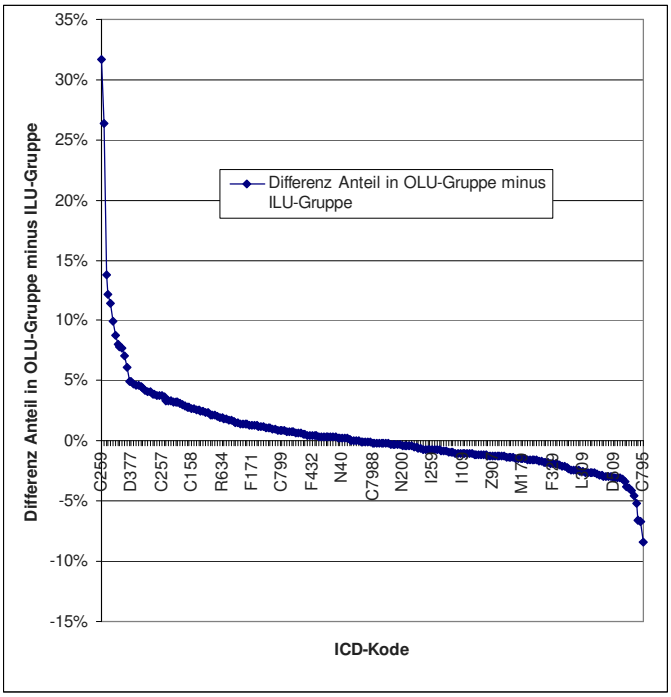


Abbildung 3.3.8.2.6.1: Verordnung von Capecitabin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) der Diagnosen

Tabelle 3.3.8.2.6.3: Verordnung von Capecitabin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Die 10 Diagnosen mit den größten Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) der Diagnosen (148% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	Differenz Anteil in OLU-Gruppe minus ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an ILU total	ErsterWert von Anteil an OLU-Gruppe	ErsterWert von ICD_TITEL_2010/2011
C259	31,75%	0,60%	32,34%	Bösartige Neubildung: Pankreas, nicht näher bezeichnet
C250	26,31%	0,44%	26,75%	Bösartige Neubildung: Pankreaskopf
C159	13,74%	1,88%	15,62%	Bösartige Neubildung: ösophagus, nicht näher bezeichnet
K831	12,13%	1,33%	13,46%	Verschluss des Gallenganges
C221	11,41%	0,12%	11,54%	Intrahepatisches Gallengangskarzinom
C800	10,00%	2,59%	12,59%	Bösartige Neubildung, primäre Lokalisation unbekannt, so bezeichnet
C155	8,74%	1,40%	10,14%	Bösartige Neubildung: ösophagus, unteres Drittel
C240	8,03%	0,13%	8,16%	Bösartige Neubildung: Extrahepatischer Gallengang
K868	7,85%	1,59%	9,44%	Sonstige näher bezeichnete Krankheiten des Pankreas
C251	7,69%	0,00%	7,69%	Bösartige Neubildung: Pankreaskörper

Als – überwiegend seltene - Krankheiten – jenseits der von den zugelassenen Anwendungsgebieten bereits erfassten - als Motiv für einen Off-Label-Use wurden Neubildungen von Ösophagus, Dünndarm, Leber, Gallengängen, Gallenblase, Bronchien und Lunge, Pankreas, Haut, Ovar und Prostata.identfiziert. Für anscheinend alle diese Malignome wird Capecitabin in der Literatur diskutiert.

3.3.8.3 Bewertung:

Wahrscheinlich belief sich der Off-Label-Use von Capecitabin auf etwa 6%. Durch Off-Label-Use bei bösartigen Neubildungen von Ösophagus, Dünndarm, Leber, Gallengängen, Gallenblase, Pankreas, Bronchien und Lunge, Haut, Ovar und Prostata wurde der Off-Label-Use wahrscheinlich vollständig aufgeklärt.

Das weibliche Geschlecht hatte einen Anteil von etwa 59%, was einer detaillierten Analyse grundsätzlich zugänglich wäre, aber angesichts der Vielzahl unterschiedlicher Malignome hier mit unvertretbarem Aufwand verbunden. Entsprechendes gilt für die Altersverteilung.

Das Mindestalter von 18 jahren wurde kaum (gemäß Datenschutzregelung bei 1 bis 30 Patienten) unterschritten.

3.3.8.3.1 OLU-Relevanz aus Perspektive seltener Krankheiten

Als seltene Krankheiten – jenseits der von den zugelassenen Anwendungsgebieten bereits erfassten - als Motiv für einen Off-Label-Use von Capecitabin wurden bösartige Neubildungen von Ösophagus, Dünndarm, Leber, Gallengängen, Gallenblase, Pankreas und Ovar identfiziert. Für anscheinend alle diese Malignome wird Capecitabin in der Literatur diskutiert..

3.3.8.3.2 OLU-Relevanz aus quantitativer Perspektive

Capecitabin wurde bei etwa 6% off-label i.w. bei seltenen Krankheiten eingesetzt.

3.3.9 Carboplatin (L01XA02)

3.3.9.1 Anwendungsgebiete (1997/2009/2016):

Als Monotherapie oder in Kombination mit anderen antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln zur Behandlung folgender Erkrankungen:

- Fortgeschrittenes epitheliales Ovarialkarzinom
- Kleinzelliges Bronchialkarzinom
- Plattenepithelkarzinome des Kopf-Hals-Bereiches
- Palliative Therapie von Zervixkarzinomen bei Lokalrezidiven oder Fernmetastasierung

Die zugelassenen Anwendungsgebiete unterscheiden sich zwischen den Fertigarzneimitteln.

Die optimale Behandlungsdauer ist nicht festgeschrieben.

Als Mindestalter wurden 14 Jahre angenommen („Für Kinder können derzeit keine spezifischen Dosierungsempfehlungen gegeben werden, da bei diesen Patienten noch nicht genügend Erfahrungen mit Carboplatin vorliegen."), wobei aber Unterschiede zwischen den Fertigarzneimitteln bestehen.

Operationalisierung der Anwendungsgebiete:

- C00.- Bösartige Neubildung der Lippe
- C01 Bösartige Neubildung des Zungengrundes
- C02.- Bösartige Neubildung sonstiger und nicht näher bezeichneter Teile der Zunge
- C03.- Bösartige Neubildung des Zahnfleisches
- C04.- Bösartige Neubildung des Mundbodens
- C05.- Bösartige Neubildung des Gaumens
- C06.- Bösartige Neubildung sonstiger und nicht näher bezeichneter Teile des Mundes
- C07 Bösartige Neubildung der Parotis
- C08.- Bösartige Neubildung sonstiger und nicht näher bezeichneter großer Speicheldrüsen
- C09.- Bösartige Neubildung der Tonsille
- C10.- Bösartige Neubildung des Oropharynx
- C11.- Bösartige Neubildung des Nasopharynx
- C12 Bösartige Neubildung des Recessus piriformis
- C13.- Bösartige Neubildung des Hypopharynx
- C14.- Bösartige Neubildung sonstiger und ungenau bezeichneter Lokalisationen der Lippe, der Mundhöhle und des Pharynx
- C30.- Bösartige Neubildung der Nasenhöhle und des Mittelohres
- C31.- Bösartige Neubildung der Nasennebenhöhlen
- C32.- Bösartige Neubildung des Larynx
- C33 Bösartige Neubildung der Trachea
- C34.- Bösartige Neubildung der Bronchien und der Lunge
- C53.- Bösartige Neubildung der Cervix uteri
- C56 Bösartige Neubildung des Ovars

Kritik der Operationalisierung

Die Operationalisierung wurde nur als befriedigend bewertet, weil die Histologie, Krankheitsstadien und Nebenbedingungen nicht gewürdigt werden konnten.

3.3.9.2. Ergebnisse:

3.3.9.2.1 Übersicht: Verordnungen nach Altersgruppen

Mit Carboplatin wurden n=33.765 (OLU+ILU) bzw. n=32.395 (ILU+IOLU) Patienten behandelt (Tab. 3.3.9.2.1.1). Bei 99,95% der Patienten standen der Auswertung ambulant und ggf. anläßlich eines stationären Aufenthaltes im Beobachtungszeitraum kodierte Diagnosen, bei dem Rest ausschließlich anläßlich eines stationären Aufenthaltes kodierte Diagnosen zur Verfügung. Patienten mit IOLU machten 84% der OLU-Patienten aus. In erster Betrachtung gemäß Operationalisierung betrug ILU 75%, OLU 25% und IOLU 22%.

Tabelle 3.3.9.2.1.1: Verordnung von Carboplatin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU)

	CNT_D_PSID **_IOLU**	CNT_D_PSID **_ILU**	CNT_D_PSID **_OLU**	Anteil IOLU an OLU	Anteil ambulant
	7145	25250	8515	83,91%	
total	32395		33765		
total	22,1%	74,8%	25,2%		
ambulant	7417	24916	8832	83,98%	
	32333		33748		
	22,9%	73,8%	26,2%		99,95%

Die Altersverteilungen der drei Gruppen (ILU, OLU, IOLU) waren vergleichbar (Tab. 3.3.9.2.1.2, Abb. 3.3.9.2.2.1), soweit die Datenschutzregelung eine Einschätzung erlaubte.

Tabelle 3.3.9.2.1.2: Verordnung von Carboplatin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	CNT_D_PSID **_IOLU**	CNT_D_PSID **_ILU**	CNT_D_PSID **_OLU**
< 1			
1 < 14	30		30
14 < 18	30	30	30
18 < 30	130	81	153
30 < 40	504	294	574
40 < 50	1128	2103	1362
50 < 60	1467	5409	1749
60 < 70	1768	7963	2132
70 < 80	1876	8102	2229
80 < 90	256	1284	296
90 < 100	30	30	30

>= 100			
subtotal min	7132	25238	8498
subtotal max	7219	25296	8585
total min	32370		33736
total max	32515		33881
total min	22,0%	74,8%	25,2%
total max	22,2%	74,7%	25,3%

3.3.9.2.2 Übersicht: Verordnungen nach Geschlecht und Altersgruppen

Bei einem Anteil von etwa 66% (Datenschutzregelung) des weiblichen Geschlechtes („1“) waren die Quoten des OLU bezüglich des Anwendungsgebietes beim beiden Geschlechtern vergleichbar (Tab. 3.3.9.2.2.1, Abb. 3.3.9.2.2.1), soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung erlaubte.

Tabelle 3.3.9.2.2.1: Verordnung von Carboplatin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht (1=w, 2=m)

AGEGROUP	SEX	CNT_D_PSID_**IOLU**	CNT_D_PSID_**ILU**	CNT_D_PSID_**OLU**	SEX	CNT_D_PSID_**IOLU**	CNT_D_PSID_**ILU**	CNT_D_PSID_**OLU**
< 1	1				2	0	0	0
1 < 14	1	30		30	2	30	0	30
14 < 18	1	30	30	30	2	0	0	30
18 < 30	1	31	77	36	2	99	30	117
30 < 40	1	245	270	283	2	259	30	291
40 < 50	1	737	1742	917	2	391	361	445
50 < 60	1	1110	3774	1333	2	357	1635	416
60 < 70	1	1273	4997	1573	2	495	2966	559
70 < 80	1	1212	4945	1481	2	664	3157	748
80 < 90	1	125	835	154	2	131	449	142
90 < 100	1	30	30	30	2	30	30	30
>= 100	1				2	0	0	0
subtotal min		4736	16642	5780		2398	8571	2721
subtotal max		4823	16700	5867		2456	8658	2808
total min		21378		22422		10969		11292
total max		21523		22567		11114		11466
total min		22,2%	74,2%	25,8%		21,9%	75,9%	24,1%
total max		22,4%	74,0%	26,0%		22,1%	75,5%	24,5%
total min								33714
total max								34033
total min				66,5%				33,5%
total max				66,3%				33,7%

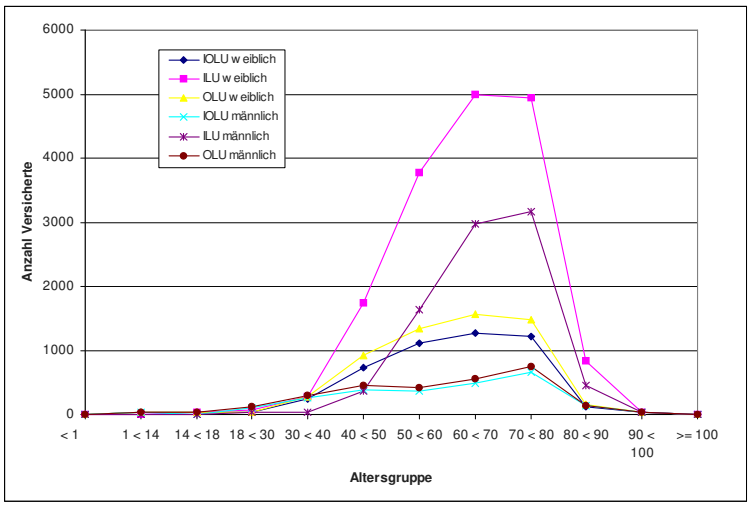


Abbildung 3.3.9.2.2.1: Verordnung von Carboplatin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht

3.3.9.2.3 Analyse der Diagnosen in der In-Label-Gruppe

In der ILU-Gruppe fanden sich 46.957 Nennungen von 89 Kodes gemäß Operationalisierung, also die Größe der ILU-Gruppe fast zweifach übersteigend (Tab. 3.3.9.2.3.1). Ursachen können nur Mehrfachkodierungen sein, also Komorbiditäten und oder infolge zwischen Ärzten und über die Quartale variierender Kodiergewohnheiten wechselnde Kodes, auch unterschiedliche Kodes zum selben Sachverhalt. Dennoch ist sicher, daß jedem Versicherten der ILU-Gruppe mindestens einmal einer dieser In-Label-Kodes zugeordnet wurde. Malignome der Ovarien und der Bronchien führten bei weitem.

Tabelle 3.3.9.2.3.1: Verordnung von Carboplatin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU): Versicherte mit Nennung der Indikationen

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen	Anteil an ILU total
C000	Bösartige Neubildung: Äußere Oberlippe	30	0,1%	0,12%
C001	Bösartige Neubildung: Äußere Unterlippe	30	0,1%	0,12%
C002	Bösartige Neubildung: Äußere Lippe, nicht näher bezeichnet	30	0,1%	0,12%
C003	Bösartige Neubildung: Oberlippe, Innenseite	30	0,1%	0,12%
C004	Bösartige Neubildung: Unterlippe, Innenseite	30	0,1%	0,12%
C005	Bösartige Neubildung: Lippe, nicht näher bezeichnet, Innenseite	30	0,1%	0,12%
C008	Bösartige Neubildung: Lippe, mehrere Teilbereiche überlappend	30	0,1%	0,12%
C009	Bösartige Neubildung: Lippe, nicht näher bezeichnet	30	0,1%	0,12%
C01	Bösartige Neubildung des Zungengrundes	257	0,5%	1,02%
C020	Bösartige Neubildung: Zungenrücken	30	0,1%	0,12%
C021	Bösartige Neubildung: Zungenrand	88	0,2%	0,35%

C022	Bösartige Neubildung: Zungenunterfläche	30	0,1%	0,12%
C023	Bösartige Neubildung: Vordere zwei Drittel der Zunge, Bereich nicht näher bezeichnet	30	0,1%	0,12%
C024	Bösartige Neubildung: Zungentonsille	30	0,1%	0,12%
C028	Bösartige Neubildung: Zunge, mehrere Teilbereiche überlappend	45	0,1%	0,18%
C029	Bösartige Neubildung: Zunge, nicht näher bezeichnet	143	0,3%	0,57%
C030	Bösartige Neubildung: Oberkieferzahnfleisch	30	0,1%	0,12%
C031	Bösartige Neubildung: Unterkieferzahnfleisch	31	0,1%	0,12%
C039	Bösartige Neubildung: Zahnfleisch, nicht näher bezeichnet	30	0,1%	0,12%
C040	Bösartige Neubildung: Vorderer Teil des Mundbodens	73	0,2%	0,29%
C041	Bösartige Neubildung: Seitlicher Teil des Mundbodens	50	0,1%	0,20%
C048	Bösartige Neubildung: Mundboden, mehrere Teilbereiche überlappend	103	0,2%	0,41%
C049	Bösartige Neubildung: Mundboden, nicht näher bezeichnet	217	0,5%	0,86%
C050	Bösartige Neubildung: Harter Gaumen	30	0,1%	0,12%
C051	Bösartige Neubildung: Weicher Gaumen	33	0,1%	0,13%
C052	Bösartige Neubildung: Uvula	30	0,1%	0,12%
C058	Bösartige Neubildung: Gaumen, mehrere Teilbereiche überlappend	30	0,1%	0,12%
C059	Bösartige Neubildung: Gaumen, nicht näher bezeichnet	30	0,1%	0,12%
C060	Bösartige Neubildung: Wangenschleimhaut	38	0,1%	0,15%
C061	Bösartige Neubildung: Vestibulum oris	30	0,1%	0,12%
C062	Bösartige Neubildung: Retromolarregion	30	0,1%	0,12%
C068	Bösartige Neubildung: Sonstige und nicht näher bezeichnete Teile des Mundes, mehrere Teilbereiche überlappend	30	0,1%	0,12%
C069	Bösartige Neubildung: Mund, nicht näher bezeichnet	46	0,1%	0,18%
C07	Bösartige Neubildung der Parotis	91	0,2%	0,36%
C080	Bösartige Neubildung: Glandula submandibularis	30	0,1%	0,12%
C081	Bösartige Neubildung: Glandula sublingualis	30	0,1%	0,12%
C088	Bösartige Neubildung: Große Speicheldrüsen, mehrere Teilbereiche überlappend	30	0,1%	0,12%
C089	Bösartige Neubildung: Große Speicheldrüse, nicht näher bezeichnet	47	0,1%	0,19%
C090	Bösartige Neubildung: Fossa tonsillaris	39	0,1%	0,15%
C091	Bösartige Neubildung: Gaumenbogen (vorderer) (hinterer)	30	0,1%	0,12%
C098	Bösartige Neubildung: Tonsille, mehrere Teilbereiche überlappend	109	0,2%	0,43%

C099	Bösartige Neubildung: Tonsille, nicht näher bezeichnet	205	0,4%	0,81%
C100	Bösartige Neubildung: Vallecula epiglottica	30	0,1%	0,12%
C101	Bösartige Neubildung: Vorderfläche der Epiglottis	30	0,1%	0,12%
C102	Bösartige Neubildung: Seitenwand des Oropharynx	68	0,1%	0,27%
C103	Bösartige Neubildung: Hinterwand des Oropharynx	30	0,1%	0,12%
C104	Bösartige Neubildung: Kiemengang	30	0,1%	0,12%
C108	Bösartige Neubildung: Oropharynx, mehrere Teilbereiche überlappend	220	0,5%	0,87%
C109	Bösartige Neubildung: Oropharynx, nicht näher bezeichnet	361	0,8%	1,43%
C110	Bösartige Neubildung: Obere Wand des Nasopharynx	30	0,1%	0,12%
C111	Bösartige Neubildung: Hinterwand des Nasopharynx	42	0,1%	0,17%
C112	Bösartige Neubildung: Seitenwand des Nasopharynx	30	0,1%	0,12%
C113	Bösartige Neubildung: Vorderwand des Nasopharynx	30	0,1%	0,12%
C118	Bösartige Neubildung: Nasopharynx, mehrere Teilbereiche überlappend	51	0,1%	0,20%
C119	Bösartige Neubildung: Nasopharynx, nicht näher bezeichnet	90	0,2%	0,36%
C12	Bösartige Neubildung des Recessus piriformis	31	0,1%	0,12%
C130	Bösartige Neubildung: Regio postcricoidea	30	0,1%	0,12%
C131	Bösartige Neubildung: Aryepiglottische Falte, hypopharyngeale Seite	30	0,1%	0,12%
C132	Bösartige Neubildung: Hinterwand des Hypopharynx	67	0,1%	0,27%
C138	Bösartige Neubildung: Hypopharynx, mehrere Teilbereiche überlappend	223	0,5%	0,88%
C139	Bösartige Neubildung: Hypopharynx, nicht näher bezeichnet	272	0,6%	1,08%
C140	Bösartige Neubildung: Pharynx, nicht näher bezeichnet	148	0,3%	0,59%
C148	Bösartige Neubildung: Lippe, Mundhöhle und Pharynx, mehrere Teilbereiche überlappend	38	0,1%	0,15%
C300	Bösartige Neubildung: Nasenhöhle	34	0,1%	0,13%
C301	Bösartige Neubildung: Mittelohr	30	0,1%	0,12%
C310	Bösartige Neubildung: Sinus maxillaris [Kieferhöhle]	36	0,1%	0,14%
C311	Bösartige Neubildung: Sinus ethmoidalis [Siebbeinzellen]	30	0,1%	0,12%
C312	Bösartige Neubildung: Sinus frontalis [Stirnhöhle]	30	0,1%	0,12%
C313	Bösartige Neubildung: Sinus sphenoidalis [Keilbeinhöhle]	30	0,1%	0,12%

C318	Bösartige Neubildung: Nasennebenhöhlen, mehrere Teilbereiche überlappend	30	0,1%	0,12%
C319	Bösartige Neubildung: Nasennebenhöhle, nicht näher bezeichnet	52	0,1%	0,21%
C320	Bösartige Neubildung: Glottis	172	0,4%	0,68%
C321	Bösartige Neubildung: Supraglottis	118	0,3%	0,47%
C322	Bösartige Neubildung: Subglottis	30	0,1%	0,12%
C323	Bösartige Neubildung: Larynxknorpel	46	0,1%	0,18%
C328	Bösartige Neubildung: Larynx, mehrere Teilbereiche überlappend	176	0,4%	0,70%
C329	Bösartige Neubildung: Larynx, nicht näher bezeichnet	454	1,0%	1,80%
C33	Bösartige Neubildung der Trachea	35	0,1%	0,14%
C340	Bösartige Neubildung: Hauptbronchus	2796	6,0%	11,07%
C341	Bösartige Neubildung: Oberlappen (-Bronchus)	6133	13,1%	24,29%
C342	Bösartige Neubildung: Mittellappen (-Bronchus)	870	1,9%	3,45%
C343	Bösartige Neubildung: Unterlappen (-Bronchus)	3137	6,7%	12,42%
C348	Bösartige Neubildung: Bronchus und Lunge, mehrere Teilbereiche überlappend	3531	7,5%	13,98%
C349	Bösartige Neubildung: Bronchus oder Lunge, nicht näher bezeichnet	11496	24,5%	45,53%
C530	Bösartige Neubildung: Endozervix	235	0,5%	0,93%
C531	Bösartige Neubildung: Ektozervix	168	0,4%	0,67%
C538	Bösartige Neubildung: Cervix uteri, mehrere Teilbereiche überlappend	382	0,8%	1,51%
C539	Bösartige Neubildung: Cervix uteri, nicht näher bezeichnet	1059	2,3%	4,19%
C56	Bösartige Neubildung des Ovars	11601	24,7%	45,94%
			46957	
			ILU total	25250

3.3.9.2.4 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen

Als Mindestalter wurden 14 Jahre angenommen. Gemäß Tabellen 3.3.9.2.2.1 und 3.3.9.2.4.1 waren, soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung zulässt, 0,03%o bis 0,9%o der Patienten jünger als 14 Jahre entsprechend 1 bis 30 Patienten.

Tabelle 3.3.9.2.4.1: Verordnung von Carboplatin im Alter von <18 Jahren (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	ILU+OLU
< 1 min	0,00000%	0,00000%	0,00000%	0,000%
1 < 14 min	0,00309%	0,00000%	0,00296%	0,003%
14 < 18 min	0,00309%	0,00296%	0,00296%	0,006%
< 1 max	0,00000%	0,00000%	0,00000%	0,000%
1 < 14 max	0,09227%	0,00000%	0,08855%	0,089%
14 < 18 max	0,09227%	0,08855%	0,08855%	0,177%

3.3.9.2.5 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen nach Geschlecht

Als Mindestalter wurden 14 Jahre angenommen. Gemäß Tab. 3.3.9.2.2.1 und Tab. 3.3.9.2.5.1 wurde das Alter von 14 Jahren bei beiden Geschlechtern gleichermaßen unterschritten entsprechend jeweils 1 bis 30 Patienten, soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung erlaubte.

Tabelle 3.3.9.2.5.1: Verordnung von Carboplatin bei Kindern und Jugendlichen als Anteil aller Verordnungen gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU), differenziert nach Geschlecht (max/min gemäß Datenschutzregelung; 1=w, 2=m).

AGEGROUP	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**
< 1 min	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%
1 < 14 min	1	0,005%	0,000%	0,004%	2	0,009%	0,000%	0,009%
14 < 18 min	1	0,005%	0,004%	0,004%	2	0,000%	0,000%	0,009%
< 1 max	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%
1 < 14 max	1	0,139%	0,000%	0,133%	2	0,270%	0,000%	0,262%
14 < 18 max	1	0,139%	0,133%	0,133%	2	0,000%	0,000%	0,262%

3.3.9.2.6 Analyse der Diagnosen in der Off-Label-Gruppe

In der OLU-Gruppe waren 928 Diagnosen mit 186.407 Nennungen zu sichten. An Rang 1 fanden sich bösartige Neubildungen der Brustdrüse (Tab. 3.3.9.2.6.1). Die primäre Malignome abbildenden und disjunkten Kodes konnten 110% des Off-Label-Use erklären. Dieser Off-Label-Use galt Malignomen im gesamten Gastrointestinaltrakt sowie Brustkrebs, Endometriumkarzinom, Vulvakarzinom, Mesotheliomen, Nierenzellkarzinom, Harnblasenkarzinom, malignem Melanom, Hodenkarzinom, Prostatakarzinom, Schilddrüsenkarzinom, Non-Hodgkin-Lymphomen und Karzinomen mit unbekanntem Primärtumor (CUP, Cancer with unkown primary).

Tabelle 3.3.9.2.6.1: Verordnung von Carboplatin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): die Diagnosen aus ICD-Kapitel C und D (388% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
C150	Bösartige Neubildung: Zervikaler Ösophagus	34	0,1%	0,4%
C151	Bösartige Neubildung: Thorakaler Ösophagus	74	0,2%	0,9%
C152	Bösartige Neubildung: Abdominaler Ösophagus	32	0,1%	0,4%
C153	Bösartige Neubildung: Ösophagus, oberes Drittel	33	0,1%	0,4%
C154	Bösartige Neubildung: Ösophagus, mittleres Drittel	42	0,1%	0,5%
C155	Bösartige Neubildung: Ösophagus, unteres Drittel	97	0,3%	1,1%
C158	Bösartige Neubildung: Ösophagus, mehrere Teilbereiche überlappend	45	0,1%	0,5%
C159	Bösartige Neubildung: Ösophagus, nicht näher bezeichnet	252	0,8%	3,0%
C160	Bösartige Neubildung: Kardia	61	0,2%	0,7%
C162	Bösartige Neubildung: Corpus ventriculi	35	0,1%	0,4%

C169	Bösartige Neubildung: Magen, nicht näher bezeichnet	169	0,5%	2,0%
C187	Bösartige Neubildung: Colon sigmoideum	71	0,2%	0,8%
C189	Bösartige Neubildung: Kolon, nicht näher bezeichnet	188	0,6%	2,2%
C20	Bösartige Neubildung des Rektums	122	0,4%	1,4%
C221	Intrahepatisches Gallengangskarzinom	41	0,1%	0,5%
C229	Bösartige Neubildung: Leber, nicht näher bezeichnet	75	0,2%	0,9%
C240	Bösartige Neubildung: Extrahepatischer Gallengang	30	0,1%	0,4%
C250	Bösartige Neubildung: Pankreaskopf	43	0,1%	0,5%
C259	Bösartige Neubildung: Pankreas, nicht näher bezeichnet	116	0,4%	1,4%
C384	Bösartige Neubildung: Pleura	175	0,5%	2,1%
C439	Bösartiges Melanom der Haut, nicht näher bezeichnet	134	0,4%	1,6%
C443	Sonstige bösartige Neubildungen: Haut sonstiger und nicht näher bezeichneter Teile des Gesichtes	61	0,2%	0,7%
C445	Sonstige bösartige Neubildungen: Haut des Rumpfes	34	0,1%	0,4%
C449	Bösartige Neubildung der Haut, nicht näher bezeichnet	220	0,7%	2,6%
C450	Mesotheliom der Pleura	230	0,7%	2,7%
C451	Mesotheliom des Peritoneums	66	0,2%	0,8%
C459	Mesotheliom, nicht näher bezeichnet	42	0,1%	0,5%
C481	Bösartige Neubildung: Näher bezeichnete Teile des Peritoneums	45	0,1%	0,5%
C482	Bösartige Neubildung: Peritoneum, nicht näher bezeichnet	199	0,6%	2,3%
C499	Bösartige Neubildung: Bindegewebe und andere Weichteilgewebe, nicht näher bezeichnet	94	0,3%	1,1%
C500	Bösartige Neubildung: Brustwarze und Warzenhof	226	0,7%	2,7%
C501	Bösartige Neubildung: Zentraler Drüsenkörper der Brustdrüse	803	2,4%	9,4%
C502	Bösartige Neubildung: Oberer innerer Quadrant der Brustdrüse	550	1,7%	6,5%
C503	Bösartige Neubildung: Unterer innerer Quadrant der Brustdrüse	313	0,9%	3,7%
C504	Bösartige Neubildung: Oberer äußerer Quadrant der Brustdrüse	1832	5,5%	21,5%
C505	Bösartige Neubildung: Unterer äußerer Quadrant der Brustdrüse	411	1,2%	4,8%
C506	Bösartige Neubildung: Recessus axillaris der Brustdrüse	261	0,8%	3,1%
C508	Bösartige Neubildung: Brustdrüse, mehrere Teilbereiche überlappend	1725	5,2%	20,3%
C509	Bösartige Neubildung: Brustdrüse, nicht näher bezeichnet	4143	12,5%	48,7%
C519	Bösartige Neubildung: Vulva, nicht näher bezeichnet	37	0,1%	0,4%

C541	Bösartige Neubildung: Endometrium	714	2,2%	8,4%
C542	Bösartige Neubildung: Myometrium	36	0,1%	0,4%
C548	Bösartige Neubildung: Corpus uteri, mehrere Teilbereiche überlappend	249	0,8%	2,9%
C549	Bösartige Neubildung: Corpus uteri, nicht näher bezeichnet	476	1,4%	5,6%
C55	Bösartige Neubildung des Uterus, Teil nicht näher bezeichnet	460	1,4%	5,4%
C570	Bösartige Neubildung: Tuba uterina [Falloppio]	105	0,3%	1,2%
C578	Bösartige Neubildung: Weibliche Genitalorgane, mehrere Teilbereiche überlappend	34	0,1%	0,4%
C579	Bösartige Neubildung: Weibliches Genitalorgan, nicht näher bezeichnet	31	0,1%	0,4%
C61	Bösartige Neubildung der Prostata	403	1,2%	4,7%
C620	Bösartige Neubildung: Dystoper Hoden	65	0,2%	0,8%
C621	Bösartige Neubildung: Deszendierter Hoden	716	2,2%	8,4%
C629	Bösartige Neubildung: Hoden, nicht näher bezeichnet	903	2,7%	10,6%
C639	Bösartige Neubildung: Männliches Genitalorgan, nicht näher bezeichnet	32	0,1%	0,4%
C64	Bösartige Neubildung der Niere, ausgenommen Nierenbecken	208	0,6%	2,4%
C65	Bösartige Neubildung des Nierenbeckens	164	0,5%	1,9%
C66	Bösartige Neubildung des Ureters	71	0,2%	0,8%
C670	Bösartige Neubildung: Trigonum vesicae	76	0,2%	0,9%
C672	Bösartige Neubildung: Laterale Harnblasenwand	74	0,2%	0,9%
C674	Bösartige Neubildung: Hintere Harnblasenwand	43	0,1%	0,5%
C678	Bösartige Neubildung: Harnblase, mehrere Teilbereiche überlappend	388	1,2%	4,6%
C679	Bösartige Neubildung: Harnblase, nicht näher bezeichnet	588	1,8%	6,9%
C689	Bösartige Neubildung: Harnorgan, nicht näher bezeichnet	401	1,2%	4,7%
C73	Bösartige Neubildung der Schilddrüse	34	0,1%	0,4%
C759	Bösartige Neubildung: Endokrine Drüse, nicht näher bezeichnet	183	0,6%	2,1%
C762	Bösartige Neubildung ungenau bezeichneter Lokalisationen: Abdomen	31	0,1%	0,4%
C763	Bösartige Neubildung ungenau bezeichneter Lokalisationen: Becken	34	0,1%	0,4%
C767	Bösartige Neubildung: Sonstige ungenau bezeichnete Lokalisationen	35	0,1%	0,4%
C770	Sekundäre und nicht näher bezeichnete bösartige Neubildung: Lymphknoten des Kopfes, des Gesichtes und des Halses	330	1,0%	3,9%
C771	Sekundäre und nicht näher bezeichnete bösartige Neubildung: Intrathorakale Lymphknoten	312	0,9%	3,7%
C772	Sekundäre und nicht näher bezeichnete bösartige Neubildung: Intraabdominale Lymphknoten	621	1,9%	7,3%

C773	Sekundäre und nicht näher bezeichnete bösartige Neubildung: Axilläre Lymphknoten und Lymphknoten der oberen Extremität	1047	3,2%	12,3%
C774	Sekundäre und nicht näher bezeichnete bösartige Neubildung: Inguinale Lymphknoten und Lymphknoten der unteren Extremität	165	0,5%	1,9%
C775	Sekundäre und nicht näher bezeichnete bösartige Neubildung: Intrapelvine Lymphknoten	289	0,9%	3,4%
C778	Sekundäre und nicht näher bezeichnete bösartige Neubildung: Lymphknoten mehrerer Regionen	299	0,9%	3,5%
C779	Sekundäre und nicht näher bezeichnete bösartige Neubildung: Lymphknoten, nicht näher bezeichnet	799	2,4%	9,4%
C780	Sekundäre bösartige Neubildung der Lunge	1133	3,4%	13,3%
C781	Sekundäre bösartige Neubildung des Mediastinums	40	0,1%	0,5%
C782	Sekundäre bösartige Neubildung der Pleura	353	1,1%	4,1%
C784	Sekundäre bösartige Neubildung des Dünndarmes	38	0,1%	0,4%
C785	Sekundäre bösartige Neubildung des Dickdarmes und des Rektums	73	0,2%	0,9%
C786	Sekundäre bösartige Neubildung des Retroperitoneums und des Peritoneums	748	2,3%	8,8%
C787	Sekundäre bösartige Neubildung der Leber und der intrahepatischen Gallengänge	1400	4,2%	16,4%
C788	Sekundäre bösartige Neubildung sonstiger und nicht näher bezeichneter Verdauungsorgane	114	0,3%	1,3%
C792	Sekundäre bösartige Neubildung der Haut	278	0,8%	3,3%
C793	Sekundäre bösartige Neubildung des Gehirns und der Hirnhäute	251	0,8%	2,9%
C795	Sekundäre bösartige Neubildung des Knochens und des Knochenmarkes	1359	4,1%	16,0%
C796	Sekundäre bösartige Neubildung des Ovars	62	0,2%	0,7%
C797	Sekundäre bösartige Neubildung der Nebenniere	63	0,2%	0,7%
C7981	Sekundäre bösartige Neubildung der Brustdrüse	94	0,3%	1,1%
C7982	Sekundäre bösartige Neubildung der Genitalorgane	75	0,2%	0,9%
C7988	Sekundäre bösartige Neubildung sonstiger näher bezeichneter Lokalisationen	520	1,6%	6,1%
C799	Sekundäre bösartige Neubildung nicht näher bezeichneter Lokalisation	595	1,8%	7,0%
C800	Bösartige Neubildung, primäre Lokalisation unbekannt, so bezeichnet	762	2,3%	8,9%
C809	Bösartige Neubildung, nicht näher bezeichnet	636	1,9%	7,5%
C859	Non-Hodgkin-Lymphom, Typ nicht näher bezeichnet	145	0,4%	1,7%
C97	Bösartige Neubildungen als Primärtumoren an mehreren Lokalisationen	140	0,4%	1,6%
D051	Carcinoma in situ der Milchgänge	291	0,9%	3,4%
D057	Sonstiges Carcinoma in situ der Brustdrüse	43	0,1%	0,5%
D059	Carcinoma in situ der Brustdrüse, nicht näher bezeichnet	185	0,6%	2,2%

D073	Carcinoma in situ: Sonstige und nicht näher bezeichnete weibliche Genitalorgane	35	0,1%	0,4%
D075	Carcinoma in situ: Prostata	40	0,1%	0,5%
Gesamt Ergebnis			33050	8515

Beim Vergleich der Häufigkeiten (Anteil an der Gruppe) der Nennungen aller ICD-Kodes der OLU-Gruppe mit den Häufigkeiten derselben Kodes der ILU-Gruppe wurden 27 Kodes der OLU-Gruppe in der ILU-Gruppe nicht angetroffen. Diese galten überwiegend Malignomen. Die angetroffenen Kodes bedeuten, daß in der ILU-Gruppe diese Diagnosen als Komorbiditäten oder Diagnosewechsel im Beobachtungszeitraum vertreten waren, die in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use hätten motiviert haben können, sofern es sich nicht um scheinbaren Off-Label-Use infolge unvollständiger Kodierung handelte. 297 Kodes (einschließlich der in der ILU-Gruppe nicht angetroffenen) waren in der OLU-Gruppe häufiger als in der ILU-Gruppe, 631 Kodes in der ILU-Gruppe (Abb. 3.3.9.2.6.1). Formallogisch kann nicht davon ausgegangen werden, nur die in der OLU-Gruppe häufigeren Diagnosen kämen als Motiv für einen Off-Label-Use in Frage, denn z.B. eine Komorbidität in der ILU-Gruppe kann sehr wohl in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use initiiert haben. Ist ein Kode aber in der OLU-Gruppe häufiger vertreten, so darf dies als einen beabsichtigten Off-Label-Use stützend interpretiert werden. Die in beiden Gruppen angetroffenen Kodes zu Malignomen waren in der ILU-Gruppe überwiegend deutlich seltener, was eine Interpretation als beabsichtigten Off-Label-Use stützen konnte (Tab. 3.3.9.2.6.2).

Tabelle 3.3.9.2.6.2: Verordnung von Carboplatin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Vergleich mit den Häufigkeiten in der ILU-Gruppe (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe): Die Diagnosen aus ICD-Kapitel C soweit sie Primärentumoren gelten (57% der ILU-Gruppe, 279% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	Differenz Anteil in OLU-Gruppe minus ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an ILU total	ErsterWert von Anteil an OLU-Gruppe	ErsterWert von ICD_TITEL_2010/2011
C509	40,12%	8,53%	48,66%	Bösartige Neubildung: Brustdrüse, nicht näher bezeichnet
C504	20,23%	1,28%	21,51%	Bösartige Neubildung: Oberer äußerer Quadrant der Brustdrüse
C508	19,02%	1,24%	20,26%	Bösartige Neubildung: Brustdrüse, mehrere Teilbereiche überlappend
C629	10,49%	0,12%	10,60%	Bösartige Neubildung: Hoden, nicht näher bezeichnet
C501	8,70%	0,73%	9,43%	Bösartige Neubildung: Zentraler Drüsenkörper der Brustdrüse
C621	8,41%	0,00%	8,41%	Bösartige Neubildung: Deszendierter Hoden
C502	6,09%	0,36%	6,46%	Bösartige Neubildung: Oberer innerer Quadrant der Brustdrüse
C679	5,31%	1,59%	6,91%	Bösartige Neubildung: Harnblase, nicht näher bezeichnet
C505	4,61%	0,21%	4,83%	Bösartige Neubildung: Unterer äußerer Quadrant der Brustdrüse
C541	4,42%	3,97%	8,39%	Bösartige Neubildung: Endometrium

C689	4,08%	0,63%	4,71%	Bösartige Neubildung: Harnorgan, nicht näher bezeichnet
C678	3,98%	0,57%	4,56%	Bösartige Neubildung: Harnblase, mehrere Teilbereiche überlappend
C503	3,47%	0,20%	3,68%	Bösartige Neubildung: Unterer innerer Quadrant der Brustdrüse
C549	2,83%	2,76%	5,59%	Bösartige Neubildung: Corpus uteri, nicht näher bezeichnet
C506	2,69%	0,38%	3,07%	Bösartige Neubildung: Recessus axillaris der Brustdrüse
C61	2,61%	2,12%	4,73%	Bösartige Neubildung der Prostata
C500	2,37%	0,29%	2,65%	Bösartige Neubildung: Brustwarze und Warzenhof
C159	2,36%	0,60%	2,96%	Bösartige Neubildung: Ösophagus, nicht näher bezeichnet
C450	2,13%	0,57%	2,70%	Mesotheliom der Pleura
C800	2,12%	6,83%	8,95%	Bösartige Neubildung, primäre Lokalisation unbekannt, so bezeichnet
C548	1,86%	1,06%	2,92%	Bösartige Neubildung: Corpus uteri, mehrere Teilbereiche überlappend
C65	1,59%	0,34%	1,93%	Bösartige Neubildung des Nierenbeckens
C759	1,52%	0,63%	2,15%	Bösartige Neubildung: Endokrine Drüse, nicht näher bezeichnet
C169	1,35%	0,64%	1,98%	Bösartige Neubildung: Magen, nicht näher bezeichnet
C55	1,29%	4,11%	5,40%	Bösartige Neubildung des Uterus, Teil nicht näher bezeichnet
C64	1,27%	1,17%	2,44%	Bösartige Neubildung der Niere, ausgenommen Nierenbecken
C155	0,99%	0,15%	1,14%	Bösartige Neubildung: Ösophagus, unteres Drittel
C259	0,97%	0,39%	1,36%	Bösartige Neubildung: Pankreas, nicht näher bezeichnet
C670	0,89%	0,00%	0,89%	Bösartige Neubildung: Trigonum vesicae
C66	0,83%	0,00%	0,83%	Bösartige Neubildung des Ureters
C439	0,78%	0,79%	1,57%	Bösartiges Melanom der Haut, nicht näher bezeichnet
C620	0,76%	0,00%	0,76%	Bösartige Neubildung: Dystoper Hoden
C151	0,73%	0,13%	0,87%	Bösartige Neubildung: Thorakaler Ösophagus
C160	0,72%	0,00%	0,72%	Bösartige Neubildung: Kardia
C672	0,67%	0,20%	0,87%	Bösartige Neubildung: Laterale Harnblasenwand
C158	0,53%	0,00%	0,53%	Bösartige Neubildung: Ösophagus, mehrere Teilbereiche überlappend
C674	0,50%	0,00%	0,50%	Bösartige Neubildung: Hintere Harnblasenwand
C154	0,49%	0,00%	0,49%	Bösartige Neubildung: Ösophagus, mittleres Drittel
C459	0,49%	0,00%	0,49%	Mesotheliom, nicht näher bezeichnet
C221	0,48%	0,00%	0,48%	Intrahepatisches Gallengangskarzinom

C449	0,47%	2,11%	2,58%	Bösartige Neubildung der Haut, nicht näher bezeichnet
C162	0,41%	0,00%	0,41%	Bösartige Neubildung: Corpus ventriculi
C150	0,40%	0,00%	0,40%	Bösartige Neubildung: Zervikaler Ösophagus
C859	0,39%	1,31%	1,70%	Non-Hodgkin-Lymphom, Typ nicht näher bezeichnet
C229	0,39%	0,49%	0,88%	Bösartige Neubildung: Leber, nicht näher bezeichnet
C153	0,39%	0,00%	0,39%	Bösartige Neubildung: Ösophagus, oberes Drittel
C250	0,38%	0,12%	0,50%	Bösartige Neubildung: Pankreaskopf
C152	0,38%	0,00%	0,38%	Bösartige Neubildung: Abdominaler Ösophagus
C639	0,38%	0,00%	0,38%	Bösartige Neubildung: Männliches Genitalorgan, nicht näher bezeichnet
C20	0,38%	1,06%	1,43%	Bösartige Neubildung des Rektums
C240	0,35%	0,00%	0,35%	Bösartige Neubildung: Extrahepatischer Gallengang
C499	0,34%	0,77%	1,10%	Bösartige Neubildung: Bindegewebe und andere Weichteilgewebe, nicht näher bezeichnet
C542	0,29%	0,13%	0,42%	Bösartige Neubildung: Myometrium
C519	0,25%	0,19%	0,43%	Bösartige Neubildung: Vulva, nicht näher bezeichnet
C445	0,24%	0,16%	0,40%	Sonstige bösartige Neubildungen: Haut des Rumpfes
C451	0,23%	0,55%	0,78%	Mesotheliom des Peritoneums
C189	0,14%	2,06%	2,21%	Bösartige Neubildung: Kolon, nicht näher bezeichnet
C187	-0,03%	0,86%	0,83%	Bösartige Neubildung: Colon sigmoideum
C443	-0,04%	0,75%	0,72%	Sonstige bösartige Neubildungen: Haut sonstiger und nicht näher bezeichneter Teile des Gesichtes
C73	-0,12%	0,52%	0,40%	Bösartige Neubildung der Schilddrüse
C767	-0,24%	0,65%	0,41%	Bösartige Neubildung: Sonstige ungenau bezeichnete Lokalisationen
C763	-0,35%	0,75%	0,40%	Bösartige Neubildung ungenau bezeichneter Lokalisationen: Becken
C579	-0,52%	0,89%	0,36%	Bösartige Neubildung: Weibliches Genitalorgan, nicht näher bezeichnet
C762	-0,66%	1,02%	0,36%	Bösartige Neubildung ungenau bezeichneter Lokalisationen: Abdomen
C570	-0,92%	2,15%	1,23%	Bösartige Neubildung: Tuba uterina [Falloppio]
C97	-0,95%	2,59%	1,64%	Bösartige Neubildungen als Primärtumoren an mehreren Lokalisationen
C481	-0,97%	1,50%	0,53%	Bösartige Neubildung: Näher bezeichnete Teile des Peritoneums
C384	-0,99%	3,04%	2,06%	Bösartige Neubildung: Pleura

C809	-2,11%	9,58%	7,47%	Bösartige Neubildung, nicht näher bezeichnet
C578	-2,31%	2,70%	0,40%	Bösartige Neubildung: Weibliche Genitalorgane, mehrere Teilbereiche überlappend
C482	-4,39%	6,72%	2,34%	Bösartige Neubildung: Peritoneum, nicht näher bezeichnet

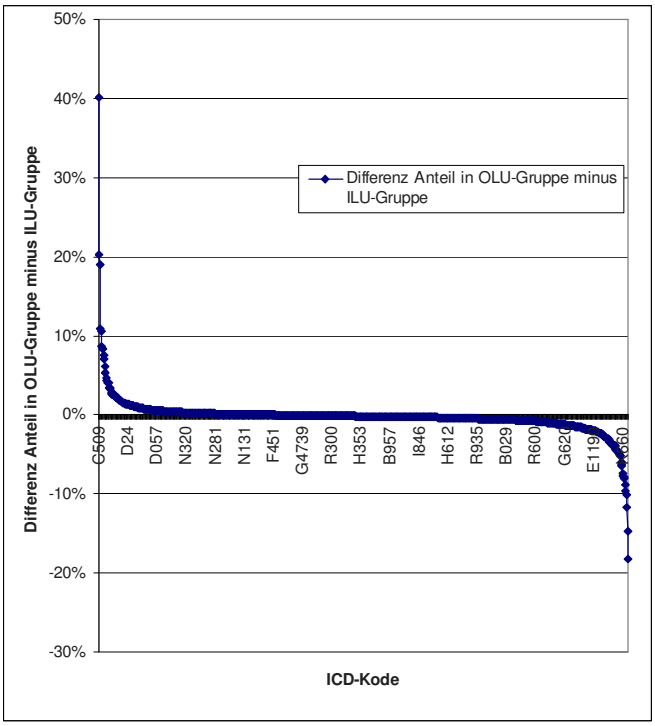


Abbildung 3.3.9.2.6.1: Verordnung von Carboplatin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) der Diagnosen

3.3.9.3 Bewertung:

Der Off-Label-Use von Carboplatin belief sich auf 25,2% und galt wahrscheinlich insbesondere bösartigen Neubildungen der Brust, des Hodens, des Endometriums, der Harnblase sowie Neubildungen aller Organe des Gastrointestinaltraktes, sowie Vulvakarzinom, Mesotheliomen, Nierenzellkarzinom, Harnblasenkarzinom, malignem Melanom, Hodenkarzinom, Prostatakarzinom, Schilddrüsenkarzinom, Non-Hodgkin-Lymphomen und Karzinomen mit unbekanntem Primärtumor (CUP, Cancer with unkown primary). Zum Beispiel bei Brustkrebs, Pankreaskarzinom, Leberzellkarzinom, Hodenkrebs wird Carboplatin in der Literatur diskutiert.

Das weibliche Geschlecht hatte einen Anteil von etwa 66% (Datenschutzregelung), mit den Anteilen der zugelassenen Indikationen Ovarialkarzinom und Zervixkarzinom sowie dem Off-Label-Use bei Brustkrebs grundsätzlich vereinbar.

Das Mindestalter von 14 Jahren wurde bei 1 bis 30 Patienten (Datenschutzregelung) unterschritten.

3.3.9.3.1 OLU-Relevanz aus Perspektive seltener Krankheiten

Als seltene Krankheiten, die einen Off-Label-Use von Carboplatin motiviert haben konnten, wurden bösartige Neubildungen der Leber, der intra- und extrahepatischen Gallengänge, des Pankreas, der Vulva, der Niere und Non-Hodgkin-Lymphome identifiziert; zumindest für einige wird Carboplatin in der Literatur diskutiert.

3.3.9.3.2 OLU-Relevanz aus quantitativer Perspektive

Der Off-Label-Use von Carboplatin belief sich auf 25,2%.

3.3.10 Cetuximab (L01XC06)

3.3.10.1 Anwendungsgebiete (2004/2009/2014):

Erbitux ist indiziert zur Behandlung des metastasierenden, EGFR (epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor) exprimierenden Kolorektalkarzinoms mit Ras-Wildtyp

- in Kombination mit einer Irinotecan-basierten Chemotherapie,
- als Erstlinienbehandlung in Kombination mit FOLFOX,
- als Monotherapie bei Patienten, bei denen die Therapie mit Oxaliplatin und Irinotecan versagt hat und die Irinotecan nicht vertragen.

Erbitux ist indiziert zur Behandlung von Patienten mit Plattenepithelkarzinom im Kopf- und Halsbereich

- in Kombination mit einer Strahlentherapie für eine lokal fortgeschrittene Erkrankung,
- in Kombination mit einer platin-basierten Chemotherapie für eine rezidivierende und/oder metastasierende Erkrankung.

Die optimale Behandlungsdauer ist nicht festgeschrieben („Es wird empfohlen, die Behandlung mit Cetuximab bis zum Fortschreiten der Grunderkrankung fortzusetzen“).

Als Mindestalter wurden 18 Jahre angenommen („Es gibt in den zugelassenen Anwendungsgebieten keinen relevanten Nutzen von Cetuximab bei Kindern und Jugendlichen“).

Operationalisierung der Anwendungsgebiete:

- C00.- Bösartige Neubildung der Lippe
- C01 Bösartige Neubildung des Zungengrundes
- C02.- Bösartige Neubildung sonstiger und nicht näher bezeichneter Teile der Zunge
- C03.- Bösartige Neubildung des Zahnfleisches
- C04.- Bösartige Neubildung des Mundbodens
- C05.- Bösartige Neubildung des Gaumens
- C06.- Bösartige Neubildung sonstiger und nicht näher bezeichneter Teile des Mundes
- C07 Bösartige Neubildung der Parotis
- C08.- Bösartige Neubildung sonstiger und nicht näher bezeichneter großer Speicheldrüsen
- C09.- Bösartige Neubildung der Tonsille
- C10.- Bösartige Neubildung des Oropharynx
- C11.- Bösartige Neubildung des Nasopharynx
- C12 Bösartige Neubildung des Recessus piriformis
- C13.- Bösartige Neubildung des Hypopharynx
- C14.- Bösartige Neubildung sonstiger und ungenau bezeichneter Lokalisationen der Lippe, der Mundhöhle und des Pharynx
- C18.- Bösartige Neubildung des Kolons
- C19 Bösartige Neubildung am Rektosigmoid, Übergang
- C20 Bösartige Neubildung des Rektums
- C30.- Bösartige Neubildung der Nasenhöhle und des Mittelohres
- C31.- Bösartige Neubildung der Nasennebenhöhlen
- C32.- Bösartige Neubildung des Larynx
- C33 Bösartige Neubildung der Trachea

Kritik der Operationalisierung

Die Operationalisierung wurde nur als ausreichend bewertet, weil die Histologie, Krankheitsstadien und Nebenbedingungen nicht gewürdigt werden konnten.

3.3.10.2. Ergebnisse:

3.3.10.2.1 Übersicht: Verordnungen nach Altersgruppen

Mit Cetuximab wurden n=7.794 (OLU+ILU) bzw. n=7.759 (ILU+IOLU) Patienten behandelt (Tab. 3.3.10.2.1.1). Bei 99,96% der Patienten standen der Auswertung ambulant und ggf. anläßlich eines stationären Aufenthaltes im Beobachtungszeitraum kodierte Diagnosen, bei dem Rest ausschließlich anläßlich eines stationären Aufenthaltes kodierte Diagnosen zur Verfügung. Patienten mit IOLU machten 88% der OLU-Patienten aus. In erster Betrachtung gemäß Operationalisierung betrug ILU 96%, OLU 4% und IOLU 3%.

Tabelle 3.3.10.2.1.1: Verordnung von Cetuximab im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU)

	CNT_D_PSID **_IOLU**	CNT_D_PSID **_ILU**	CNT_D_PSID **_OLU**	Anteil IOLU an OLU	Anteil ambulant
	255	7504	290	87,93%	
total	7759		7794		
total	3,3%	96,3%	3,7%		
ambulant	288	7456	335	85,97%	
	7744		7791		
	3,7%	95,7%	4,3%		99,96%

Die Altersverteilungen der drei Gruppen (ILU, OLU, IOLU) waren vergleichbar mit Gipfeln in der 7. Dekade (Tab. 3.3.10.2.1.2, Abb. 3.3.10.2.2.1), soweit die Datenschutzregelung eine Einschätzung erlaubte.

Tabelle 3.3.10.2.1.2: Verordnung von Cetuximab im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	CNT_D_PSID **_IOLU**	CNT_D_PSID **_ILU**	CNT_D_PSID **_OLU**
< 1			
1 < 14			30
14 < 18			
18 < 30	30	30	30
30 < 40	30	86	30
40 < 50	30	553	30
50 < 60	61	1739	63
60 < 70	71	2452	83
70 < 80	69	2313	82
80 < 90	30	336	30

90 < 100	30	30	30
>= 100			
subtotal min	206	7481	234
subtotal max	351	7539	408
total min	7687		7715
total max	7890		7947
total min	2,7%	97,0%	3,0%
total max	4,4%	94,9%	5,1%

3.3.10.2.2 Übersicht: Verordnungen nach Geschlecht und Altersgruppen

Bei einem Anteil von etwa 32% (Datenschutzregelung) des weiblichen Geschlechtes („1“) war die Quote des OLU bezüglich des Anwendungsgebietes bei beiden Geschlechtern vergleichbar (Tab. 3.3.10.2.2.1, Abb. 3.3.10.2.2.1), soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung erlaubte.

Tabelle 3.3.10.2.2.1: Verordnung von Cetuximab im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht (1=w, 2=m)

AGEGROUP	SEX	CNT_D_PSID_**IOLU**	CNT_D_PSID_**ILU**	CNT_D_PSID_**OLU**	SEX	CNT_D_PSID_**IOLU**	CNT_D_PSID_**ILU**	CNT_D_PSID_**OLU**
< 1	1				2	0	0	0
1 < 14	1				2	0	0	30
14 < 18	1				2	0	0	0
18 < 30	1	30	30	30	2	30	30	30
30 < 40	1	30	34	30	2	30	52	30
40 < 50	1	30	198	30	2	30	355	30
50 < 60	1	30	529	30	2	45	1210	45
60 < 70	1	30	697	31	2	44	1755	52
70 < 80	1	31	756	40	2	38	1557	42
80 < 90	1	30	121	30	2	30	215	30
90 < 100	1	30	30	30	2	30	30	30
>= 100	1				2	0	0	0
subtotal min		38	2337	77		132	5146	145
subtotal max		241	2395	251		277	5204	319
total min		2375		2414		5278		5291
total max		2636		2646		5481		5523
total min		1,6%	96,8%	3,2%		2,5%	97,3%	2,7%
total max		9,1%	90,5%	9,5%		5,1%	94,2%	5,8%
total min								7705
total max								8169
total min				31,3%				68,7%
total max				32,4%				67,6%

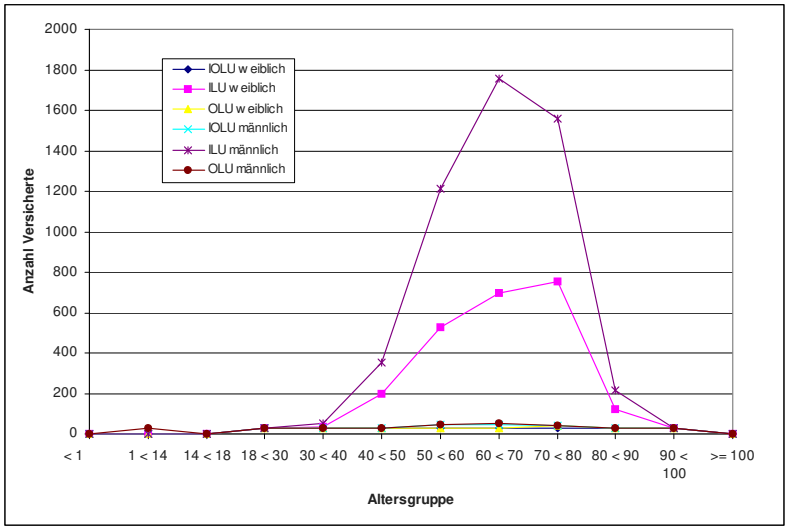


Abbildung 3.3.10.2.2.1: Verordnung von Cetuximab im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht

3.3.10.2.3 Analyse der Diagnosen in der In-Label-Gruppe

In der ILU-Gruppe fanden sich 20.329 Nennungen von 91 Kodes gemäß Operationalisierung, also die Größe der ILU-Gruppe mehr als zweifach übersteigend (Tab. 3.3.10.2.3.1). Ursachen können nur Mehrfachkodierungen sein, also Komorbiditäten und oder infolge zwischen Ärzten und über die Quartale variierender Kodiergewohnheiten wechselnde Kodes, auch unterschiedliche Kodes zum selben Sachverhalt. Dennoch ist sicher, daß jedem Versicherten der ILU-Gruppe mindestens einmal einer dieser In-Label-Kodes zugeordnet wurde. Kodes zum kolorektalen Karzinoms führten bei weitem.

Tabelle 3.3.10.2.3.1: Verordnung von Cetuximab im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU): Versicherte mit Nennung der Indikationen

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen	Anteil an ILU total
C000	Bösartige Neubildung: Äußere Oberlippe	30	0,1%	0,40%
C001	Bösartige Neubildung: Äußere Unterlippe	30	0,1%	0,40%
C003	Bösartige Neubildung: Oberlippe, Innenseite	30	0,1%	0,40%
C004	Bösartige Neubildung: Unterlippe, Innenseite	30	0,1%	0,40%
C005	Bösartige Neubildung: Lippe, nicht näher bezeichnet, Innenseite	30	0,1%	0,40%
C006	Bösartige Neubildung: Lippenkommissur	30	0,1%	0,40%
C008	Bösartige Neubildung: Lippe, mehrere Teilbereiche überlappend	30	0,1%	0,40%
C009	Bösartige Neubildung: Lippe, nicht näher bezeichnet	30	0,1%	0,40%
C01	Bösartige Neubildung des Zungengrundes	523	2,6%	6,97%
C020	Bösartige Neubildung: Zungenrücken	31	0,2%	0,41%
C021	Bösartige Neubildung: Zungenrand	178	0,9%	2,37%
C022	Bösartige Neubildung: Zungenunterfläche	30	0,1%	0,40%

C023	Bösartige Neubildung: Vordere zwei Drittel der Zunge, Bereich nicht näher bezeichnet	37	0,2%	0,49%
C024	Bösartige Neubildung: Zungentonsille	30	0,1%	0,40%
C028	Bösartige Neubildung: Zunge, mehrere Teilbereiche überlappend	116	0,6%	1,55%
C029	Bösartige Neubildung: Zunge, nicht näher bezeichnet	291	1,4%	3,88%
C030	Bösartige Neubildung: Oberkieferzahnfleisch	32	0,2%	0,43%
C031	Bösartige Neubildung: Unterkieferzahnfleisch	62	0,3%	0,83%
C039	Bösartige Neubildung: Zahnfleisch, nicht näher bezeichnet	30	0,1%	0,40%
C040	Bösartige Neubildung: Vorderer Teil des Mundbodens	110	0,5%	1,47%
C041	Bösartige Neubildung: Seitlicher Teil des Mundbodens	108	0,5%	1,44%
C048	Bösartige Neubildung: Mundboden, mehrere Teilbereiche überlappend	250	1,2%	3,33%
C049	Bösartige Neubildung: Mundboden, nicht näher bezeichnet	376	1,8%	5,01%
C050	Bösartige Neubildung: Harter Gaumen	30	0,1%	0,40%
C051	Bösartige Neubildung: Weicher Gaumen	55	0,3%	0,73%
C052	Bösartige Neubildung: Uvula	30	0,1%	0,40%
C058	Bösartige Neubildung: Gaumen, mehrere Teilbereiche überlappend	39	0,2%	0,52%
C059	Bösartige Neubildung: Gaumen, nicht näher bezeichnet	40	0,2%	0,53%
C060	Bösartige Neubildung: Wangenschleimhaut	63	0,3%	0,84%
C061	Bösartige Neubildung: Vestibulum oris	30	0,1%	0,40%
C062	Bösartige Neubildung: Retromolarregion	30	0,1%	0,40%
C068	Bösartige Neubildung: Sonstige und nicht näher bezeichnete Teile des Mundes, mehrere Teilbereiche überlappend	40	0,2%	0,53%
C069	Bösartige Neubildung: Mund, nicht näher bezeichnet	96	0,5%	1,28%
C07	Bösartige Neubildung der Parotis	74	0,4%	0,99%
C080	Bösartige Neubildung: Glandula submandibularis	30	0,1%	0,40%
C081	Bösartige Neubildung: Glandula sublingualis	30	0,1%	0,40%
C088	Bösartige Neubildung: Große Speicheldrüsen, mehrere Teilbereiche überlappend	30	0,1%	0,40%
C089	Bösartige Neubildung: Große Speicheldrüse, nicht näher bezeichnet	30	0,1%	0,40%
C090	Bösartige Neubildung: Fossa tonsillaris	84	0,4%	1,12%
C091	Bösartige Neubildung: Gaumenbogen (vorderer) (hinterer)	61	0,3%	0,81%
C098	Bösartige Neubildung: Tonsille, mehrere Teilbereiche überlappend	193	0,9%	2,57%
C099	Bösartige Neubildung: Tonsille, nicht näher bezeichnet	334	1,6%	4,45%
C100	Bösartige Neubildung: Vallecula epiglottica	30	0,1%	0,40%

C101	Bösartige Neubildung: Vorderfläche der Epiglottis	30	0,1%	0,40%
C102	Bösartige Neubildung: Seitenwand des Oropharynx	116	0,6%	1,55%
C103	Bösartige Neubildung: Hinterwand des Oropharynx	51	0,3%	0,68%
C104	Bösartige Neubildung: Kiemengang	30	0,1%	0,40%
C108	Bösartige Neubildung: Oropharynx, mehrere Teilbereiche überlappend	486	2,4%	6,48%
C109	Bösartige Neubildung: Oropharynx, nicht näher bezeichnet	654	3,2%	8,72%
C110	Bösartige Neubildung: Obere Wand des Nasopharynx	30	0,1%	0,40%
C111	Bösartige Neubildung: Hinterwand des Nasopharynx	39	0,2%	0,52%
C112	Bösartige Neubildung: Seitenwand des Nasopharynx	30	0,1%	0,40%
C113	Bösartige Neubildung: Vorderwand des Nasopharynx	30	0,1%	0,40%
C118	Bösartige Neubildung: Nasopharynx, mehrere Teilbereiche überlappend	74	0,4%	0,99%
C119	Bösartige Neubildung: Nasopharynx, nicht näher bezeichnet	110	0,5%	1,47%
C12	Bösartige Neubildung des Recessus piriformis	65	0,3%	0,87%
C130	Bösartige Neubildung: Regio postcricoidea	53	0,3%	0,71%
C131	Bösartige Neubildung: Aryepiglottische Falte, hypopharyngeale Seite	56	0,3%	0,75%
C132	Bösartige Neubildung: Hinterwand des Hypopharynx	127	0,6%	1,69%
C138	Bösartige Neubildung: Hypopharynx, mehrere Teilbereiche überlappend	498	2,4%	6,64%
C139	Bösartige Neubildung: Hypopharynx, nicht näher bezeichnet	545	2,7%	7,26%
C140	Bösartige Neubildung: Pharynx, nicht näher bezeichnet	278	1,4%	3,70%
C142	Bösartige Neubildung: Lymphatischer Rachenring [Waldeyer]	30	0,1%	0,40%
C148	Bösartige Neubildung: Lippe, Mundhöhle und Pharynx, mehrere Teilbereiche überlappend	89	0,4%	1,19%
C180	Bösartige Neubildung: Zäkum	421	2,1%	5,61%
C181	Bösartige Neubildung: Appendix vermiformis	49	0,2%	0,65%
C182	Bösartige Neubildung: Colon ascendens	802	3,9%	10,69%
C183	Bösartige Neubildung: Flexura coli dextra [hepatica]	161	0,8%	2,15%
C184	Bösartige Neubildung: Colon transversum	361	1,8%	4,81%
C185	Bösartige Neubildung: Flexura coli sinistra [lienalis]	186	0,9%	2,48%
C186	Bösartige Neubildung: Colon descendens	397	2,0%	5,29%
C187	Bösartige Neubildung: Colon sigmoideum	1929	9,5%	25,71%
C188	Bösartige Neubildung: Kolon, mehrere Teilbereiche überlappend	301	1,5%	4,01%

C189	Bösartige Neubildung: Kolon, nicht näher bezeichnet	3275	16,1%	43,64%
C19	Bösartige Neubildung am Rektosigmoid, Übergang	819	4,0%	10,91%
C20	Bösartige Neubildung des Rektums	2640	13,0%	35,18%
C300	Bösartige Neubildung: Nasenhöhle	37	0,2%	0,49%
C301	Bösartige Neubildung: Mittelohr	30	0,1%	0,40%
C310	Bösartige Neubildung: Sinus maxillaris [Kieferhöhle]	53	0,3%	0,71%
C311	Bösartige Neubildung: Sinus ethmoidalis [Siebbeinzellen]	30	0,1%	0,40%
C312	Bösartige Neubildung: Sinus frontalis [Stirnhöhle]	30	0,1%	0,40%
C313	Bösartige Neubildung: Sinus sphenoidalis [Keilbeinhöhle]	30	0,1%	0,40%
C318	Bösartige Neubildung: Nasennebenhöhlen, mehrere Teilbereiche überlappend	32	0,2%	0,43%
C319	Bösartige Neubildung: Nasennebenhöhle, nicht näher bezeichnet	37	0,2%	0,49%
C320	Bösartige Neubildung: Glottis	210	1,0%	2,80%
C321	Bösartige Neubildung: Supraglottis	200	1,0%	2,67%
C322	Bösartige Neubildung: Subglottis	30	0,1%	0,40%
C323	Bösartige Neubildung: Larynxknorpel	71	0,3%	0,95%
C328	Bösartige Neubildung: Larynx, mehrere Teilbereiche überlappend	308	1,5%	4,10%
C329	Bösartige Neubildung: Larynx, nicht näher bezeichnet	646	3,2%	8,61%
C33	Bösartige Neubildung der Trachea	30	0,1%	0,40%
			20329	
			ILU total	7504

3.3.10.2.4 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen

Als Mindestalter wurden 18 Jahre angenommen. Gemäß Tabellen 3.3.10.2.2.1 und 3.3.10.2.4.1 waren, soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung zulässt, 0,1%o bis 3,8%o der Patienten jünger als 18 Jahre entsprechend 1 bis 30 Patienten.

Tabelle 3.3.10.2.4.1: Verordnung von Cetuximab im Alter von <18 Jahren (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	ILU+OLU
< 1 min	0,00000%	0,00000%	0,00000%	0,000%
1 < 14 min	0,00000%	0,00000%	0,01296%	0,013%
14 < 18 min	0,00000%	0,00000%	0,00000%	0,000%
< 1 max	0,00000%	0,00000%	0,00000%	0,000%
1 < 14 max	0,00000%	0,00000%	0,37750%	0,378%
14 < 18 max	0,00000%	0,00000%	0,00000%	0,000%
AGEGROUP	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	ILU+OLU
0 < 18 min	0,00000%	0,00000%	0,01296%	0,013%
0 < 18 max	0,00000%	0,00000%	0,37750%	0,378%

3.3.10.2.5 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen nach Geschlecht

Als Mindestalter wurden 18 Jahre angenommen. Gemäß Tab. 3.3.10.2.2.1 und Tab. 3.3.10.2.5.1 wurde das Alter von 18 Jahren nur beim männlichen Geschlecht unterschritten entsprechend jeweils 1 bis 30 Patienten, soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung erlaubte.

Tabelle 3.3.10.2.5.1: Verordnung von Cetuximab bei Kindern und Jugendlichen als Anteil aller Verordnungen gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU), differenziert nach Geschlecht (max/min gemäß Datenschutzregelung; 1=w, 2=m).

AGEGROUP	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**
< 1 min	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%
1 < 14 min	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,019%
14 < 18 min	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%
< 1 max	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%
1 < 14 max	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,543%
14 < 18 max	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%
AGEGROUP	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**
0 < 18 min	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,019%
0 < 18 max	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,543%

3.3.10.2.6 Analyse der Diagnosen in der Off-Label-Gruppe

In der OLU-Gruppe waren 13 Diagnosen mit 684 Nennungen zu sichten. Nur 2 Kodes galten primären Malignomen, waren aber zu unspezifisch, als daß Schlußfolgerungen auf etwaige Motivation des Off-Label-Use möglich wären (Tab. 3.3.10.2.6.1). Deshalb wurden die nicht quantifizierten Diagnosen der OLU-Gruppe zusätzlich gesichtet (Tab. 3.3.10.2.6.2). Hier fanden sich Ösophaguskarzinome, Dünndarmkarzinome, Gallengangskarzinome, Pankreaskarzinome, Bronchialkarzinome, Mammakarzinome, Non-Hodgkin-Lymphome, chronisch lymphatische Leukämien (CLL), für die (mit Ausnahme der CLL) in der Literatur der Einsatz von Cetuximab diskutiert wird und die also einen Off-Label-Use hätten motiviert haben können.

Tabelle 3.3.10.2.6.1: Verordnung von Cetuximab außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): die Diagnosen

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
C159	Bösartige Neubildung: Ösophagus, nicht näher bezeichnet	35	5,1%	12,1%
C780	Sekundäre bösartige Neubildung der Lunge	37	5,4%	12,8%
C787	Sekundäre bösartige Neubildung der Leber und der intrahepatischen Gallengänge	43	6,3%	14,8%
C809	Bösartige Neubildung, nicht näher bezeichnet	67	9,8%	23,1%
E1190	Nicht primär insulinabhängiger Diabetes mellitus [Typ-2-Diabetes]: Ohne Komplikationen: Nicht als entgleist bezeichnet	35	5,1%	12,1%
E876	Hypokaliämie	50	7,3%	17,2%
I1000	Benigne essentielle Hypertonie: Ohne Angabe einer hypertensiven Krise	92	13,5%	31,7%

I1090	Essentielle Hypertonie, nicht näher bezeichnet: Ohne Angabe einer hypertensiven Krise	132	19,3%	45,5%
K210	Gastroösophageale Refluxkrankheit mit Ösophagitis	32	4,7%	11,0%
N40	Prostatahyperplasie	32	4,7%	11,0%
Z511	Chemotherapie-Sitzung wegen bösartiger Neubildung	48	7,0%	16,6%
Z926	Zytostatische Chemotherapie wegen bösartiger Neubildung in der Eigenanamnese	31	4,5%	10,7%
Z9581	Vorhandensein eines operativ implantierten vaskulären Katheterverweilsystems	50	7,3%	17,2%
		684	684	290

Tabelle 3.3.10.2.6.2: Verordnung von Cetuximab außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): infolge der Datenschutzregelung nicht quantifizierbare Kodes zu primären Malignomen aus ICD-Kapitel C

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011
C150	Bösartige Neubildung: Zervikaler Ösophagus
C151	Bösartige Neubildung: Thorakaler Ösophagus
C154	Bösartige Neubildung: Ösophagus, mittleres Drittel
C155	Bösartige Neubildung: Ösophagus, unteres Drittel
C158	Bösartige Neubildung: Ösophagus, mehrere Teilbereiche überlappend
C159	Bösartige Neubildung: Ösophagus, nicht näher bezeichnet
C160	Bösartige Neubildung: Kardia
C169	Bösartige Neubildung: Magen, nicht näher bezeichnet
C170	Bösartige Neubildung: Duodenum
C171	Bösartige Neubildung: Jejunum
C178	Bösartige Neubildung: Dünndarm, mehrere Teilbereiche überlappend
C179	Bösartige Neubildung: Dünndarm, nicht näher bezeichnet
C221	Intrahepatisches Gallengangskarzinom
C240	Bösartige Neubildung: Extrahepatischer Gallengang
C250	Bösartige Neubildung: Pankreaskopf
C259	Bösartige Neubildung: Pankreas, nicht näher bezeichnet
C341	Bösartige Neubildung: Oberlappen (-Bronchus)
C343	Bösartige Neubildung: Unterlappen (-Bronchus)
C348	Bösartige Neubildung: Bronchus und Lunge, mehrere Teilbereiche überlappend
C349	Bösartige Neubildung: Bronchus oder Lunge, nicht näher bezeichnet
C37	Bösartige Neubildung des Thymus
C442	Sonstige bösartige Neubildungen: Haut des Ohres und des äußeren Gehörganges
C443	Sonstige bösartige Neubildungen: Haut sonstiger und nicht näher bezeichneter Teile des Gesichtes
C444	Sonstige bösartige Neubildungen: Behaarte Kopfhaut und Haut des Halses
C445	Sonstige bösartige Neubildungen: Haut des Rumpfes
C449	Bösartige Neubildung der Haut, nicht näher bezeichnet
C504	Bösartige Neubildung: Oberer äußerer Quadrant der Brustdrüse
C508	Bösartige Neubildung: Brustdrüse, mehrere Teilbereiche überlappend
C509	Bösartige Neubildung: Brustdrüse, nicht näher bezeichnet
C800	Bösartige Neubildung, primäre Lokalisation unbekannt, so bezeichnet
C809	Bösartige Neubildung, nicht näher bezeichnet
C838	Sonstige Typen des diffusen Non-Hodgkin-Lymphoms

C859	Non-Hodgkin-Lymphom, Typ nicht näher bezeichnet
C9110	Chronische lymphatische Leukämie: Ohne Angabe einer kompletten Remission
C9190	Lymphatische Leukämie, nicht näher bezeichnet: Ohne Angabe einer kompletten Remission

Ein Vergleich der Häufigkeiten (Anteil an der Gruppe) der Nennungen aller ICD-Kodes der OLU-Gruppe mit den Häufigkeiten derselben Kodes der ILU-Gruppe war infolge der Datenschutzregelung nicht sinnvoll möglich.

3.3.10.3 Bewertung:

Der Off-Label-Use von Cetuximab belief sich auf 3,7%. Der Off-Label-Use galt mutmaßlich Ösophaguskarzinomen, Dünndarmkarzinomen, Gallengangskarzinomen, Pankreaskarzinomen, Bronchialkarzinomen, Mammakarzinomen, Non-Hodgkin-Lymphomen.

Das weibliche Geschlecht hatte einen Anteil von etwa 30% (Datenschutzregelung), was sich angesichts der Heterogenität der Anwendungen nicht ohne unvertretbaren Aufwand interpretieren ließ.

Das Mindestalter von 18 Jahren wurde bei 1 bis 30 Patienten unterschritten, soweit die Datenschutzregelung eine Aussage erlaubte.

3.3.10.3.1 OLU-Relevanz aus Perspektive seltener Krankheiten

Als seltene Krankheiten, die einen Off-Label-Use von Cetuximab motiviert haben konnten, wurden mutmaßlich Ösophaguskarzinome, Dünndarmkarzinome, Gallengangskarzinome, Pankreaskarzinome, Bronchialkarzinome, Mammakarzinome, Non-Hodgkin-Lymphome identifiziert; für die Cetuximab in der Literatur diskutiert wird.

3.3.10.3.2 OLU-Relevanz aus quantitativer Perspektive

Der Off-Label-Use von Cetuximab belief sich auf 3,7%.

3.3.11 Cisplatin (L01XA01)

3.3.11.1 Anwendungsgebiete (1983/2009/2014):

- Cisplatin wird angewendet zur Behandlung des:
- fortgeschrittenen oder metastasierten Hodenkarzinoms
- fortgeschrittenen oder metastasierten Ovarialkarzinoms
- fortgeschrittenen oder metastasierten Harnblasenkarzinoms
- fortgeschrittenen oder metastasierten Plattenepithelkarzinoms im Kopf- und Halsbereich
- fortgeschrittenen Ösophaguskarzinoms
- fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinoms
- fortgeschrittenen oder metastasierten kleinzelligen Bronchialkarzinoms.
- Zervixkarzinoms (bei Lokalrezidiven oder Fernmetastasierung)
- metastasierenden und lokal rezidivierenden Endometriumkarzinoms
- Osteosarkoms als adjuvante und neoadjuvante Therapie
- Cisplatin kann als Mono- oder Kombinationstherapie angewendet werden.

Die zugelassenen Anwendungsgebiete unterscheiden sich zwischen den Fertigarzneimitteln.

Die optimale Behandlungsdauer ist nicht festgeschrieben.

Als Mindestalter wurden 2 Jahre angenommen, wobei aber Unterschiede zwischen den Fertigarzneimitteln bestehen.

Operationalisierung der Anwendungsgebiete:

- C00.- Bösartige Neubildung der Lippe
- C01 Bösartige Neubildung des Zungengrundes
- C02.- Bösartige Neubildung sonstiger und nicht näher bezeichneter Teile der Zunge
- C03.- Bösartige Neubildung des Zahnfleisches
- C04.- Bösartige Neubildung des Mundbodens
- C05.- Bösartige Neubildung des Gaumens
- C06.- Bösartige Neubildung sonstiger und nicht näher bezeichneter Teile des Mundes
- C07 Bösartige Neubildung der Parotis
- C08.- Bösartige Neubildung sonstiger und nicht näher bezeichneter großer Speicheldrüsen
- C09.- Bösartige Neubildung der Tonsille
- C10.- Bösartige Neubildung des Oropharynx
- C11.- Bösartige Neubildung des Nasopharynx
- C12 Bösartige Neubildung des Recessus piriformis
- C13.- Bösartige Neubildung des Hypopharynx
- C14.- Bösartige Neubildung sonstiger und ungenau bezeichneter Lokalisationen der Lippe, der Mundhöhle und des Pharynx
- C30.- Bösartige Neubildung der Nasenhöhle und des Mittelohres
- C31.- Bösartige Neubildung der Nasennebenhöhlen
- C32.- Bösartige Neubildung des Larynx
- C33 Bösartige Neubildung der Trachea
- C34.- Bösartige Neubildung der Bronchien und der Lunge
- C40.- Bösartige Neubildung des Knochens und des Gelenkknorpels der Extremitäten
- C41.- Bösartige Neubildung des Knochens und des Gelenkknorpels sonstiger und nicht näher bezeichneter Lokalisationen
- C53.- Bösartige Neubildung der Cervix uteri

- C54.1 Bösartige Neubildung des Corpus uteri, Endometrium
- C56 Bösartige Neubildung des Ovars
- C61 Bösartige Neubildung der Prostata
- C62.- Bösartige Neubildung des Hodens
- C67.- Bösartige Neubildung der Harnblase

Kritik der Operationalisierung

Die Operationalisierung wurde nur als befriedigend bewertet, weil die Krankheitsstadien und Nebenbedingungen nicht gewürdigt werden konnten. Infolge der zwischen den Fertigarzneimitteln variierenden Anwendungsgebiete war das Ösophaguskarzinom bei der Operationalisierung unberücksichtigt geblieben.

3.3.11.2. Ergebnisse:

3.3.11.2.1 Übersicht: Verordnungen nach Altersgruppen

Mit Cisplatin wurden n=21.225 (OLU+ILU) bzw. n=20.302 (ILU+IOLU) Patienten behandelt (Tab. 3.3.11.2.1.1). Bei 99,98% der Patienten standen der Auswertung ambulant und ggf. anläßlich eines stationären Aufenthaltes im Beobachtungszeitraum kodierte Diagnosen, bei dem Rest ausschließlich anläßlich eines stationären Aufenthaltes kodierte Diagnosen zur Verfügung. Patienten mit IOLU machten 86% der OLU-Patienten aus. In erster Betrachtung gemäß Operationalisierung betrug ILU 68%, OLU 32% und IOLU 29%.

Tabelle 3.3.11.2.1.1: Verordnung von Cisplatin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU)

	CNT_D_PSID **_IOLU**	CNT_D_PSID **_ILU**	CNT_D_PSID **_OLU**	Anteil IOLU an OLU	Anteil ambulant
	5788	14514	6711	86,25%	
total	20302		21225		
total	28,5%	68,4%	31,6%		
ambulant	5997	14278	6943	86,37%	
	20275		21221		
	29,6%	67,3%	32,7%		99,98%

Die Altersverteilungen der drei Gruppen (ILU, OLU, IOLU) waren vergleichbar (Tab. 3.3.11.2.1.2, Abb. 3.3.11.2.2.1), soweit die Datenschutzregelung eine Einschätzung erlaubte.

Tabelle 3.3.11.2.1.2: Verordnung von Cisplatin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	CNT_D_PSID **_IOLU**	CNT_D_PSID **_ILU**	CNT_D_PSID **_OLU**
< 1			
1 < 14	30	30	30
14 < 18		30	
18 < 30	30	164	30
30 < 40	124	414	149
40 < 50	622	1686	730
50 < 60	1440	4430	1665
60 < 70	1846	4771	2129
70 < 80	1575	2850	1830
80 < 90	153	195	177
90 < 100	30		30
>= 100			
subtotal min	5763	14512	6683
subtotal max	5850	14570	6770
total min	20275		21195
total max	20420		21340
total min	28,4%	68,5%	31,5%
total max	28,6%	68,3%	31,7%

3.3.11.2.2 Übersicht: Verordnungen nach Geschlecht und Altersgruppen

Bei einem Anteil von etwa 40% (Datenschutzregelung) des weiblichen Geschlechtes („1“) waren die Quoten des OLU bezüglich des Anwendungsgebietes beim beiden Geschlechtern vergleichbar (Tab. 3.3.11.2.2.1, Abb. 3.3.11.2.2.1), soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung erlaubte.

Tabelle 3.3.11.2.2.1: Verordnung von Cisplatin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht (1=w, 2=m)

AGEGROUP	SEX	CNT_D_PSID_**IOLU**	CNT_D_PSID_**ILU**	CNT_D_PSID_**OLU**	SEX	CNT_D_PSID_**IOLU**	CNT_D_PSID_**ILU**	CNT_D_PSID_**OLU**
< 1	1				2	0	0	0
1 < 14	1				2	30	30	30
14 < 18	1				2	0	30	0
18 < 30	1	30	55	30	2	30	109	30
30 < 40	1	75	247	89	2	49	167	60
40 < 50	1	275	952	328	2	347	734	402
50 < 60	1	570	1880	666	2	870	2550	999
60 < 70	1	732	1772	829	2	1114	2999	1300
70 < 80	1	629	861	718	2	946	1989	1112
80 < 90	1	52	73	55	2	101	122	122
90 < 100	1	30		30	2	0	0	0
>= 100	1				2	0	0	0
subtotal min		2335	5840	2687		3429	8672	3997
subtotal max		2393	5840	2745		3487	8730	4055

total min		8175		8527		12101		12669
total max		8233		8585		12217		12785
total min		28,6%	68,5%	31,5%		28,3%	68,5%	31,5%
total max		29,1%	68,0%	32,0%		28,5%	68,3%	31,7%
total min								21196
total max								21370
total min				40,2%				59,8%
total max				40,2%				59,8%

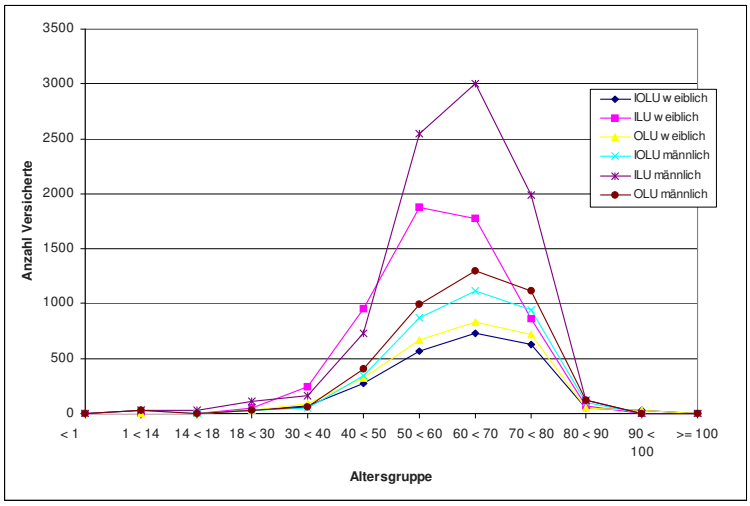


Abbildung 3.3.11.2.2.1: Verordnung von Cisplatin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht

3.3.11.2.3 Analyse der Diagnosen in der In-Label-Gruppe

In der ILU-Gruppe fanden sich 39.103 Nennungen von 121 Kodes gemäß Operationalisierung, also die Größe der ILU-Gruppe mehr als zweifach übersteigend (Tab. 3.3.11.2.3.1). Ursachen können nur Mehrfachkodierungen sein, also Komorbiditäten und oder infolge zwischen Ärzten und über die Quartale variierender Kodiergewohnheiten wechselnde Kodes, auch unterschiedliche Kodes zum selben Sachverhalt. Dennoch ist sicher, daß jedem Versicherten der ILU-Gruppe mindestens einmal einer dieser In-Label-Kodes zugeordnet wurde. Malignome der Bronchien führten bei weitem.

Tabelle 3.3.11.2.3.1: Verordnung von Cisplatin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU): Versicherte mit Nennung der Indikationen

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen	Anteil an ILU total
C000	Bösartige Neubildung: Äußere Oberlippe	30	0,1%	0,21%
C001	Bösartige Neubildung: Äußere Unterlippe	30	0,1%	0,21%
C002	Bösartige Neubildung: Äußere Lippe, nicht näher bezeichnet	30	0,1%	0,21%
C003	Bösartige Neubildung: Oberlippe, Innenseite	30	0,1%	0,21%
C004	Bösartige Neubildung: Unterlippe, Innenseite	30	0,1%	0,21%
C005	Bösartige Neubildung: Lippe, nicht näher bezeichnet, Innenseite	30	0,1%	0,21%

C006	Bösartige Neubildung: Lippenkommissur	30	0,1%	0,21%
C008	Bösartige Neubildung: Lippe, mehrere Teilbereiche überlappend	30	0,1%	0,21%
C009	Bösartige Neubildung: Lippe, nicht näher bezeichnet	30	0,1%	0,21%
C01	Bösartige Neubildung des Zungengrundes	605	1,5%	4,17%
C020	Bösartige Neubildung: Zungenrücken	49	0,1%	0,34%
C021	Bösartige Neubildung: Zungenrand	198	0,5%	1,36%
C022	Bösartige Neubildung: Zungenunterfläche	32	0,1%	0,22%
C023	Bösartige Neubildung: Vordere zwei Drittel der Zunge, Bereich nicht näher bezeichnet	35	0,1%	0,24%
C024	Bösartige Neubildung: Zungentonsille	30	0,1%	0,21%
C028	Bösartige Neubildung: Zunge, mehrere Teilbereiche überlappend	141	0,4%	0,97%
C029	Bösartige Neubildung: Zunge, nicht näher bezeichnet	323	0,8%	2,23%
C030	Bösartige Neubildung: Oberkieferzahnfleisch	36	0,1%	0,25%
C031	Bösartige Neubildung: Unterkieferzahnfleisch	78	0,2%	0,54%
C039	Bösartige Neubildung: Zahnfleisch, nicht näher bezeichnet	30	0,1%	0,21%
C040	Bösartige Neubildung: Vorderer Teil des Mundbodens	151	0,4%	1,04%
C041	Bösartige Neubildung: Seitlicher Teil des Mundbodens	105	0,3%	0,72%
C048	Bösartige Neubildung: Mundboden, mehrere Teilbereiche überlappend	251	0,6%	1,73%
C049	Bösartige Neubildung: Mundboden, nicht näher bezeichnet	447	1,1%	3,08%
C050	Bösartige Neubildung: Harter Gaumen	30	0,1%	0,21%
C051	Bösartige Neubildung: Weicher Gaumen	111	0,3%	0,76%
C052	Bösartige Neubildung: Uvula	35	0,1%	0,24%
C058	Bösartige Neubildung: Gaumen, mehrere Teilbereiche überlappend	51	0,1%	0,35%
C059	Bösartige Neubildung: Gaumen, nicht näher bezeichnet	39	0,1%	0,27%
C060	Bösartige Neubildung: Wangenschleimhaut	68	0,2%	0,47%
C061	Bösartige Neubildung: Vestibulum oris	30	0,1%	0,21%
C062	Bösartige Neubildung: Retromolarregion	30	0,1%	0,21%
C068	Bösartige Neubildung: Sonstige und nicht näher bezeichnete Teile des Mundes, mehrere Teilbereiche überlappend	41	0,1%	0,28%
C069	Bösartige Neubildung: Mund, nicht näher bezeichnet	104	0,3%	0,72%
C07	Bösartige Neubildung der Parotis	145	0,4%	1,00%
C080	Bösartige Neubildung: Glandula submandibularis	42	0,1%	0,29%
C081	Bösartige Neubildung: Glandula sublingualis	30	0,1%	0,21%
C088	Bösartige Neubildung: Große Speicheldrüsen, mehrere Teilbereiche überlappend	30	0,1%	0,21%
C089	Bösartige Neubildung: Große Speicheldrüse, nicht näher bezeichnet	57	0,1%	0,39%

C090	Bösartige Neubildung: Fossa tonsillaris	133	0,3%	0,92%
C091	Bösartige Neubildung: Gaumenbogen (vorderer) (hinterer)	75	0,2%	0,52%
C098	Bösartige Neubildung: Tonsille, mehrere Teilbereiche überlappend	333	0,9%	2,29%
C099	Bösartige Neubildung: Tonsille, nicht näher bezeichnet	515	1,3%	3,55%
C100	Bösartige Neubildung: Vallecula epiglottica	45	0,1%	0,31%
C101	Bösartige Neubildung: Vorderfläche der Epiglottis	32	0,1%	0,22%
C102	Bösartige Neubildung: Seitenwand des Oropharynx	181	0,5%	1,25%
C103	Bösartige Neubildung: Hinterwand des Oropharynx	61	0,2%	0,42%
C104	Bösartige Neubildung: Kiemengang	30	0,1%	0,21%
C108	Bösartige Neubildung: Oropharynx, mehrere Teilbereiche überlappend	534	1,4%	3,68%
C109	Bösartige Neubildung: Oropharynx, nicht näher bezeichnet	865	2,2%	5,96%
C110	Bösartige Neubildung: Obere Wand des Nasopharynx	30	0,1%	0,21%
C111	Bösartige Neubildung: Hinterwand des Nasopharynx	84	0,2%	0,58%
C112	Bösartige Neubildung: Seitenwand des Nasopharynx	30	0,1%	0,21%
C113	Bösartige Neubildung: Vorderwand des Nasopharynx	30	0,1%	0,21%
C118	Bösartige Neubildung: Nasopharynx, mehrere Teilbereiche überlappend	88	0,2%	0,61%
C119	Bösartige Neubildung: Nasopharynx, nicht näher bezeichnet	187	0,5%	1,29%
C12	Bösartige Neubildung des Recessus piriformis	95	0,2%	0,65%
C130	Bösartige Neubildung: Regio postcricoidea	59	0,2%	0,41%
C131	Bösartige Neubildung: Aryepiglottische Falte, hypopharyngeale Seite	73	0,2%	0,50%
C132	Bösartige Neubildung: Hinterwand des Hypopharynx	150	0,4%	1,03%
C138	Bösartige Neubildung: Hypopharynx, mehrere Teilbereiche überlappend	524	1,3%	3,61%
C139	Bösartige Neubildung: Hypopharynx, nicht näher bezeichnet	652	1,7%	4,49%
C140	Bösartige Neubildung: Pharynx, nicht näher bezeichnet	358	0,9%	2,47%
C142	Bösartige Neubildung: Lymphatischer Rachenring [Waldeyer]	30	0,1%	0,21%
C148	Bösartige Neubildung: Lippe, Mundhöhle und Pharynx, mehrere Teilbereiche überlappend	97	0,2%	0,67%
C300	Bösartige Neubildung: Nasenhöhle	61	0,2%	0,42%
C301	Bösartige Neubildung: Mittelohr	30	0,1%	0,21%
C310	Bösartige Neubildung: Sinus maxillaris [Kieferhöhle]	57	0,1%	0,39%

C311	Bösartige Neubildung: Sinus ethmoidalis [Siebbeinzellen]	30	0,1%	0,21%
C312	Bösartige Neubildung: Sinus frontalis [Stirnhöhle]	30	0,1%	0,21%
C313	Bösartige Neubildung: Sinus sphenoidalis [Keilbeinhöhle]	30	0,1%	0,21%
C318	Bösartige Neubildung: Nasennebenhöhlen, mehrere Teilbereiche überlappend	48	0,1%	0,33%
C319	Bösartige Neubildung: Nasennebenhöhle, nicht näher bezeichnet	62	0,2%	0,43%
C320	Bösartige Neubildung: Glottis	286	0,7%	1,97%
C321	Bösartige Neubildung: Supraglottis	274	0,7%	1,89%
C322	Bösartige Neubildung: Subglottis	52	0,1%	0,36%
C323	Bösartige Neubildung: Larynxknorpel	90	0,2%	0,62%
C328	Bösartige Neubildung: Larynx, mehrere Teilbereiche überlappend	362	0,9%	2,49%
C329	Bösartige Neubildung: Larynx, nicht näher bezeichnet	843	2,2%	5,81%
C33	Bösartige Neubildung der Trachea	41	0,1%	0,28%
C340	Bösartige Neubildung: Hauptbronchus	1934	4,9%	13,33%
C341	Bösartige Neubildung: Oberlappen (-Bronchus)	4286	11,0%	29,53%
C342	Bösartige Neubildung: Mittellappen (-Bronchus)	595	1,5%	4,10%
C343	Bösartige Neubildung: Unterlappen (-Bronchus)	2186	5,6%	15,06%
C348	Bösartige Neubildung: Bronchus und Lunge, mehrere Teilbereiche überlappend	2140	5,5%	14,74%
C349	Bösartige Neubildung: Bronchus oder Lunge, nicht näher bezeichnet	7673	19,6%	52,87%
C400	Bösartige Neubildung des Knochens und des Gelenkknorpels: Skapula und lange Knochen der oberen Extremität	30	0,1%	0,21%
C401	Bösartige Neubildung des Knochens und des Gelenkknorpels: Kurze Knochen der oberen Extremität	30	0,1%	0,21%
C402	Bösartige Neubildung des Knochens und des Gelenkknorpels: Lange Knochen der unteren Extremität	30	0,1%	0,21%
C403	Bösartige Neubildung des Knochens und des Gelenkknorpels: Kurze Knochen der unteren Extremität	30	0,1%	0,21%
C409	Bösartige Neubildung: Knochen und Gelenkknorpel einer Extremität, nicht näher bezeichnet	30	0,1%	0,21%
C410	Bösartige Neubildung des Knochens und des Gelenkknorpels: Knochen des Hirn- und Gesichtsschädels	30	0,1%	0,21%
C4101	Bösartige Neubildung des Knochens und des Gelenkknorpels: Kraniofazial	30	0,1%	0,21%
C4102	Bösartige Neubildung des Knochens und des Gelenkknorpels: Maxillofazial	30	0,1%	0,21%

C411	Bösartige Neubildung des Knochens und des Gelenkknorpels: Unterkieferknochen	61	0,2%	0,42%
C412	Bösartige Neubildung des Knochens und des Gelenkknorpels: Wirbelsäule	30	0,1%	0,21%
C4130	Bösartige Neubildung des Knochens und des Gelenkknorpels: Rippen	30	0,1%	0,21%
C4131	Bösartige Neubildung des Knochens und des Gelenkknorpels: Sternum	30	0,1%	0,21%
C414	Bösartige Neubildung des Knochens und des Gelenkknorpels: Beckenknochen	30	0,1%	0,21%
C418	Bösartige Neubildung: Knochen und Gelenkknorpel, mehrere Teilbereiche überlappend	30	0,1%	0,21%
C419	Bösartige Neubildung: Knochen und Gelenkknorpel, nicht näher bezeichnet	42	0,1%	0,29%
C530	Bösartige Neubildung: Endozervix	632	1,6%	4,35%
C531	Bösartige Neubildung: Ektozervix	510	1,3%	3,51%
C538	Bösartige Neubildung: Cervix uteri, mehrere Teilbereiche überlappend	1060	2,7%	7,30%
C539	Bösartige Neubildung: Cervix uteri, nicht näher bezeichnet	1688	4,3%	11,63%
C541	Bösartige Neubildung: Endometrium	356	0,9%	2,45%
C56	Bösartige Neubildung des Ovars	507	1,3%	3,49%
C61	Bösartige Neubildung der Prostata	731	1,9%	5,04%
C620	Bösartige Neubildung: Dystoper Hoden	49	0,1%	0,34%
C621	Bösartige Neubildung: Deszendierter Hoden	254	0,6%	1,75%
C629	Bösartige Neubildung: Hoden, nicht näher bezeichnet	418	1,1%	2,88%
C670	Bösartige Neubildung: Trigonum vesicae	153	0,4%	1,05%
C671	Bösartige Neubildung: Apex vesicae	30	0,1%	0,21%
C672	Bösartige Neubildung: Laterale Harnblasenwand	234	0,6%	1,61%
C673	Bösartige Neubildung: Vordere Harnblasenwand	37	0,1%	0,25%
C674	Bösartige Neubildung: Hintere Harnblasenwand	78	0,2%	0,54%
C675	Bösartige Neubildung: Harnblasenhals	51	0,1%	0,35%
C676	Bösartige Neubildung: Ostium ureteris	38	0,1%	0,26%
C677	Bösartige Neubildung: Urachus	30	0,1%	0,21%
C678	Bösartige Neubildung: Harnblase, mehrere Teilbereiche überlappend	716	1,8%	4,93%
C679	Bösartige Neubildung: Harnblase, nicht näher bezeichnet	1013	2,6%	6,98%
			39103	
			ILU total	14514

3.3.11.2.4 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen

Als Mindestalter wurden 2 Jahre angenommen. Diese Altersgrenze konnte angesichts der Standardisierung nicht gewürdigte werden. Gemäß Tabellen 3.3.11.2.2.1 und 3.3.11.2.4.1 waren,

soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung zulässt, 0,09%o bis 2,8%o der Patienten jünger als 14 Jahre entsprechend 2 bis 60 Patienten.

Tabelle 3.3.11.2.4.1: Verordnung von Cisplatin im Alter von <18 Jahren (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	ILU+OLU
< 1 min	0,00000%	0,00000%	0,00000%	0,000%
1 < 14 min	0,00493%	0,00472%	0,00472%	0,009%
14 < 18 min	0,00000%	0,00472%	0,00000%	0,005%
< 1 max	0,00000%	0,00000%	0,00000%	0,000%
1 < 14 max	0,14691%	0,14058%	0,14058%	0,281%
14 < 18 max	0,00000%	0,14058%	0,00000%	0,141%

3.3.11.2.5 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen nach Geschlecht

Als Mindestalter wurden 2 Jahre angenommen. Diese Altersgrenze konnte angesichts der Standardisierung nicht gewürdigte werden. Gemäß Tab. 3.3.11.2.2.1 und Tab. 3.3.11.2.5.1 wurde das Alter von 14 Jahren nur beim männlichen Geschlecht unterschritten, soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung erlaubte.

Tabelle 3.3.11.2.5.1: Verordnung von Cisplatin bei Kindern und Jugendlichen als Anteil aller Verordnungen gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU), differenziert nach Geschlecht (max/min gemäß Datenschutzregelung; 1=w, 2=m).

AGEGROUP	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**
< 1 min	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%
1 < 14 min	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,008%	0,008%	0,008%
14 < 18 min	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,008%	0,000%
< 1 max	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%
1 < 14 max	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,246%	0,235%	0,235%
14 < 18 max	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,235%	0,000%

3.3.11.2.6 Analyse der Diagnosen in der Off-Label-Gruppe

In der OLU-Gruppe waren 720 Diagnosen mit 149.651 Nennungen zu sichten. An Rang 3 und 10 fanden sich bösartige Neubildungen des Magen, an Rang 8 des Ösophagus (Tab. 3.3.11.2.6.1). Die für einige Fertigarzneimittel zugelassenen Ösophaguskarzinome konnten mindestens 29,4% des Off-Label-Use als in-label-use erklären. Damit reduzierte sich der Off-Label-Use auf 22,3%. Die weiteren, primäre Malignome abbildenden und disjunkten Kodes konnten weitere 93% des Off-Label-Use erklären. Dieser Off-Label-Use galt Malignomen im gesamten Gastrointestinaltrakt sowie Brustkrebs, Vulvakarzinom, Vaginalkarzinom, Nierenzellkarzinom, Non-Hodgkin-Lymphomen und Karzinomen mit unbekanntem Primärtumor (CUP, Cancer with unkown primary).

Tabelle 3.3.11.2.6.1: Verordnung von Cisplatin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): die Diagnosen aus ICD-Kapitel C und D (151% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
C150	Bösartige Neubildung: Zervikaler Ösophagus	200	0,7%	3,0%
C151	Bösartige Neubildung: Thorakaler Ösophagus	533	1,8%	7,9%
C152	Bösartige Neubildung: Abdominaler Ösophagus	292	1,0%	4,4%
C153	Bösartige Neubildung: Ösophagus, oberes Drittel	214	0,7%	3,2%
C154	Bösartige Neubildung: Ösophagus, mittleres Drittel	344	1,2%	5,1%
C155	Bösartige Neubildung: Ösophagus, unteres Drittel	1118	3,8%	16,7%
C158	Bösartige Neubildung: Ösophagus, mehrere Teilbereiche überlappend	297	1,0%	4,4%
C159	Bösartige Neubildung: Ösophagus, nicht näher bezeichnet	1705	5,8%	25,4%
C160	Bösartige Neubildung: Kardia	1463	5,0%	21,8%
C161	Bösartige Neubildung: Fundus ventriculi	156	0,5%	2,3%
C162	Bösartige Neubildung: Corpus ventriculi	841	2,9%	12,5%
C163	Bösartige Neubildung: Antrum pyloricum	655	2,2%	9,8%
C164	Bösartige Neubildung: Pylorus	131	0,4%	2,0%
C165	Bösartige Neubildung: Kleine Kurvatur des Magens, nicht näher bezeichnet	147	0,5%	2,2%
C166	Bösartige Neubildung: Große Kurvatur des Magens, nicht näher bezeichnet	30	0,1%	0,4%
C168	Bösartige Neubildung: Magen, mehrere Teilbereiche überlappend	556	1,9%	8,3%
C169	Bösartige Neubildung: Magen, nicht näher bezeichnet	2488	8,5%	37,1%
C187	Bösartige Neubildung: Colon sigmoideum	46	0,2%	0,7%
C189	Bösartige Neubildung: Kolon, nicht näher bezeichnet	162	0,6%	2,4%
C20	Bösartige Neubildung des Rektums	138	0,5%	2,1%
C210	Bösartige Neubildung: Anus, nicht näher bezeichnet	77	0,3%	1,1%
C211	Bösartige Neubildung: Analkanal	74	0,3%	1,1%
C218	Bösartige Neubildung: Rektum, Anus und Analkanal, mehrere Teilbereiche überlappend	30	0,1%	0,4%
C220	Leberzellkarzinom	219	0,7%	3,3%
C221	Intrahepatisches Gallengangskarzinom	667	2,3%	9,9%
C229	Bösartige Neubildung: Leber, nicht näher bezeichnet	246	0,8%	3,7%
C23	Bösartige Neubildung der Gallenblase	299	1,0%	4,5%
C240	Bösartige Neubildung: Extrahepatischer Gallengang	459	1,6%	6,8%
C241	Bösartige Neubildung: Ampulla hepatopancreatica [Ampulla Vateri]	102	0,3%	1,5%

C248	Bösartige Neubildung: Gallenwege, mehrere Teilbereiche überlappend	76	0,3%	1,1%
C249	Bösartige Neubildung: Gallenwege, nicht näher bezeichnet	122	0,4%	1,8%
C250	Bösartige Neubildung: Pankreaskopf	181	0,6%	2,7%
C259	Bösartige Neubildung: Pankreas, nicht näher bezeichnet	251	0,9%	3,7%
C269	Bösartige Neubildung: Ungenau bezeichnete Lokalisationen des Verdauungssystems	31	0,1%	0,5%
C384	Bösartige Neubildung: Pleura	129	0,4%	1,9%
C439	Bösartiges Melanom der Haut, nicht näher bezeichnet	76	0,3%	1,1%
C443	Sonstige bösartige Neubildungen: Haut sonstiger und nicht näher bezeichneter Teile des Gesichtes	30	0,1%	0,4%
C445	Sonstige bösartige Neubildungen: Haut des Rumpfes	69	0,2%	1,0%
C449	Bösartige Neubildung der Haut, nicht näher bezeichnet	170	0,6%	2,5%
C450	Mesotheliom der Pleura	246	0,8%	3,7%
C451	Mesotheliom des Peritoneums	67	0,2%	1,0%
C459	Mesotheliom, nicht näher bezeichnet	46	0,2%	0,7%
C482	Bösartige Neubildung: Peritoneum, nicht näher bezeichnet	190	0,6%	2,8%
C501	Bösartige Neubildung: Zentraler Drüsenkörper der Brustdrüse	68	0,2%	1,0%
C502	Bösartige Neubildung: Oberer innerer Quadrant der Brustdrüse	35	0,1%	0,5%
C503	Bösartige Neubildung: Unterer innerer Quadrant der Brustdrüse	33	0,1%	0,5%
C504	Bösartige Neubildung: Oberer äußerer Quadrant der Brustdrüse	146	0,5%	2,2%
C506	Bösartige Neubildung: Recessus axillaris der Brustdrüse	32	0,1%	0,5%
C508	Bösartige Neubildung: Brustdrüse, mehrere Teilbereiche überlappend	196	0,7%	2,9%
C509	Bösartige Neubildung: Brustdrüse, nicht näher bezeichnet	584	2,0%	8,7%
C518	Bösartige Neubildung: Vulva, mehrere Teilbereiche überlappend	108	0,4%	1,6%
C519	Bösartige Neubildung: Vulva, nicht näher bezeichnet	156	0,5%	2,3%
C52	Bösartige Neubildung der Vagina	50	0,2%	0,7%
C64	Bösartige Neubildung der Niere, ausgenommen Nierenbecken	102	0,3%	1,5%
C65	Bösartige Neubildung des Nierenbeckens	62	0,2%	0,9%
C689	Bösartige Neubildung: Harnorgan, nicht näher bezeichnet	72	0,2%	1,1%
C759	Bösartige Neubildung: Endokrine Drüse, nicht näher bezeichnet	101	0,3%	1,5%

C770	Sekundäre und nicht näher bezeichnete bösartige Neubildung: Lymphknoten des Kopfes, des Gesichtes und des Halses	273	0,9%	4,1%
C771	Sekundäre und nicht näher bezeichnete bösartige Neubildung: Intrathorakale Lymphknoten	566	1,9%	8,4%
C772	Sekundäre und nicht näher bezeichnete bösartige Neubildung: Intraabdominale Lymphknoten	1343	4,6%	20,0%
C773	Sekundäre und nicht näher bezeichnete bösartige Neubildung: Axilläre Lymphknoten und Lymphknoten der oberen Extremität	109	0,4%	1,6%
C774	Sekundäre und nicht näher bezeichnete bösartige Neubildung: Inguinale Lymphknoten und Lymphknoten der unteren Extremität	149	0,5%	2,2%
C775	Sekundäre und nicht näher bezeichnete bösartige Neubildung: Intrapelvine Lymphknoten	55	0,2%	0,8%
C778	Sekundäre und nicht näher bezeichnete bösartige Neubildung: Lymphknoten mehrerer Regionen	235	0,8%	3,5%
C779	Sekundäre und nicht näher bezeichnete bösartige Neubildung: Lymphknoten, nicht näher bezeichnet	724	2,5%	10,8%
C780	Sekundäre bösartige Neubildung der Lunge	811	2,8%	12,1%
C782	Sekundäre bösartige Neubildung der Pleura	194	0,7%	2,9%
C785	Sekundäre bösartige Neubildung des Dickdarmes und des Rektums	65	0,2%	1,0%
C786	Sekundäre bösartige Neubildung des Retroperitoneums und des Peritoneums	923	3,1%	13,8%
C787	Sekundäre bösartige Neubildung der Leber und der intrahepatischen Gallengänge	1746	5,9%	26,0%
C788	Sekundäre bösartige Neubildung sonstiger und nicht näher bezeichneter Verdauungsorgane	172	0,6%	2,6%
C792	Sekundäre bösartige Neubildung der Haut	134	0,5%	2,0%
C793	Sekundäre bösartige Neubildung des Gehirns und der Hirnhäute	109	0,4%	1,6%
C795	Sekundäre bösartige Neubildung des Knochens und des Knochenmarkes	561	1,9%	8,4%
C796	Sekundäre bösartige Neubildung des Ovars	64	0,2%	1,0%
C797	Sekundäre bösartige Neubildung der Nebenniere	47	0,2%	0,7%
C7988	Sekundäre bösartige Neubildung sonstiger näher bezeichneter Lokalisationen	344	1,2%	5,1%
C799	Sekundäre bösartige Neubildung nicht näher bezeichneter Lokalisation	425	1,4%	6,3%
C800	Bösartige Neubildung, primäre Lokalisation unbekannt, so bezeichnet	468	1,6%	7,0%
C809	Bösartige Neubildung, nicht näher bezeichnet	891	3,0%	13,3%
C859	Non-Hodgkin-Lymphom, Typ nicht näher bezeichnet	126	0,4%	1,9%

C97	Bösartige Neubildungen als Primärtumoren an mehreren Lokalisationen	119	0,4%	1,8%
D001	Carcinoma in situ: Ösophagus	60	0,2%	0,9%
D002	Carcinoma in situ: Magen	40	0,1%	0,6%
D099	Carcinoma in situ, nicht näher bezeichnet	30	0,1%	0,4%
D371	Neubildung unsicheren oder unbekannten Verhaltens: Magen	247	0,8%	3,7%
D376	Neubildung unsicheren oder unbekannten Verhaltens: Leber, Gallenblase und Gallengänge	324	1,1%	4,8%
D377	Neubildung unsicheren oder unbekannten Verhaltens: Sonstige Verdauungsorgane	171	0,6%	2,5%
D3778	Neubildung unsicheren oder unbekannten Verhaltens der Mundhöhle und der Verdauungsorgane, Sonstige Verdauungsorgane	47	0,2%	0,7%
D381	Neubildung unsicheren oder unbekannten Verhaltens: Trachea, Bronchus und Lunge	172	0,6%	2,6%
D391	Neubildung unsicheren oder unbekannten Verhaltens: Ovar	37	0,1%	0,6%
D397	Neubildung unsicheren oder unbekannten Verhaltens: Sonstige weibliche Genitalorgane	35	0,1%	0,5%
D410	Neubildung unsicheren oder unbekannten Verhaltens: Niere	33	0,1%	0,5%
D486	Neubildung unsicheren oder unbekannten Verhaltens: Brustdrüse [Mamma]	64	0,2%	1,0%
D487	Neubildung unsicheren oder unbekannten Verhaltens: Sonstige näher bezeichnete Lokalisationen	101	0,3%	1,5%
D489	Neubildung unsicheren oder unbekannten Verhaltens, nicht näher bezeichnet	305	1,0%	4,5%
			29437	6711

Beim Vergleich der Häufigkeiten (Anteil an der Gruppe) der Nennungen aller ICD-Kodes der OLU-Gruppe mit den Häufigkeiten derselben Kodes der ILU-Gruppe wurden 33 Kodes der OLU-Gruppe in der ILU-Gruppe nicht angetroffen. Diese galten überwiegend Malignomen. Die angetroffenen Kodes bedeuten, daß in der ILU-Gruppe diese Diagnosen als Komorbiditäten oder Diagnosewechsel im Beobachtungszeitraum vertreten waren, die in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use hätten motiviert haben können, sofern es sich nicht um scheinbaren Off-Label-Use infolge unvollständiger Kodierung handelte. 8 Kodes (einschließlich der in der ILU-Gruppe nicht angetroffenen) waren in der OLU-Gruppe häufiger als in der ILU-Gruppe, 20 Kodes in der ILU-Gruppe (Abb. 3.3.11.2.6.1). Formallogisch kann nicht davon ausgegangen werden, nur die in der OLU-Gruppe häufigeren Diagnosen kämen als Motiv für einen Off-Label-Use in Frage, denn z.B. eine Komorbidität in der ILU-Gruppe kann sehr wohl in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use initiiert haben. Ist ein Kode aber in der OLU-Gruppe häufiger vertreten, so darf dies als einen beabsichtigten Off-Label-Use stützend interpretiert werden. Die in beiden Gruppen angetroffenen Kodes zu Malignomen waren in der ILU-Gruppe überwiegend deutlich seltener, was eine Interpretation als beabsichtigten Off-Label-Use stützen konnte (Tab. 3.3.11.2.6.2).

Tabelle 3.3.11.2.6.2: Verordnung von Cisplatin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Vergleich mit den Häufigkeiten in der ILU-Gruppe (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe): Die Diagnosen aus ICD-Kapitel C soweit sie Primärentumoren gelten (57% der ILU-Gruppe, 279% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	Differenz Anteil in OLU-Gruppe minus ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an ILU total	ErsterWert von Anteil an OLU-Gruppe	ErsterWert von ICD_TITEL_2010/2011
C169	34,97%	2,10%	37,07%	Bösartige Neubildung: Magen, nicht näher bezeichnet
C159	22,62%	2,79%	25,41%	Bösartige Neubildung: Ösophagus, nicht näher bezeichnet
C160	20,53%	1,27%	21,80%	Bösartige Neubildung: Kardia
C155	15,56%	1,10%	16,66%	Bösartige Neubildung: Ösophagus, unteres Drittel
C162	12,13%	0,40%	12,53%	Bösartige Neubildung: Corpus ventriculi
C163	9,50%	0,26%	9,76%	Bösartige Neubildung: Antrum pyloricum
C221	9,35%	0,59%	9,94%	Intrahepatisches Gallengangskarzinom
C168	8,04%	0,24%	8,28%	Bösartige Neubildung: Magen, mehrere Teilbereiche überlappend
C151	7,09%	0,85%	7,94%	Bösartige Neubildung: Thorakaler Ösophagus
C240	6,56%	0,28%	6,84%	Bösartige Neubildung: Extrahepatischer Gallengang
C509	5,52%	3,18%	8,70%	Bösartige Neubildung: Brustdrüse, nicht näher bezeichnet
C154	4,59%	0,54%	5,13%	Bösartige Neubildung: Ösophagus, mittleres Drittel
C23	4,46%	0,00%	4,46%	Bösartige Neubildung der Gallenblase
C152	4,04%	0,31%	4,35%	Bösartige Neubildung: Abdominaler Ösophagus
C158	4,03%	0,40%	4,43%	Bösartige Neubildung: Ösophagus, mehrere Teilbereiche überlappend
C259	3,44%	0,30%	3,74%	Bösartige Neubildung: Pankreas, nicht näher bezeichnet
C229	3,31%	0,36%	3,67%	Bösartige Neubildung: Leber, nicht näher bezeichnet
C220	3,01%	0,25%	3,26%	Leberzellkarzinom
C450	2,77%	0,90%	3,67%	Mesotheliom der Pleura
C250	2,70%	0,00%	2,70%	Bösartige Neubildung: Pankreaskopf
C153	2,65%	0,54%	3,19%	Bösartige Neubildung: Ösophagus, oberes Drittel
C150	2,48%	0,50%	2,98%	Bösartige Neubildung: Zervikaler Ösophagus
C508	2,47%	0,45%	2,92%	Bösartige Neubildung: Brustdrüse, mehrere Teilbereiche überlappend

C161	2,32%	0,00%	2,32%	Bösartige Neubildung: Fundus ventriculi
C482	2,29%	0,54%	2,83%	Bösartige Neubildung: Peritoneum, nicht näher bezeichnet
C165	2,19%	0,00%	2,19%	Bösartige Neubildung: Kleine Kurvatur des Magens, nicht näher bezeichnet
C164	1,95%	0,00%	1,95%	Bösartige Neubildung: Pylorus
C519	1,88%	0,45%	2,32%	Bösartige Neubildung: Vulva, nicht näher bezeichnet
C809	1,84%	11,44%	13,28%	Bösartige Neubildung, nicht näher bezeichnet
C249	1,82%	0,00%	1,82%	Bösartige Neubildung: Gallenwege, nicht näher bezeichnet
C518	1,61%	0,00%	1,61%	Bösartige Neubildung: Vulva, mehrere Teilbereiche überlappend
C504	1,54%	0,63%	2,18%	Bösartige Neubildung: Oberer äußerer Quadrant der Brustdrüse
C241	1,52%	0,00%	1,52%	Bösartige Neubildung: Ampulla hepatopancreatica [Ampulla Vateri]
C20	1,23%	0,83%	2,06%	Bösartige Neubildung des Rektums
C800	1,20%	5,77%	6,97%	Bösartige Neubildung, primäre Lokalisation unbekannt, so bezeichnet
C210	1,15%	0,00%	1,15%	Bösartige Neubildung: Anus, nicht näher bezeichnet
C248	1,13%	0,00%	1,13%	Bösartige Neubildung: Gallenwege, mehrere Teilbereiche überlappend
C211	1,10%	0,00%	1,10%	Bösartige Neubildung: Analkanal
C445	1,03%	0,00%	1,03%	Sonstige bösartige Neubildungen: Haut des Rumpfes
C189	1,00%	1,41%	2,41%	Bösartige Neubildung: Kolon, nicht näher bezeichnet
C451	1,00%	0,00%	1,00%	Mesotheliom des Peritoneums
C501	0,77%	0,24%	1,01%	Bösartige Neubildung: Zentraler Drüsenkörper der Brustdrüse
C759	0,74%	0,76%	1,50%	Bösartige Neubildung: Endokrine Drüse, nicht näher bezeichnet
C459	0,69%	0,00%	0,69%	Mesotheliom, nicht näher bezeichnet
C502	0,52%	0,00%	0,52%	Bösartige Neubildung: Oberer innerer Quadrant der Brustdrüse
C503	0,49%	0,00%	0,49%	Bösartige Neubildung: Unterer innerer Quadrant der Brustdrüse
C506	0,48%	0,00%	0,48%	Bösartige Neubildung: Recessus axillaris der Brustdrüse
C269	0,46%	0,00%	0,46%	Bösartige Neubildung: Ungenau bezeichnete Lokalisationen des Verdauungssystems
C166	0,45%	0,00%	0,45%	Bösartige Neubildung: Große Kurvatur des Magens, nicht näher bezeichnet

C218	0,45%	0,00%	0,45%	Bösartige Neubildung: Rektum, Anus und Analkanal, mehrere Teilbereiche überlappend
C64	0,39%	1,13%	1,52%	Bösartige Neubildung der Niere, ausgenommen Nierenbecken
C439	0,34%	0,79%	1,13%	Bösartiges Melanom der Haut, nicht näher bezeichnet
C52	0,19%	0,55%	0,75%	Bösartige Neubildung der Vagina
C449	0,17%	2,36%	2,53%	Bösartige Neubildung der Haut, nicht näher bezeichnet
C65	0,15%	0,77%	0,92%	Bösartige Neubildung des Nierenbeckens
C187	0,11%	0,57%	0,69%	Bösartige Neubildung: Colon sigmoideum
C384	-0,14%	2,07%	1,92%	Bösartige Neubildung: Pleura
C443	-0,15%	0,59%	0,45%	Sonstige bösartige Neubildungen: Haut sonstiger und nicht näher bezeichneter Teile des Gesichtes
C859	-0,19%	2,07%	1,88%	Non-Hodgkin-Lymphom, Typ nicht näher bezeichnet
C97	-1,40%	3,18%	1,77%	Bösartige Neubildungen als Primärtumoren an mehreren Lokalisationen
C689	-2,57%	3,64%	1,07%	Bösartige Neubildung: Harnorgan, nicht näher bezeichnet

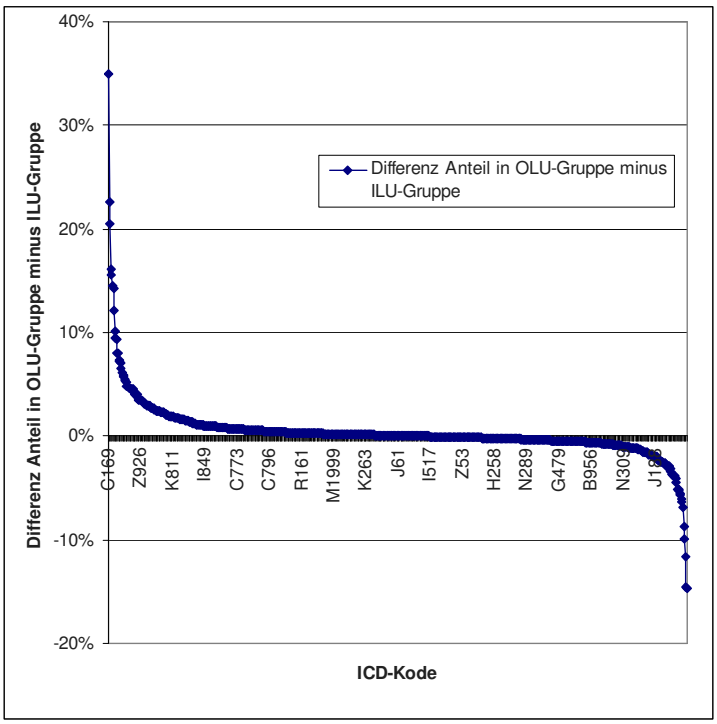


Abbildung 3.3.11.2.6.1: Verordnung von Cisplatin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) der Diagnosen

3.3.11.3 Bewertung:

Nach Rekonstruktionen, die notwendig wurden, weil das Ösophaguskarzinom infolge der zwischen Fertigarzneimitteln variierenden Anwendungsgebiete bei der Operationalisierung des in-label-use nicht berücksichtigt worden war, belief sich der Off-Label-Use von Cisplatin auf 22,3% und galt wahrscheinlich bösartigen Neubildungen aller Organe des Gastrointestinaltraktes sowie Mesotheliomen, Brustkrebs, Vulvakarzinom, Vaginalkarzinom, Nierenzellkarzinom, Non-Hodgkin-Lymphomen und Karzinomen mit unbekanntem Primärtumor (CUP, Cancer with unkown primary).

Das weibliche Geschlecht hatte einen Anteil von etwa 40% (Datenschutzregelung), mit den Anteilen der zugelassenen Indikationen Bronchialkarzinom, das beim männlichen Geschlecht häufiger ist, grundsätzlich vereinbar.

Das Mindestalter von 18 Jahren wurde bei 1 bis 30 Patienten (Datenschutzregelung) unterschritten.

3.3.11.3.1 OLU-Relevanz aus Perspektive seltener Krankheiten

Als seltene Krankheiten, die einen Off-Label-Use von Cisplatin motiviert haben konnten, wurden bösartige Neubildungen des Analkanals, der Leber, der intra- und extrahepatischen Gallengänge, der Vulva, der Vagina, der Niere und Non-Hodgkin-Lymphome identifiziert; für einige wird Cisplatin in der Literatur diskutiert.

3.3.11.3.2 OLU-Relevanz aus quantitativer Perspektive

Der Off-Label-Use von Cisplatin belief sich nach Rekonstruktion wegen des bei der Operationalisierung des in-label-use unberücksichtigten Ösophaguskarzinoms auf 22,3%.

3.3.12 Cyclophosphamid (L01AA01)

3.3.12.1 Anwendungsgebiete (2005/2014):

Cyclophosphamid kann, abhängig von der Indikation, alleine oder in Kombination mit anderen Chemotherapeutika angewendet werden. Cyclophosphamid ist angezeigt zur Behandlung von:

- Remissionsinduktion und Konsolidierungstherapie bei akuter lymphatischer Leukämie
- Remissionsinduktion bei Morbus Hodgkin
- Non-Hodgkin-Lymphome (in Abhängigkeit vom histologischen Typ und vom Krankheitsstadium auch als Monotherapie)
- Chronisch lymphatische Leukämie (CLL) nach Versagen der Standardtherapie (Chlorambucil/Prednison)
- Remissionsinduktion bei Plasmozytom (auch in Kombination mit Prednison)
- Adjuvante Therapie des Mammakarzinoms nach Resektion des Tumors beziehungsweise Mastektomie
- Palliative Therapie des fortgeschrittenen Mammakarzinoms
- Fortgeschrittenes Ovarialkarzinom
- Kleinzelliges Bronchialkarzinom
- Ewing-Sarkom
- Neuroblastom
- Rhabdomyosarkom bei Kindern
- Osteosarkom

Konditionierung vor allogener Knochenmarkstransplantation bei:

- schwerer aplastischer Anämie als Monotherapie oder in Kombination mit Anti-Thrombozyten-Globulin
- akuter myeloischer und akuter lymphoblastischer Leukämie in Kombination mit Ganzkörperbestrahlung oder Busulfan
- chronischer myeloischer Leukämie in Kombination mit Ganzkörperbestrahlung oder Busulfan
- Adjuvante Therapie des Mammakarzinoms nach Resektion des Tumors beziehungsweise Mastektomie.
- Palliative Therapie des metastasierten Mammakarzinoms.
- Bedrohlich verlaufende „Autoimmunkrankheiten“ wie schwere, progrediente Formen von Lupus Nephritis, Wegener-Granulomatose

Die optimale Behandlungsdauer ist nicht formal festgeschrieben.

Ein Mindestalter ist nicht vorgegeben.

Operationalisierung der Anwendungsgebiete:

- C91.0- Akute lymphatische Leukämie [ALL]
- C81.- Hodgkin-Lymphom [Lymphogranulomatose]
- C82.- Follikuläres Lymphom
- C83.- Nicht follikuläres Lymphom
- C84.- Reifzellige T/NK-Zell-Lymphome
- C85.- Sonstige und nicht näher bezeichnete Typen des Non-Hodgkin-Lymphoms
- C91.1- Chronische lymphatische Leukämie vom B-Zell-Typ [CLL]
- C90.0- Multiples Myelom

- C50.- Bösartige Neubildung der Brustdrüse [Mamma]
- C56 Bösartige Neubildung des Ovars
- C34.- Bösartige Neubildung der Bronchien und der Lunge
- C41.9 Bösartige Neubildung des Knochens und des Gelenkknorpels sonstiger und nicht näher bezeichneter Lokalisationen . Knochen und Gelenkknorpel, nicht näher bezeichnet
- C74.9 Bösartige Neubildung der Nebenniere, nicht näher bezeichnet
- C49.- Bösartige Neubildung sonstigen Bindegewebes und anderer Weichteilgewebe
- C69.6 Bösartige Neubildung des Auges und der Augenanhangsgebilde - Orbita
- C67.- Bösartige Neubildung der Harnblase
- C40.- Bösartige Neubildung des Knochens und des Gelenkknorpels der Extremitäten
- C41.- Bösartige Neubildung des Knochens und des Gelenkknorpels sonstiger und nicht näher bezeichneter Lokalisationen
- D60.- Erworbene isolierte aplastische Anämie [Erythroblastopenie] [pure red cell aplasia]
- D61.- Sonstige aplastische Anämien
- C92.0- Akute myeloblastische Leukämie [AML]
- C91.0- Akute lymphatische Leukämie [ALL]
- C92.1- Chronische myeloische Leukämie [CML], BCR/ABL-positiv
- M30.- Panarteriitis nodosa und verwandte Zustände
- M31.- Sonstige nekrotisierende Vaskulopathien
- M32.- Systemischer Lupus erythematodes
- M33.- Dermatomyositis-Polymyositis
- M34.- Systemische Sklerose

Kritik der Operationalisierung

Die Operationalisierung wurde nur als ausreichend bewertet. Die Anwendungsgebiete sind bei verschiedenen Fertigarzneimitteln nicht wortgleich und nicht abschließend (sondern auch beispielhaft) formuliert. Obligate Kombinationsbehandlungen konnten nicht gewürdigt werden. Für die Anwendungsgebiete stehen nicht durchgehend spezifische ICD-Kodes zur Verfügung.

3.3.12.2. Ergebnisse:

3.3.12.2.1 Übersicht: Verordnungen nach Altersgruppen

Mit Cyclophosphamid wurden n=65.579 (OLU+ILU) bzw. n=65.163 (ILU+IOLU) Patienten behandelt (Tab. 3.3.12.2.1.1). Bei 99,96% der Patienten standen der Auswertung ambulant und ggf. anläßlich eines stationären Aufenthaltes im Beobachtungszeitraum kodierte Diagnosen, bei dem Rest ausschließlich anläßlich eines stationären Aufenthaltes kodierte Diagnosen zur Verfügung. Patienten mit IOLU machten etwa 78% der OLU-Patienten aus, weshalb auf gesonderte Sichtung der Diagnosen in der IOLU-Gruppe verzichtet wurde. In erster Betrachtung gemäß Operationalisierung betrug ILU 97%, OLU 3% und IOLU 2%.

Tabelle 3.3.12.2.1.1: Verordnung von Cyclophosphamid im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter off-label-use (OLU) und als inzidenter off-label-use (IOLU)

	CNT_D_PSID_**IOLU**	CNT_D_PSID_**ILU**	CNT_D_PSID_**OLU**	Anteil IOLU an OLU	Anteil ambulant
	1459	63704	1875	77,81%	
total	65163		65579		
total	2,2%	97,1%	2,9%		
ambulant	1725	63358	2198	78,48%	
	65083		65556		
	2,7%	96,6%	3,4%		99,96%

Die drei Gruppen (ILU, OLU, IOLU) wiesen – soweit die Datenschutzregelung dies ermessen lässt – ähnliche Altersverteilungen mit Häufungen in der 5. bis 8. Dekade auf (Tab. 3.3.12.2.1.2, Abb. 3.3.12.2.2.1).

Tabelle 3.3.12.2.1.2: Verordnung von Cyclophosphamid im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter off-label-use (OLU) und als inzidenter off-label-use (IOLU) nach Altersgruppen (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	CNT_D_PSID_**IOLU**	CNT_D_PSID_**ILU**	CNT_D_PSID_**OLU**
< 1			
1 < 14	43	61	47
14 < 18	30	30	30
18 < 30	43	1037	54
30 < 40	94	3507	123
40 < 50	198	12671	275
50 < 60	285	16784	371
60 < 70	308	16663	387
70 < 80	370	11538	475
80 < 90	104	1371	127
90 < 100	30	43	30
>= 100			
subtotal min	1447	63676	1861
subtotal max	1505	63705	1919
total min	65123		65537
total max	65210		65624
total min	2,2%	97,2%	2,8%
total max	2,3%	97,1%	2,9%

3.3.12.2.2 Übersicht: Verordnungen nach Geschlecht und Altersgruppen

Bei einem Anteil von etwa 84% des weiblichen Geschlechtes („1“) lag die Quote des OLU mit etwa 13% beim männlichen Geschlecht um relativ etwa 83% höher als beim weiblichen (Tab. 3.3.12.2.2.1, Abb. 3.3.12.2.2.1).

Tabelle 3.3.12.2.2.1: Verordnung von Cyclophosphamid im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter off-label-use (OLU) und als inzidenter off-label-use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht (1=w, 2=m)

AGEGROUP	SEX	CNT_D_PSID_**IOLU**	CNT_D_PSID_**ILU**	CNT_D_PSID_**OLU**	SEX	CNT_D_PSID_**IOLU**	CNT_D_PSID_**ILU**	CNT_D_PSID_**OLU**
< 1	1				2	0	0	0
1 < 14	1	30	30	30	2	30	38	30
14 < 18	1	30	30	30	2	30	30	30
18 < 30	1	30	673	30	2	30	364	30
30 < 40	1	50	3082	63	2	44	425	60
40 < 50	1	89	11718	127	2	109	953	148
50 < 60	1	129	15026	175	2	156	1758	196
60 < 70	1	137	14195	175	2	171	2468	212
70 < 80	1	188	8843	234	2	182	2695	241
80 < 90	1	56	835	65	2	48	536	62
90 < 100	1	30	30	30	2	30	30	30
>= 100	1				2	0	0	0
subtotal min		653	54375	843		714	9239	923
subtotal max		769	54462	959		830	9297	1039
total min		55028		55218		9953		10162
total max		55231		55421		10127		10336
total min		1,2%	98,5%	1,5%		7,2%	90,9%	9,1%
total max		1,4%	98,3%	1,7%		8,2%	89,9%	10,1%
total min								65380
total max								65757
total min				84,5%				15,5%
total max				84,3%				15,7%

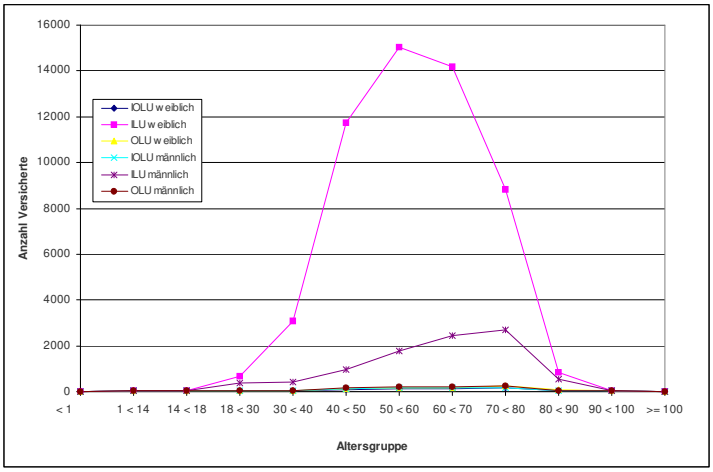


Abbildung 3.3.12.2.2.1: Verordnung von Cyclophosphamid im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter off-label-use (OLU) und als inzidenter off-label-use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht

3.3.12.2.3 Analyse der Diagnosen in der In-Label-Gruppe

In der ILU-Gruppe fanden sich 170.445 Nennungen von 151 Kodes gemäß Operationalisierung, also mehr als das Doppelte der Größe der ILU-Gruppe (Tab. 3.3.12.2.3.1). Ursachen können nur

Mehrfachkodierungen sein, also Komorbiditäten und oder infolge zwischen Ärzten und über die Quartale variierender Kodiergewohnheiten wechselnde Kodes, auch unterschiedliche Kodes zum selben Sachverhalt. Dennoch ist sicher, daß jedem Versicherten der ILU-Gruppe mindestens einmal einer dieser In-Label-Kodes zugeordnet wurde.

Tabelle 3.3.12.2.3.1: Verordnung von Cyclophosphamid im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU): Versicherte mit Nennung der Indikationen

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen	Anteil an ILU total
C340	Bösartige Neubildung: Hauptbronchus	223	0,1%	0,35%
C341	Bösartige Neubildung: Oberlappen (-Bronchus)	398	0,2%	0,62%
C342	Bösartige Neubildung: Mittellappen (-Bronchus)	72	0,0%	0,11%
C343	Bösartige Neubildung: Unterlappen (-Bronchus)	189	0,1%	0,30%
C348	Bösartige Neubildung: Bronchus und Lunge, mehrere Teilbereiche überlappend	257	0,2%	0,40%
C349	Bösartige Neubildung: Bronchus oder Lunge, nicht näher bezeichnet	1044	0,6%	1,64%
C400	Bösartige Neubildung des Knochens und des Gelenkknorpels: Skapula und lange Knochen der oberen Extremität	30	0,0%	0,05%
C401	Bösartige Neubildung des Knochens und des Gelenkknorpels: Kurze Knochen der oberen Extremität	30	0,0%	0,05%
C402	Bösartige Neubildung des Knochens und des Gelenkknorpels: Lange Knochen der unteren Extremität	30	0,0%	0,05%
C403	Bösartige Neubildung des Knochens und des Gelenkknorpels: Kurze Knochen der unteren Extremität	30	0,0%	0,05%
C408	Bösartige Neubildung: Knochen und Gelenkknorpel der Extremitäten, mehrere Teilbereiche überlappend	30	0,0%	0,05%
C409	Bösartige Neubildung: Knochen und Gelenkknorpel einer Extremität, nicht näher bezeichnet	30	0,0%	0,05%
C410	Bösartige Neubildung des Knochens und des Gelenkknorpels: Knochen des Hirn- und Gesichtsschädels	30	0,0%	0,05%
C4101	Bösartige Neubildung des Knochens und des Gelenkknorpels: Kraniofazial	30	0,0%	0,05%
C4102	Bösartige Neubildung des Knochens und des Gelenkknorpels: Maxillofazial	30	0,0%	0,05%
C411	Bösartige Neubildung des Knochens und des Gelenkknorpels: Unterkieferknochen	30	0,0%	0,05%
C412	Bösartige Neubildung des Knochens und des Gelenkknorpels: Wirbelsäule	78	0,0%	0,12%
C413	Bösartige Neubildung des Knochens und des Gelenkknorpels: Rippen, Sternum und Klavikula	30	0,0%	0,05%

C4130	Bösartige Neubildung des Knochens und des Gelenkknorpels: Rippen	30	0,0%	0,05%
C4131	Bösartige Neubildung des Knochens und des Gelenkknorpels: Sternum	30	0,0%	0,05%
C4132	Bösartige Neubildung des Knochens und des Gelenkknorpels: Klavikula	30	0,0%	0,05%
C414	Bösartige Neubildung des Knochens und des Gelenkknorpels: Beckenknochen	30	0,0%	0,05%
C418	Bösartige Neubildung: Knochen und Gelenkknorpel, mehrere Teilbereiche überlappend	30	0,0%	0,05%
C419	Bösartige Neubildung: Knochen und Gelenkknorpel, nicht näher bezeichnet	117	0,1%	0,18%
C490	Bösartige Neubildung: Bindegewebe und andere Weichteilgewebe des Kopfes, des Gesichtes und des Halses	50	0,0%	0,08%
C491	Bösartige Neubildung: Bindegewebe und andere Weichteilgewebe der oberen Extremität, einschließlich Schulter	30	0,0%	0,05%
C492	Bösartige Neubildung: Bindegewebe und andere Weichteilgewebe der unteren Extremität, einschließlich Hüfte	31	0,0%	0,05%
C493	Bösartige Neubildung: Bindegewebe und andere Weichteilgewebe des Thorax	81	0,0%	0,13%
C494	Bösartige Neubildung: Bindegewebe und andere Weichteilgewebe des Abdomens	30	0,0%	0,05%
C495	Bösartige Neubildung: Bindegewebe und andere Weichteilgewebe des Beckens	30	0,0%	0,05%
C496	Bösartige Neubildung: Bindegewebe und andere Weichteilgewebe des Rumpfes, nicht näher bezeichnet	30	0,0%	0,05%
C498	Bösartige Neubildung: Bindegewebe und andere Weichteilgewebe, mehrere Teilbereiche überlappend	30	0,0%	0,05%
C499	Bösartige Neubildung: Bindegewebe und andere Weichteilgewebe, nicht näher bezeichnet	440	0,3%	0,69%
C500	Bösartige Neubildung: Brustwarze und Warzenhof	2317	1,4%	3,64%
C501	Bösartige Neubildung: Zentraler Drüsenkörper der Brustdrüse	9248	5,4%	14,52%
C502	Bösartige Neubildung: Oberer innerer Quadrant der Brustdrüse	7565	4,4%	11,88%
C503	Bösartige Neubildung: Unterer innerer Quadrant der Brustdrüse	3881	2,3%	6,09%
C504	Bösartige Neubildung: Oberer äußerer Quadrant der Brustdrüse	25180	14,8%	39,53%
C505	Bösartige Neubildung: Unterer äußerer Quadrant der Brustdrüse	5543	3,3%	8,70%
C506	Bösartige Neubildung: Recessus axillaris der Brustdrüse	3083	1,8%	4,84%
C508	Bösartige Neubildung: Brustdrüse, mehrere Teilbereiche überlappend	17130	10,1%	26,89%
C509	Bösartige Neubildung: Brustdrüse, nicht näher bezeichnet	47268	27,7%	74,20%

C56	Bösartige Neubildung des Ovars	654	0,4%	1,03%
C670	Bösartige Neubildung: Trigonum vesicae	35	0,0%	0,05%
C671	Bösartige Neubildung: Apex vesicae	30	0,0%	0,05%
C672	Bösartige Neubildung: Laterale Harnblasenwand	45	0,0%	0,07%
C673	Bösartige Neubildung: Vordere Harnblasenwand	30	0,0%	0,05%
C674	Bösartige Neubildung: Hintere Harnblasenwand	30	0,0%	0,05%
C675	Bösartige Neubildung: Harnblasenhals	30	0,0%	0,05%
C676	Bösartige Neubildung: Ostium ureteris	30	0,0%	0,05%
C677	Bösartige Neubildung: Urachus	30	0,0%	0,05%
C678	Bösartige Neubildung: Harnblase, mehrere Teilbereiche überlappend	85	0,0%	0,13%
C679	Bösartige Neubildung: Harnblase, nicht näher bezeichnet	247	0,1%	0,39%
C696	Bösartige Neubildung: Orbita	30	0,0%	0,05%
C749	Bösartige Neubildung: Nebenniere, nicht näher bezeichnet	30	0,0%	0,05%
C810	Hodgkin-Krankheit [Lymphogranulomatose]: Lymphozytenreiche Form	212	0,1%	0,33%
C811	Hodgkin-Krankheit [Lymphogranulomatose]: Nodulär-sklerosierende Form	574	0,3%	0,90%
C812	Hodgkin-Krankheit [Lymphogranulomatose]: Gemischtzellige Form	274	0,2%	0,43%
C813	Hodgkin-Krankheit [Lymphogranulomatose]: Lymphozytenarme Form	82	0,0%	0,13%
C814	Lymphozytenreiches klassisches Hodgkin-Lymphom	37	0,0%	0,06%
C817	Sonstige Typen der Hodgkin-Krankheit	331	0,2%	0,52%
C819	Hodgkin-Krankheit, nicht näher bezeichnet	2285	1,3%	3,59%
C820	Non-Hodgkin-Lymphom: Kleinzellig, gekerbt, follikulär	346	0,2%	0,54%
C821	Non-Hodgkin-Lymphom: Gemischt klein- und großzellig, gekerbt, follikulär	373	0,2%	0,59%
C822	Non-Hodgkin-Lymphom: Großzellig, follikulär	534	0,3%	0,84%
C823	Follikuläres Lymphom Grad IIIa	106	0,1%	0,17%
C824	Follikuläres Lymphom Grad IIIb	68	0,0%	0,11%
C825	Diffuses Follikelzentrumslymphom	30	0,0%	0,05%
C826	Kutanes Follikelzentrumslymphom	30	0,0%	0,05%
C827	Sonstige Typen des follikulären Non-Hodgkin-Lymphoms	388	0,2%	0,61%
C829	Follikuläres Non-Hodgkin-Lymphom, nicht näher bezeichnet	1190	0,7%	1,87%
C830	Non-Hodgkin-Lymphom: Kleinzellig (diffus)	741	0,4%	1,16%
C831	Non-Hodgkin-Lymphom: Kleinzellig, gekerbt (diffus)	432	0,3%	0,68%
C832	Non-Hodgkin-Lymphom: Gemischt klein- und großzellig (diffus)	120	0,1%	0,19%
C833	Non-Hodgkin-Lymphom: Großzellig (diffus)	4084	2,4%	6,41%
C834	Non-Hodgkin-Lymphom: Immunoblastisch (diffus)	90	0,1%	0,14%
C835	Non-Hodgkin-Lymphom: Lymphoblastisch (diffus)	368	0,2%	0,58%

C836	Non-Hodgkin-Lymphom: Undifferenziert (diffus)	123	0,1%	0,19%
C837	Burkitt-Tumor	125	0,1%	0,20%
C838	Sonstige Typen des diffusen Non-Hodgkin-Lymphoms	876	0,5%	1,38%
C839	Diffuses Non-Hodgkin-Lymphom, nicht näher bezeichnet	864	0,5%	1,36%
C840	Mycosis fungoides	47	0,0%	0,07%
C841	Sézary-Syndrom	30	0,0%	0,05%
C842	T-Zonen-Lymphom	30	0,0%	0,05%
C843	Lymphoepitheloides Lymphom	30	0,0%	0,05%
C844	T-Zell-Lymphom, peripher	402	0,2%	0,63%
C845	Sonstige und nicht näher bezeichnete T-Zell-Lymphome	317	0,2%	0,50%
C846	Anaplastisches großzelliges Lymphom, ALK-positiv	47	0,0%	0,07%
C847	Anaplastisches großzelliges Lymphom, ALK-negativ	42	0,0%	0,07%
C848	Kutanes T-Zell-Lymphom, nicht näher bezeichnet	30	0,0%	0,05%
C849	Reifzelliges T/NK-Zell-Lymphom, nicht näher bezeichnet	30	0,0%	0,05%
C850	Lymphosarkom	30	0,0%	0,05%
C851	B-Zell-Lymphom, nicht näher bezeichnet	3700	2,2%	5,81%
C852	Mediastinales (thymisches) großzelliges B-Zell-Lymphom	157	0,1%	0,25%
C857	Sonstige näher bezeichnete Typen des Non-Hodgkin-Lymphoms	1603	0,9%	2,52%
C859	Non-Hodgkin-Lymphom, Typ nicht näher bezeichnet	8463	5,0%	13,28%
C900	Plasmozytom [Multiples Myelom]	481	0,3%	0,76%
C9000	Plasmozytom [Multiples Myelom]: Ohne Angabe einer kompletten Remission	1678	1,0%	2,63%
C9001	Plasmozytom [Multiples Myelom]: In kompletter Remission	118	0,1%	0,19%
C910	Akute lymphoblastische Leukämie	52	0,0%	0,08%
C9100	Akute lymphoblastische Leukämie: Ohne Angabe einer kompletten Remission	211	0,1%	0,33%
C9101	Akute lymphoblastische Leukämie: In kompletter Remission	31	0,0%	0,05%
C911	Chronische lymphatische Leukämie	678	0,4%	1,06%
C9110	Chronische lymphatische Leukämie: Ohne Angabe einer kompletten Remission	2578	1,5%	4,05%
C9111	Chronische lymphatische Leukämie: In kompletter Remission	157	0,1%	0,25%
C920	Akute myeloische Leukämie	47	0,0%	0,07%
C9200	Akute myeloische Leukämie: Ohne Angabe einer kompletten Remission	193	0,1%	0,30%
C9201	Akute myeloische Leukämie: In kompletter Remission	69	0,0%	0,11%
C921	Chronische myeloische Leukämie	30	0,0%	0,05%
C9210	Chronische myeloische Leukämie: Ohne Angabe einer kompletten Remission	121	0,1%	0,19%

C9211	Chronische myeloische Leukämie: In kompletter Remission	30	0,0%	0,05%
D600	Chronische erworbene isolierte aplastische Anämie	30	0,0%	0,05%
D601	Transitorische erworbene isolierte aplastische Anämie	30	0,0%	0,05%
D608	Sonstige erworbene isolierte aplastische Anämien	30	0,0%	0,05%
D609	Erworbene isolierte aplastische Anämie, nicht näher bezeichnet	30	0,0%	0,05%
D610	Angeborene aplastische Anämie	30	0,0%	0,05%
D611	Arzneimittelinduzierte aplastische Anämie	67	0,0%	0,11%
D6110	Aplastische Anämie infolge zytostatischer Therapie	3288	1,9%	5,16%
D6118	Sonstige arzneimittelinduzierte aplastische Anämie	55	0,0%	0,09%
D6119	Arzneimittelinduzierte aplastische Anämie, nicht näher bezeichnet	75	0,0%	0,12%
D612	Aplastische Anämie infolge sonstiger äußerer Ursachen	107	0,1%	0,17%
D613	Idiopathische aplastische Anämie	30	0,0%	0,05%
D618	Sonstige näher bezeichnete aplastische Anämien	80	0,0%	0,13%
D619	Aplastische Anämie, nicht näher bezeichnet	618	0,4%	0,97%
M300	Panarteriitis nodosa	171	0,1%	0,27%
M301	Panarteriitis mit Lungenbeteiligung	146	0,1%	0,23%
M303	Mukokutanes Lymphknotensyndrom [Kawasaki-Krankheit]	30	0,0%	0,05%
M308	Sonstige mit Panarteriitis nodosa verwandte Zustände	41	0,0%	0,06%
M310	Hypersensitivitätsangiitis	59	0,0%	0,09%
M311	Thrombotische Mikroangiopathie	45	0,0%	0,07%
M312	Letales Mittelliniengranulom	30	0,0%	0,05%
M313	Wegener-Granulomatose	862	0,5%	1,35%
M314	Aortenbogen-Syndrom [Takayasu-Syndrom]	45	0,0%	0,07%
M315	Riesenzellarteriitis bei Polymyalgia rheumatica	67	0,0%	0,11%
M316	Sonstige Riesenzellarteriitis	146	0,1%	0,23%
M317	Mikroskopische Polyangiitis	270	0,2%	0,42%
M318	Sonstige näher bezeichnete nekrotisierende Vaskulopathien	90	0,1%	0,14%
M319	Nekrotisierende Vaskulopathie, nicht näher bezeichnet	41	0,0%	0,06%
M320	Arzneimittelinduzierter systemischer Lupus erythematodes	30	0,0%	0,05%
M321	Systemischer Lupus erythematodes mit Beteiligung von Organen oder Organsystemen	301	0,2%	0,47%
M328	Sonstige Formen des systemischen Lupus erythematodes	143	0,1%	0,22%
M329	Systemischer Lupus erythematodes, nicht näher bezeichnet	318	0,2%	0,50%
M330	Juvenile Dermatomyositis	30	0,0%	0,05%
M331	Sonstige Dermatomyositis	68	0,0%	0,11%
M332	Polymyositis	99	0,1%	0,16%

M339	Dermatomyositis-Polymyositis, nicht näher bezeichnet	35	0,0%	0,05%
M340	Progressive systemische Sklerose	168	0,1%	0,26%
M341	CR(E)ST-Syndrom	88	0,1%	0,14%
M342	Systemische Sklerose, durch Arzneimittel oder chemische Substanzen induziert	30	0,0%	0,05%
M348	Sonstige Formen der systemischen Sklerose	114	0,1%	0,18%
M349	Systemische Sklerose, nicht näher bezeichnet	262	0,2%	0,41%
			170445	
			ILU total	63704

Quantitativ bei weitem führend mit mindestens 74% aller Patienten waren Kodes aus dem Bereich der bösartigen Neubildungen der Brustdrüse (C50-).

3.3.12.2.4 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen

Ein Mindestalter gemäß zugelassenen Anwendungsgebieten ist nicht vorgegeben, so daß es bezüglich des Alters keinen Off-Label-Use geben kann. Gemäß Tabellen 3.3.12.2.2.1 und 3.3.12.2.4.1 waren, soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung zulässt, etwa 0,2% der Patienten (was 110 bis 168 Patienten entspricht) jünger als 18 Jahre.

Tabelle 3.3.12.2.4.1: Verordnung von Cyclophosphamid im Alter von <18 Jahren (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	ILU+OLU
< 1 min	0,00000%	0,00000%	0,00000%	0,000%
1 < 14 min	0,06603%	0,09308%	0,07172%	0,165%
14 < 18 min	0,00154%	0,00153%	0,00153%	0,003%
< 1 max	0,00000%	0,00000%	0,00000%	0,000%
1 < 14 max	0,06594%	0,09295%	0,07162%	0,165%
14 < 18 max	0,04601%	0,04571%	0,04571%	0,091%
AGEGROUP	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	ILU+OLU
0 < 18 min	0,06756%	0,09460%	0,07324%	0,168%
0 < 18 max	0,11195%	0,13867%	0,11734%	0,256%

3.3.12.2.5 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen nach Geschlecht

Ein Mindestalter gemäß zugelassenen Anwendungsgebieten ist nicht vorgegeben, so daß es bezüglich des Alters keinen Off-Label-Use geben kann. Gemäß Tab. 3.3.12.2.2.1 und Tab. 3.3.12.2.5.1 war der Umfang des off-label-use bezüglich des Anwendungsgebietes zwischen den Geschlechtern in dieser Altersgruppe vergleichbar, soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung erlaubt.

Tabelle 3.3.12.2.5.1: Verordnung von Cyclophosphamid bei Kindern und Jugendlichen als Anteil aller Verordnungen gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter off-label-use (OLU) und als inzidenter off-label-use (IOLU), differenziert nach Geschlecht (max/min gemäß Datenschutzregelung; 1=w, 2=m).

AGEGROUP	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**
< 1 min	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%
1 < 14 min	1	0,002%	0,002%	0,002%	2	0,010%	0,374%	0,010%

14 < 18 min	1	0,002%	0,002%	0,002%	2	0,010%	0,010%	0,010%
< 1 max	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%
1 < 14 max	1	0,054%	0,054%	0,054%	2	0,296%	0,368%	0,290%
14 < 18 max	1	0,054%	0,054%	0,054%	2	0,296%	0,290%	0,290%
AGEGROUP	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**
0 < 18 min	1	0,004%	0,004%	0,004%	2	0,020%	0,384%	0,020%
0 < 18 max	1	0,109%	0,108%	0,108%	2	0,592%	0,658%	0,580%

Angesichts der geringen Anzahl Versicherter und der Datenschutzregelung waren spezifische Analysen der Diagnosen in diesen Altersgruppen unmöglich; d.h. infolge der Datenschutzregelung standen keine Daten zu Patienten jünger als 18 Jahre zur Verfügung.

3.3.12.2.6 Analyse der Diagnosen in der Off-Label-Gruppe

In der OLU-Gruppe waren 259 Diagnosen mit 25.246 Nennungen bei einer Gruppengröße von 1.875 zu sichten. An Rang 11 fand sich der Kode N049 (Nephrotisches Syndrom: Art der morphologischen Veränderung nicht näher bezeichnet) mit 14,8% der OLU-Gruppe, an Rang 30 M0699 (Chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen) mit 10% der OLU-Gruppe, an Rang 53 D591 (Sonstige autoimmunhämolytische Anämien) mit 7,1% der OLU-Gruppe. Deshalb wurden die Kodes aus den Kapiteln C, D, E, I, J, M & N gezielt auf relevante Kodes gesichtet (Tab. 3.3.12.2.6.1).

Tabelle 3.3.12.2.6.1: Verordnung von Cyclophosphamid außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als off-label-use (OLU): ausgewählte Diagnosen aus den ICD-Kapiteln C, D, E, I, J, M & N (252% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
N183	Chronische Nierenkrankheit, Stadium 3	302	6,4%	16,1%
N049	Nephrotisches Syndrom: Art der morphologischen Veränderung nicht näher bezeichnet	278	5,9%	14,8%
D649	Anämie, nicht näher bezeichnet	250	5,3%	13,3%
N19	Nicht näher bezeichnete Niereninsuffizienz	224	4,7%	11,9%
N059	Nicht näher bezeichnetes nephritisches Syndrom: Art der morphologischen Veränderung nicht näher bezeichnet	207	4,4%	11,0%
J841	Sonstige interstitielle Lungenkrankheiten mit Fibrose	194	4,1%	10,3%
M0699	Chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen	188	4,0%	10,0%
N189	Chronische Nierenkrankheit, nicht näher bezeichnet	171	3,6%	9,1%
D90	Immunkompromittierung nach Bestrahlung, Chemotherapie und sonstigen immunsuppressiven Maßnahmen	160	3,4%	8,5%
D62	Akute Blutungsanämie	157	3,3%	8,4%
N182	Chronische Nierenkrankheit, Stadium 2	146	3,1%	7,8%

N184	Chronische Nierenkrankheit, Stadium 4	144	3,1%	7,7%
D638	Anämie bei sonstigen chronischen, anderenorts klassifizierten Krankheiten	142	3,0%	7,6%
D591	Sonstige autoimmunhämolytische Anämien	134	2,8%	7,1%
I776	Arteriitis, nicht näher bezeichnet	126	2,7%	6,7%
D509	Eisenmangelanämie, nicht näher bezeichnet	97	2,1%	5,2%
C61	Bösartige Neubildung der Prostata	92	1,9%	4,9%
N042	Nephrotisches Syndrom: Diffuse membranöse Glomerulonephritis	88	1,9%	4,7%
N052	Nicht näher bezeichnetes nephritisches Syndrom: Diffuse membranöse Glomerulonephritis	87	1,8%	4,6%
D648	Sonstige näher bezeichnete Anämien	85	1,8%	4,5%
N185	Chronische Nierenkrankheit, Stadium 5	80	1,7%	4,3%
C780	Sekundäre bösartige Neubildung der Lunge	75	1,6%	4,0%
D229	Melanozytennävus, nicht näher bezeichnet	72	1,5%	3,8%
C787	Sekundäre bösartige Neubildung der Leber und der intrahepatischen Gallengänge	71	1,5%	3,8%
D6961	Thrombozytopenie, nicht näher bezeichnet: Nicht als transfusionsrefraktär bezeichnet	71	1,5%	3,8%
D688	Sonstige näher bezeichnete Koagulopathien	67	1,4%	3,6%
M0690	Chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Mehrere Lokalisationen	65	1,4%	3,5%
N032	Chronisches nephritisches Syndrom: Diffuse membranöse Glomerulonephritis	60	1,3%	3,2%
M350	Sicca-Syndrom [Sjögren-Syndrom]	56	1,2%	3,0%
M359	Krankheit mit Systembeteiligung des Bindegewebes, nicht näher bezeichnet	55	1,2%	2,9%
N1889	Sonstige chronische Nierenkrankheit, Stadium nicht näher bezeichnet	53	1,1%	2,8%
C795	Sekundäre bösartige Neubildung des Knochens und des Knochenmarkes	50	1,1%	2,7%
N179	Akutes Nierenversagen, nicht näher bezeichnet	49	1,0%	2,6%
N040	Nephrotisches Syndrom: Minimale glomeruläre Läsion	46	1,0%	2,5%
D684	Erworbener Mangel an Gerinnungsfaktoren	42	0,9%	2,2%
E063	Autoimmunthyreoiditis	40	0,8%	2,1%
M069	Chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet	38	0,8%	2,0%
N039	Chronisches nephritisches Syndrom: Art der morphologischen Veränderung nicht näher bezeichnet	38	0,8%	2,0%
M351	Sonstige Overlap-Syndrome	37	0,8%	2,0%
J849	Interstitielle Lungenkrankheit, nicht näher bezeichnet	35	0,7%	1,9%
N048	Nephrotisches Syndrom: Sonstige morphologische Veränderungen	34	0,7%	1,8%
C541	Bösartige Neubildung: Endometrium	33	0,7%	1,8%
D589	Hereditäre hämolytische Anämie, nicht näher bezeichnet	33	0,7%	1,8%
D693	Idiopathische thrombozytopenische Purpura	33	0,7%	1,8%

D259	Leiomyom des Uterus, nicht näher bezeichnet	32	0,7%	1,7%
D630	Anämie bei Neubildungen	32	0,7%	1,7%
C449	Bösartige Neubildung der Haut, nicht näher bezeichnet	31	0,7%	1,7%
N181	Chronische Nierenkrankheit, Stadium 1	31	0,7%	1,7%
D472	Monoklonale Gammopathie	30	0,6%	1,6%
D508	Sonstige Eisenmangelanämien	30	0,6%	1,6%
D689	Koagulopathie, nicht näher bezeichnet	30	0,6%	1,6%

Die gefundenen Nennungen aus den ICD-Kapiteln C, D, E, I, J, M & N sind nicht zwingend disjunkt, Deshalb blieb Unsicherheit, wie vollständig der Off-Label-Use durch diese Kodes aufgeklärt sein konnte. Die gefundenen Kodes zu Polyarthritiden und Nephritiden wären unter der Hypothese unvollständigen Kodierens (Kodieren nur der Manifestation der Autoimmunkrankheit und nicht dieser selbst) auch mit In-Label-Use vereinbar. Als seltene Krankheiten fanden sich solche, die sich im unspezifischen Kode D591 (sonstige autoimmunhämolytische Anämien) verbergen. Die Kollagenosen adressierenden Kodes M350 (Sicca-Syndrom [Sjögren-Syndrom]) und M359 (Krankheit mit Systembeteiligung des Bindegewebes, nicht näher bezeichnet) könnten als in-label-use interpretiert werden, da die zugelassenen Anwendungsgebiete derartige Autoimmunkrankheiten nur beispielhaft konkretisieren.

Beim Vergleich der Häufigkeiten (Anteil an der Gruppe) der Nennungen aller ICD-Kodes der OLU-Gruppe mit den Häufigkeiten derselben Kodes der ILU-Gruppe wurden 6 Kodes der OLU-Gruppe in der ILU-Gruppe nicht angetroffen. Die angetroffenen Kodes bedeuten, daß in der ILU-Gruppe diese Diagnosen als Komorbiditäten oder Diagnosewechsel im Beobachtungszeitraum vertreten waren, die in der OLU-Gruppe den off-label-use hätten motiviert haben können, sofern es sich nicht um scheinbaren off-label-use infolge unvollständiger Kodierung handelte. 197 Kodes (einschließlich der in der ILU-Gruppe nicht angetroffenen Kodes) waren in der OLU-Gruppe häufiger als in der ILU-Gruppe, 62 Kodes in der ILU-Gruppe (Abb. 3.3.12.2.6.1). Formallogisch kann nicht davon ausgegangen werden, nur die in der OLU-Gruppe häufigeren Diagnosen kämen als Motiv für einen off-label-use in Frage, denn z.B. eine Komorbidität in der ILU-Gruppe kann sehr wohl in der OLU-Gruppe den off-label-use initiiert haben.

Zu den Diagnosen mit den größten Unterschieden der Häufigkeiten gehörten u.a. nephrotische und nephritische Syndrome sowie Polyarthritiden (Tab. 3.3.12.2.6.2).

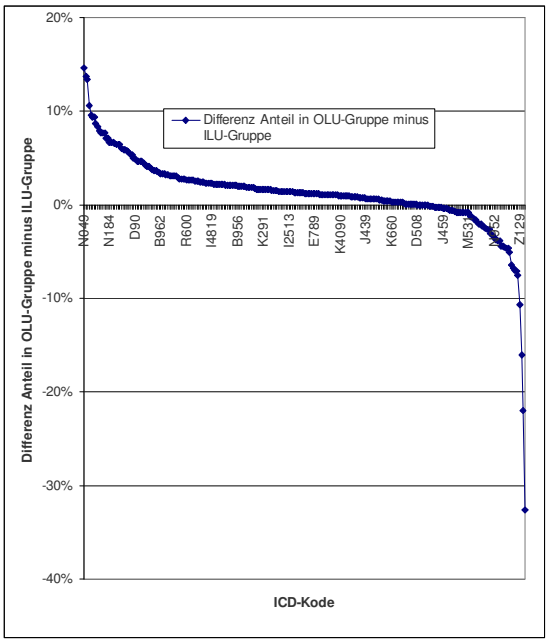


Abbildung 3.3.12.2.6.1: Verordnung von Cyclophosphamid außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als off-label-use (OLU): Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) der Diagnosen

Tabelle 3.3.12.2.6.2: Verordnung von Cyclophosphamid außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als off-label-use (OLU): Die 10 Diagnosen mit den größten Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) der Diagnosen (178% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	Differenz Anteil in OLU-Gruppe minus ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an ILU total	ErsterWert von Anteil an OLU-Gruppe	ErsterWert von ICD_TITEL_2010/2011
N049	14,63%	0,20%	14,83%	Nephrotisches Syndrom: Art der morphologischen Veränderung nicht näher bezeichnet
I1090	13,75%	39,58%	53,33%	Essentielle Hypertonie, nicht näher bezeichnet: Ohne Angabe einer hypertensiven Krise
N183	13,37%	2,73%	16,11%	Chronische Nierenkrankheit, Stadium 3
N059	10,55%	0,49%	11,04%	Nicht näher bezeichnetes nephritisches Syndrom: Art der morphologischen Veränderung nicht näher bezeichnet
J841	9,55%	0,79%	10,35%	Sonstige interstitielle Lungenkrankheiten mit Fibrose
N19	9,41%	2,54%	11,95%	Nicht näher bezeichnete Niereninsuffizienz
E1190	9,32%	12,55%	21,87%	Nicht primär insulinabhängiger Diabetes mellitus [Typ-2-Diabetes]: Ohne Komplikationen: Nicht als entgleist bezeichnet

E785	8,71%	10,44%	19,15%	Hyperlipidämie, nicht näher bezeichnet
M0699	8,32%	1,70%	10,03%	Chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen
N189	7,87%	1,25%	9,12%	Chronische Nierenkrankheit, nicht näher bezeichnet

Als seltene Krankheiten – jenseits der von den zugelassenen Anwendungsgebieten bereits erfassten - als Motiv für einen Off-Label-Use wurden zahlreiche Autoimmunkrankheiten identifiziert.

3.3.12.3 Bewertung:

Mit den eingangs geschilderten Einschränkungen erwies sich die Operationalisierbarkeit des In-Label-Use als gut. Der Off-Label-Use belief sich auf etwa 3%, wobei die Möglichkeit berücksichtigt ist, daß die Kollagenosen adressierenden Kodes M350 (Sicca-Syndrom [Sjögren-Syndrom]) und M359 (Krankheit mit Systembeteiligung des Bindegewebes, nicht näher bezeichnet) als in-label-use interpretiert werden könnten. Der off-label-use galt zahlreichen Autoimmunkrankheiten wie autoimmunhämolytischen Anämien (Kode D591) sowie Polyarthritiden, Nephritiden und nephrotischen Syndromen, wobei letztere Ausdruck unvollständigen Kodierens sein können, indem nur die Krankheitsmanifestation und nicht die zugrunde liegende Krankheit kodiert worden sein kann, so daß es sich tatsächlich um in-label-use handeln könnte. Es ist also nicht auszuschließen, daß Cyclophosphamid nahezu vollständig konform mit den zugelassenen Anwendungsgebieten – soweit sie sich durch ICD-Kodes abbilden lassen – verordnet wurde.

Das weibliche Geschlecht hatte einen Anteil von etwa 84%, was sich durch den hohen Anteil von Malignomen der Brustdrüse erklärt.

Ein Mindestalter wurde nicht festgelegt; etwa 0,2% entsprechend 110 bis 168 Patienten waren jünger als 18 Jahre, soweit die Datenschutzregel eine Abschätzung erlaubte.

3.3.12.3.1 OLU-Relevanz aus Perspektive seltener Krankheiten

Als seltene Krankheiten – jenseits der von den zugelassenen Anwendungsgebieten bereits erfassten - als Motiv für einen Off-Label-Use von Cyclophosphamid wurden eine Reihe Autoimmunkrankheiten identifiziert, die entsprechend auch in der Literatur diskutiert werden.

3.3.12.3.2 OLU-Relevanz aus quantitativer Perspektive

Cyclophosphamid wurde bei etwa 3% off-label bei Malignomen und Autoimmunkrankheiten eingesetzt, wobei nicht auszuschließen ist, daß nahezu vollständig konform mit den zugelassenen Anwendungsgebieten verordnet wurde, falls man die Möglichkeit unvollständigen Kodierens zulässt.

3.3.13 Dacarbazin (L01AX04)

3.3.13.1 Anwendungsgebiete (2010):

Dacarbazin ist angezeigt zur Behandlung von Patienten mit

- metastasiertem malignem Melanom.
- Weitere Anwendungsgebiete von Dacarbazin als Bestandteil einer Kombinationschemotherapie sind:
- fortgeschrittener Morbus Hodgkin
- fortgeschrittene Weichteilsarkome im Erwachsenenalter (ausgenommen Mesotheliome und Kaposi-Sarkome).

Die optimale Behandlungsdauer ist nicht formal festgeschrieben („Die Behandlungsdauer sollte unter Berücksichtigung der Art und des Stadiums der Grunderkrankung, der verabreichten Kombinationstherapie sowie des Ansprechens auf und der Nebenwirkungen von Dacarbazin durch den behandelnden Arzt individuell festgelegt werden.“).

Ein Mindestalter ist nicht festgelegt („Es kann keine besondere Empfehlung bezüglich der Anwendung von Dacarbazin in der pädiatrischen Altersgruppe gegeben werden, bis zusätzliche Daten vorliegen.“).

Operationalisierung der Anwendungsgebiete:

- C43.- Bösartiges Melanom der Haut
- C49.- Bösartige Neubildung sonstigen Bindegewebes und anderer Weichteilgewebe
- C81.- Hodgkin-Lymphom [Lymphogranulomatose]

Kritik der Operationalisierung

Die Operationalisierung wurde nur als befriedigend bewertet, weil die Nebenbedingungen nicht gewürdigt werden konnten.

3.3.13.2. Ergebnisse:

3.3.13.2.1 Übersicht: Verordnungen nach Altersgruppen

Mit Dacarbazin wurden n=2.360 (OLU ILU) bzw. n=2.345 (ILU IOLU) Patienten behandelt (Tab. 3.3.13.2.1.1). Bei 100% der Patienten standen der Auswertung ambulant und ggf. anläßlich eines stationären Aufenthaltes im Beobachtungszeitraum kodierte Diagnosen zur Verfügung. Patienten mit IOLU machten etwa 80% der OLU-Patienten aus, weshalb auf gesonderte Sichtung der Diagnosen in der IOLU-Gruppe verzichtet wurde. In erster Betrachtung gemäß Operationalisierung betrug ILU 97%, OLU 3% und IOLU 2,6%.

Tabelle 3.3.13.2.1.1: Verordnung von Dacarbazin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU)

	CNT_D_PSID_I**OLU**	CNT_D_PSID_I**LU**	CNT_D_PSID_**OLU**	Anteil IOLU an OLU	Anteil ambulant
	60	2285	75	80,00%	
total	2345		2360		
total	2,6%	96,8%	3,2%		
ambulant	80	2264	96	83,33%	
	2344		2360		
	3,4%	95,9%	4,1%		100,00%

Die drei Gruppen (ILU, OLU, IOLU) wiesen – soweit die Datenschutzregelung dies ermessen lässt – ähnliche Altersverteilungen nahezu über die gesamte Lebensspanne auf (Tab. 3.3.13.2.1.2, Abb. 3.3.13.2.2.1).

Tabelle 3.3.13.2.1.2: Verordnung von Dacarbazin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	CNT_D_PSID**_IOLU**	CNT_D_PSID**_ILU**	CNT_D_PSID**_OLU**
< 1			
1 < 14		30	
14 < 18		30	
18 < 30		372	
30 < 40	30	260	30
40 < 50	30	350	30
50 < 60	30	327	30
60 < 70	30	345	30
70 < 80	30	478	30
80 < 90	30	139	30
90 < 100		30	
>= 100			
subtotal min	6	2274	6
subtotal max	180	2361	180
total min	2280		2280
total max	2541		2541
total min	0,3%	99,7%	0,3%
total max	7,1%	92,9%	7,1%

3.3.13.2.2 Übersicht: Verordnungen nach Geschlecht und Altersgruppen

Bei einem Anteil von etwa 47% des weiblichen Geschlechtes („1“) war die Quote des OLU beim männlichen Geschlecht um relativ etwa 5% höher (Tab. 3.3.13.2.2.1, Abb. 3.3.13.2.2.1), soweit die Datenschutzregel eine Abschätzung erlaubt.

Tabelle 3.3.13.2.2.1: Verordnung von Dacarbazin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht (1=w, 2=m)

AGEGROUP	SEX	CNT_D_PSID_**IOLU**	CNT_D_PSID_**ILU**	CNT_D_PSID_**OLU**	SEX	CNT_D_PSID_**IOLU**	CNT_D_PSID_**ILU**	CNT_D_PSID_**OLU**
< 1	1				2	0	0	0
1 < 14	1		30		2	0	30	0
14 < 18	1		30		2	0	30	0
18 < 30	1		198		2	0	174	0
30 < 40	1		110		2	30	150	30
40 < 50	1	30	154	30	2	30	196	30
50 < 60	1	30	143	30	2	30	184	30
60 < 70	1	30	156	30	2	30	189	30
70 < 80	1	30	234	30	2	30	244	30
80 < 90	1	30	66	30	2	0	73	30
90 < 100	1		30		2	0	30	0
>= 100	1				2	0	0	0
subtotal min		5	1064	5		5	1213	6
subtotal max		150	1151	150		150	1300	180
total min		1069		1069		1218		1219
total max		1301		1301		1450		1480
total min		0,5%	99,5%	0,5%		0,4%	99,5%	0,5%
total max		11,5%	88,5%	11,5%		10,3%	87,8%	12,2%
total min								2288
total max								2781
total min				46,7%				53,3%
total max				46,8%				53,2%

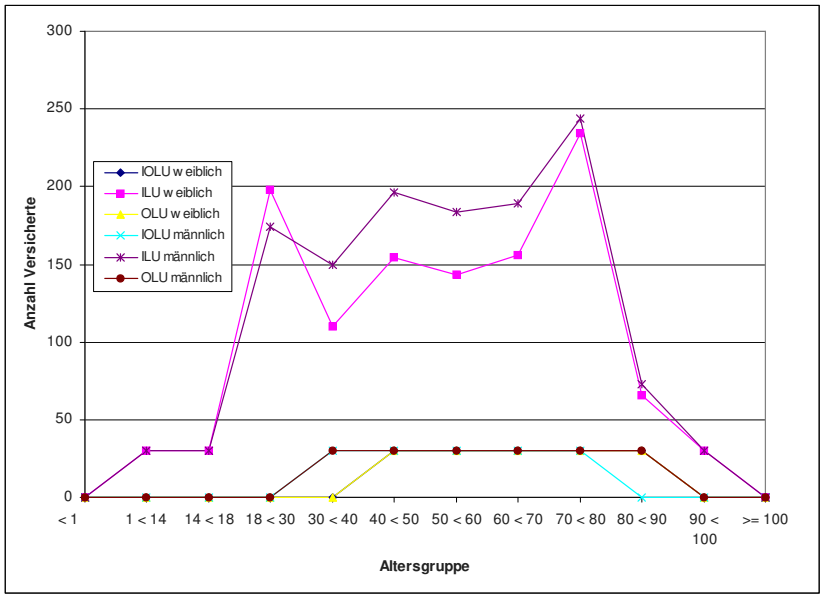


Abbildung 3.3.13.2.2.1: Verordnung von Dacarbazin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht

3.3.13.2.3 Analyse der Diagnosen in der In-Label-Gruppe

In der ILU-Gruppe fanden sich 5.045 Nennungen von 26 Kodes gemäß Operationalisierung, also mehr als das Doppelte der Größe der ILU-Gruppe (Tab. 3.3.13.2.3.1). Ursachen können nur Mehrfachkodierungen sein, also Komorbiditäten und oder infolge zwischen Ärzten und über die Quartale variierender Kodiergewohnheiten wechselnde Kodes, auch unterschiedliche Kodes zum selben Sachverhalt. Dennoch ist sicher, daß jedem Versicherten der ILU-Gruppe mindestens einmal einer dieser In-Label-Kodes zugeordnet wurde. Beachtenswert ist, daß fast 70% mindestens einmal im Beobachtungszeitraum der unspezifische Kode C819 (Hodgkin-Lymphom, nicht näher bezeichnet) zugeordnet wurde.

Tabelle 3.3.13.2.3.1: Verordnung von Dacarbazin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU): Versicherte mit Nennung der Indikationen

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen	Anteil an ILU total
C430	Bösartiges Melanom der Lippe	30	0,6%	1,31%
C431	Bösartiges Melanom des Augenlides, einschließlich Kanthus	30	0,6%	1,31%
C432	Bösartiges Melanom des Ohres und des äußeren Gehörganges	30	0,6%	1,31%
C433	Bösartiges Melanom sonstiger und nicht näher bezeichneter Teile des Gesichtes	75	1,5%	3,28%
C434	Bösartiges Melanom der behaarten Kopfhaut und des Halses	45	0,9%	1,97%
C435	Bösartiges Melanom des Rumpfes	253	5,0%	11,07%
C436	Bösartiges Melanom der oberen Extremität, einschließlich Schulter	113	2,2%	4,95%
C437	Bösartiges Melanom der unteren Extremität, einschließlich Hüfte	174	3,4%	7,61%
C438	Bösartiges Melanom der Haut, mehrere Teilbereiche überlappend	87	1,7%	3,81%
C439	Bösartiges Melanom der Haut, nicht näher bezeichnet	610	12,1%	26,70%
C490	Bösartige Neubildung: Bindegewebe und andere Weichteilgewebe des Kopfes, des Gesichtes und des Halses	30	0,6%	1,31%
C491	Bösartige Neubildung: Bindegewebe und andere Weichteilgewebe der oberen Extremität, einschließlich Schulter	30	0,6%	1,31%
C492	Bösartige Neubildung: Bindegewebe und andere Weichteilgewebe der unteren Extremität, einschließlich Hüfte	30	0,6%	1,31%
C493	Bösartige Neubildung: Bindegewebe und andere Weichteilgewebe des Thorax	30	0,6%	1,31%
C494	Bösartige Neubildung: Bindegewebe und andere Weichteilgewebe des Abdomens	30	0,6%	1,31%
C495	Bösartige Neubildung: Bindegewebe und andere Weichteilgewebe des Beckens	30	0,6%	1,31%

C496	Bösartige Neubildung: Bindegewebe und andere Weichteilgewebe des Rumpfes, nicht näher bezeichnet	30	0,6%	1,31%
C498	Bösartige Neubildung: Bindegewebe und andere Weichteilgewebe, mehrere Teilbereiche überlappend	30	0,6%	1,31%
C499	Bösartige Neubildung: Bindegewebe und andere Weichteilgewebe, nicht näher bezeichnet	82	1,6%	3,59%
C810	Noduläres lymphozytenprädominantes Hodgkin-Lymphom	274	5,4%	11,99%
C811	Nodulär-sklerosierendes klassisches Hodgkin-Lymphom	669	13,3%	29,28%
C812	Gemischtzelliges klassisches Hodgkin-Lymphom	390	7,7%	17,07%
C813	Lymphozytenarmes klassisches Hodgkin-Lymphom	56	1,1%	2,45%
C814	Lymphozytenreiches klassisches Hodgkin-Lymphom	61	1,2%	2,67%
C817	Sonstige Typen des klassischen Hodgkin-Lymphoms	281	5,6%	12,30%
C819	Hodgkin-Lymphom, nicht näher bezeichnet	1545	30,6%	67,61%
			5045	
			ILU total	2285

3.3.13.2.4 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen

Ein Mindestalter ist nicht festgelegt. Gemäß Tabellen 3.3.13.2.2.1 und 3.3.13.2.4.1 waren, soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung zulässt, zwischen 0,1% bis 2,4% der Patienten (was 2 bis 60 Patienten entspricht) jünger als 18 Jahre.

Tabelle 3.3.13.2.4.1: Verordnung von Dacarbazin im Alter von <18 Jahren (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	ILU+OLU
< 1 min	0,00000%	0,00000%	0,00000%	0,000%
1 < 14 min	0,00000%	0,04386%	0,00000%	0,044%
14 < 18 min	0,00000%	0,04386%	0,00000%	0,044%
< 1 max	0,00000%	0,00000%	0,00000%	0,000%
1 < 14 max	0,00000%	1,18064%	0,00000%	1,181%
14 < 18 max	0,00000%	1,18064%	0,00000%	1,181%
AGEGROUP	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	ILU+OLU
0 < 18 min	0,00000%	0,08772%	0,00000%	0,088%
0 < 18 max	0,00000%	2,36128%	0,00000%	2,361%

3.3.13.2.5 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen nach Geschlecht

Ein Mindestalter ist nicht festgelegt. Gemäß Tab. 3.3.13.2.2.1 und Tab. 3.3.13.2.5.1 war der Umfang des Off-Label-Use bezüglich des Anwendungsgebietes zwischen den Geschlechtern in dieser Altersgruppe vergleichbar, soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung erlaubt.

Tabelle 3.3.13.2.5.1: Verordnung von Dacarbazin bei Kindern und Jugendlichen als Anteil aller Verordnungen gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU), differenziert nach Geschlecht (max/min gemäß Datenschutzregelung; 1=w, 2=m).

AGEGROUP	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**
< 1 min	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%
1 < 14 min	1	0,000%	0,094%	0,000%	2	0,000%	0,082%	0,000%
14 < 18 min	1	0,000%	0,094%	0,000%	2	0,000%	0,082%	0,000%
< 1 max	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%
1 < 14 max	1	0,000%	2,306%	0,000%	2	0,000%	2,027%	0,000%
14 < 18 max	1	0,000%	2,306%	0,000%	2	0,000%	2,027%	0,000%
AGEGROUP	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**
0 < 18 min	1	0,000%	0,187%	0,000%	2	0,000%	0,164%	0,000%
0 < 18 max	1	0,000%	4,612%	0,000%	2	0,000%	4,054%	0,000%

3.3.13.2.6 Analyse der Diagnosen in der Off-Label-Gruppe

In der OLU-Gruppe waren 45 Diagnosen zu sichten, für die allerdings infolge der Datenschutzregel die Zahl der Nennungen nicht verfügbar war. Folglich waren quantifizierende Analysen unmöglich (Tab. 3.3.13.2.6.1). Neben Kodes zu Metastasen fanden sich Kodes zu Malignomen des endokrinen bzw. nicht näher bezeichneten Pankreas, der Bronchien oder Lunge, der Brustdrüse sowie zu Aderhautmelanomen des Auges.

Tabelle 3.3.13.2.6.1: Verordnung von Dacarbazin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): ausgewählte Diagnosen (nicht quantifizierbar infolge der Datenschutzregel)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011
C254	Bösartige Neubildung: Endokriner Drüsenanteil des Pankreas
C259	Bösartige Neubildung: Pankreas, nicht näher bezeichnet
C349	Bösartige Neubildung: Bronchus oder Lunge, nicht näher bezeichnet
C509	Bösartige Neubildung: Brustdrüse, nicht näher bezeichnet
C693	Bösartige Neubildung: Chorioidea
C759	Bösartige Neubildung: Endokrine Drüse, nicht näher bezeichnet
C772	Sekundäre und nicht näher bezeichnete bösartige Neubildung: Intraabdominale Lymphknoten
C780	Sekundäre bösartige Neubildung der Lunge
C787	Sekundäre bösartige Neubildung der Leber und der intrahepatischen Gallengänge
C795	Sekundäre bösartige Neubildung des Knochens und des Knochenmarkes
C800	Bösartige Neubildung, primäre Lokalisation unbekannt, so bezeichnet
D630	Anämie bei Neubildungen
Z511	Chemotherapie-Sitzung wegen bösartiger Neubildung

Z512	Andere Chemotherapie
Z926	Zytostatische Chemotherapie wegen bösartiger Neubildung in der Eigenanamnese
Z9581	Vorhandensein eines operativ implantierten vaskulären Katheterverweilsystems

Beim Vergleich der Häufigkeiten (Anteil an der Gruppe) der Nennungen aller ICD-Kodes der OLU-Gruppe mit den Häufigkeiten derselben Kodes der ILU-Gruppe wurden 5 Kodes der OLU-Gruppe in der ILU-Gruppe nicht angetroffen. Die 40 angetroffenen Kodes bedeuten, daß in der ILU-Gruppe diese Diagnosen als Komorbiditäten oder Diagnosewechsel im Beobachtungszeitraum vertreten waren, die in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use hätten motiviert haben können, sofern es sich nicht um scheinbaren Off-Label-Use infolge unvollständiger Kodierung handelte. Infolge der Datenschutzregel waren quantifizierende Vergleiche unmöglich (Abb. 3.3.13.2.6.1). Formallogisch kann nicht davon ausgegangen werden, nur die in der OLU-Gruppe angetroffenen Diagnosen kämen als Motiv für einen Off-Label-Use in Frage, denn z.B. eine Komorbidität in der ILU-Gruppe kann sehr wohl in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use initiiert haben.

Zu den Diagnosen mit Unterschieden zwischen OLU- und ILU-Gruppe gehörten die o.g. Malignome (Tab. 3.3.13.2.6.3).

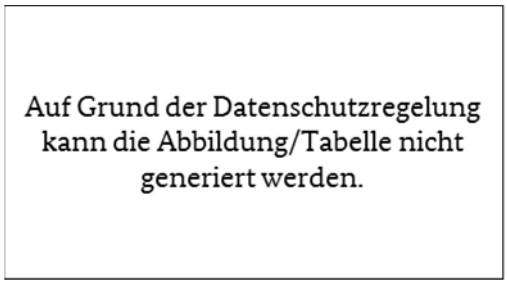


Abbildung 3.3.13.2.6.1: Verordnung von Dacarbazin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) der Diagnosen konnten infolge der Datenschutzregel nicht ermittelt werden

Tabelle 3.3.13.2.6.3: Verordnung von Dacarbazin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Die Diagnosen mit den Differenzen (Häufigkeiten als Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe infolge der Datenschutzregel nicht quantifizierbar) der Diagnosen

ICD_CODE	Differenz Anteil in OLU-Gruppe minus ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an ILU total	ErsterWert von Anteil an OLU-Gruppe	ErsterWert von ICD_TITEL_2010/2011
C254				Bösartige Neubildung: Endokriner Drüsenanteil des Pankreas
C259				Bösartige Neubildung: Pankreas, nicht näher bezeichnet
C349				Bösartige Neubildung: Bronchus oder Lunge, nicht näher bezeichnet

C509		2,71%		Bösartige Neubildung: Brustdrüse, nicht näher bezeichnet
C693				Bösartige Neubildung: Chorioidea
C759				Bösartige Neubildung: Endokrine Drüse, nicht näher bezeichnet
C772		3,11%		Sekundäre und nicht näher bezeichnete bösartige Neubildung: Intraabdominale Lymphknoten
C780		15,05%		Sekundäre bösartige Neubildung der Lunge
C787		9,10%		Sekundäre bösartige Neubildung der Leber und der intrahepatischen Gallengänge
C795		7,22%		Sekundäre bösartige Neubildung des Knochens und des Knochenmarkes
C800		3,81%		Bösartige Neubildung, primäre Lokalisation unbekannt, so bezeichnet
Z511		28,10%		Chemotherapie-Sitzung wegen bösartiger Neubildung
Z512		21,40%		Andere Chemotherapie
Z926		9,58%		Zytostatische Chemotherapie wegen bösartiger Neubildung in der Eigenanamnese
Z9581		11,55%		Vorhandensein eines operativ implantierten vaskulären Katheterverweilsystems

In der Literatur wird der Einsatz von Dacarbazin bei fortgeschrittenem Aderhautmelanom und Inselzellkarzinomen (Pankreas) diskutiert.

Aderhautmelanome und Inselzellkarzinome des Pankreas sind seltene Krankheiten.

3.3.13.3 Bewertung:

Die Operationalisierbarkeit des In-Label-Use erwies sich als gut, sofern die Nebenbedingungen außer Acht gelassen werden. Ohne Notwendigkeit von Rekonstrukionen ergab sich, daß Dacarbazin im Beobachtungszeitraum 2010 und 2011 bei etwa 3% off-label eingesetzt wurde. Dieser Off-Label-Use ließ sich infolge der Datenschutzregelung nicht quantifizierend aufklären. Wahrscheinlich aber galt der Off-Label-Use – vermutlich fortgeschrittenen – jedenfalls unter anderem Aderhautmelanomen und Inselzellkarzinomen des Pankreas. In der Literatur wird die Behandlung fortgeschrittener Aderhautmelanome und Inselzellkarzinomene mit Dacarbazin diskutiert.

Das weibliche Geschlecht hatte einen Anteil von etwa 47%, was mit epidemiologischen Daten zur Prävalenz des Morbus Hodgkin vereinbar ist. Entsprechendes gilt für die doppelgipfelige Altersverteilung.

Ein Mindestalter ist nicht festgelegt; zwischen 0,1% bis 2,4% der Patienten (was 2 bis 60 Patienten entspricht) waren jünger als 18 Jahre.

3.3.13.3.1 OLU-Relevanz aus Perspektive seltener Krankheiten

Als seltene Krankheiten wurden Aderhautmelanome und Inselzellkarzinome des Pankreas als mögliche Off-Label-Indikationen für Dacarbazin entdeckt.

3.3.13.3.2 OLU-Relevanz aus quantitativer Perspektive

Dacarbazin wurde bei etwa 3% off-label bei anderen Malignomen eingesetzt, soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung erlaubt.

3.3.14 Docetaxel (L01CD02)

3.3.14.1 Anwendungsgebiete (1995/2005/2010):

- Docetaxel ist in Kombination mit Doxorubicin und Cyclophosphamid angezeigt für die adjuvante Therapie von Patientinnen mit:
- operablem, nodal positivem *Brustkrebs*,
- operablem, nodal negativem *Brustkrebs*.
- Bei Patientinnen mit operablem, nodal negativem *Brustkrebs* sollte die adjuvante Therapie auf solche Patientinnen beschränkt werden, die für eine Chemotherapie gemäß den international festgelegten Kriterien zur Primärtherapie von Brustkrebs in frühen Stadien infrage kommen
- Docetaxel ist in Kombination mit Doxorubicin zur Behandlung von Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem *Brustkrebs* ohne vorausgegangene Chemotherapie angezeigt.
- Die Docetaxel-Monotherapie ist zur Behandlung von Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem *Brustkrebs* nach Versagen einer Chemotherapie angezeigt. Die vorausgegangene Chemotherapie sollte ein Anthracyclin oder Alkylanzien enthalten haben.
- Docetaxel ist in Kombination mit Trastuzumab angezeigt zur Behandlung von Patientinnen mit metastasiertem *Mammakarzinom*, deren Tumore HER2 überexprimieren und die vorher noch keine Chemotherapie gegen ihre metastasierte Erkrankung erhalten haben.
- Docetaxel ist in Kombination mit Capecitabin zur Behandlung von Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem *Brustkrebs* nach Versagen einer Chemotherapie angezeigt. Die frühere Behandlung sollte ein Anthracyclin enthalten haben.
- Docetaxel ist zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht kleinzelligem *Bronchialkarzinom* nach Versagen einer vorausgegangenen Chemotherapie angezeigt.
- Docetaxel ist in Kombination mit Cisplatin zur Behandlung von Patienten mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem, nicht kleinzelligem *Bronchialkarzinom* ohne vorausgegangene Chemotherapie angezeigt.
- Docetaxel ist in Kombination mit Prednison oder Prednisolon zur Behandlung von Patienten mit hormonrefraktärem metastasiertem *Prostatakarzinom* angezeigt.
- Docetaxel ist in Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil angezeigt zur Behandlung von Patienten mit metastasiertem Adenokarzinom des Magens, einschließlich Adenokarzinom der gastroösophagealen Übergangszone, die keine vorherige Chemotherapie gegen ihre metastasierte Erkrankung erhalten haben.
- Docetaxel ist in Kombination mit Cisplatin und 5-Fluorouracil für die Induktionstherapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom im Kopf-Hals-Bereich angezeigt.

Die optimale Behandlungsdauer ist nicht festgeschrieben.

Als Mindestalter wurden 18 Jahre angenommen („Die Sicherheit und Wirksamkeit von Docetaxel in der Behandlung des Nasopharyngealkarzinoms konnte bei Kindern im Alter von 1 Monat bis 18 Jahre noch nicht gezeigt werden. Es gibt keine relevanten Anwendungsmöglichkeiten von Docetaxel bei pädiatrischen Patienten in den Indikationen Brustkrebs, nicht kleinzelliges Bronchialkarzinom, Prostatakarzinom, Magenkarzinom und KopfHals-Karzinom, ausgenommen bei Typ II und III von wenig differenzierten Nasopharyngealkarzinomen“).

Operationalisierung der Anwendungsgebiete:

- C00.- Bösartige Neubildung der Lippe
- C01 Bösartige Neubildung des Zungengrundes
- C02.- Bösartige Neubildung sonstiger und nicht näher bezeichneter Teile der Zunge
- C03.- Bösartige Neubildung des Zahnfleisches
- C04.- Bösartige Neubildung des Mundbodens
- C05.- Bösartige Neubildung des Gaumens
- C06.- Bösartige Neubildung sonstiger und nicht näher bezeichneter Teile des Mundes
- C07 Bösartige Neubildung der Parotis
- C08.- Bösartige Neubildung sonstiger und nicht näher bezeichneter großer Speicheldrüsen
- C09.- Bösartige Neubildung der Tonsille
- C10.- Bösartige Neubildung des Oropharynx
- C11.- Bösartige Neubildung des Nasopharynx
- C12 Bösartige Neubildung des Recessus piriformis
- C13.- Bösartige Neubildung des Hypopharynx
- C14.- Bösartige Neubildung sonstiger und ungenau bezeichneter Lokalisationen der Lippe, der Mundhöhle und des Pharynx
- C16.- Bösartige Neubildung des Magens
- C30.- Bösartige Neubildung der Nasenhöhle und des Mittelohres
- C31.- Bösartige Neubildung der Nasennebenhöhlen
- C32.- Bösartige Neubildung des Larynx
- C33 Bösartige Neubildung der Trachea
- C34.- Bösartige Neubildung der Bronchien und der Lunge
- C50.- Bösartige Neubildung der Brustdrüse [Mamma]
- C61 Bösartige Neubildung der Prostata

Kritik der Operationalisierung

Die Operationalisierung wurde nur als ausreichend bewertet, weil die histologische Typisierung, die Tumorstadien und die Nebenbedingungen nicht gewürdigt werden konnten.

3.3.14.2. Ergebnisse:

3.3.14.2.1 Übersicht: Verordnungen nach Altersgruppen

Mit Docetaxel wurden n=47.437 (OLU ILU) bzw. n=47.252 (ILU IOLU) Patienten behandelt (Tab. 3.3.14.2.1.1). Bei 99,95% der Patienten standen der Auswertung ambulant und ggf. anläßlich eines stationären Aufenthaltes im Beobachtungszeitraum kodierte Diagnosen, bei dem Rest ausschließlich anläßlich eines stationären Aufenthaltes kodierte Diagnosen zur Verfügung. Patienten mit IOLU machten 85% der OLU-Patienten aus, weshalb auf gesonderte Sichtung der Diagnosen in der IOLU-Gruppe verzichtet wurde. In erster Betrachtung gemäß Operationalisierung betrug ILU 97%, OLU 3% und IOLU 2%.

Tabelle 3.3.14.2.1.1: Verordnung von Docetaxel im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU)

	CNT_D_PSID **_IOLU**	CNT_D_PSID **_ILU**	CNT_D_PSID **_OLU**	Anteil IOLU an OLU	Anteil ambulant
	1072	46180	1257	85,28%	
total	47252		47437		
total	2,3%	97,4%	2,6%		
ambulant	1246	45966	1449	85,99%	
	47212		47415		
	2,6%	96,9%	3,1%		99,95%

Die drei Gruppen (ILU, OLU, IOLU) wiesen – soweit die Datenschutzregelung dies ermessen lässt – ähnliche Altersverteilungen mit einem Gipfel in der 7. Dekade auf (Tab. 3.3.14.2.1.2, Abb. 3.3.14.2.2.1).

Tabelle 3.3.14.2.1.2: Verordnung von Docetaxel im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	CNT_D_PSID **_IOLU**	CNT_D_PSID **_ILU**	CNT_D_PSID **_OLU**
< 1			
1 < 14			
14 < 18	30		30
18 < 30	30	256	30
30 < 40	30	2161	35
40 < 50	137	8282	165
50 < 60	286	11291	335
60 < 70	318	12401	382
70 < 80	253	10357	287
80 < 90	30	1402	30
90 < 100	30	30	30
>= 100			
subtotal min	999	46151	1208
subtotal max	1144	46180	1324
total min	47150		47359
total max	47324		47504
total min	2,1%	97,4%	2,6%
total max	2,4%	97,2%	2,8%

3.3.14.2.2 Übersicht: Verordnungen nach Geschlecht und Altersgruppen

Bei einem Anteil von etwa 74% des weiblichen Geschlechtes („1“) lag die Quote des OLU beim männlichen Geschlecht um relativ etwa 58% höher (Tab. 3.3.14.2.2.1, Abb. 3.3.14.2.2.1), soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung erlaubte.

Tabelle 3.3.14.2.2.1: Verordnung von Docetaxel im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht (1=w, 2=m)

AGEGROUP	SEX	CNT_D_PSID_**IOLU**	CNT_D_PSID_**ILU**	CNT_D_PSID_**OLU**	SEX	CNT_D_PSID_**IOLU**	CNT_D_PSID_**ILU**	CNT_D_PSID_**OLU**
< 1	1				2	0	0	0
1 < 14	1				2	0	0	0
14 < 18	1	30		30	2	30	0	30
18 < 30	1	30	242	30	2	30	30	30
30 < 40	1	30	2111	30	2	30	50	30
40 < 50	1	81	7824	100	2	56	458	65
50 < 60	1	154	9763	182	2	132	1528	153
60 < 70	1	145	8916	181	2	173	3485	201
70 < 80	1	141	5336	168	2	112	5021	119
80 < 90	1	30	221	30	2	30	1181	30
90 < 100	1	30	30	30	2	0	30	0
>= 100	1				2	0	0	0
subtotal min		526	34414	636		477	11725	542
subtotal max		671	34443	781		593	11783	658
total min		34940		35050		12202		12267
total max		35114		35224		12376		12441
total min		1,5%	98,2%	1,8%		3,9%	95,6%	4,4%
total max		1,9%	97,8%	2,2%		4,8%	94,7%	5,3%
total min								47317
total max								47665
total min				74,1%				25,9%
total max				73,9%				26,1%

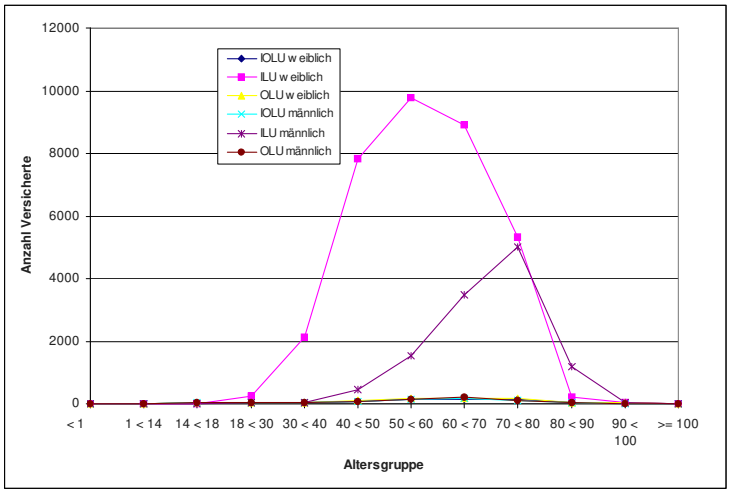


Abbildung 3.3.14.2.2.1: Verordnung von Docetaxel im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht

Beim weiblichen Geschlecht lag der Gipfel der Altersverteilung in der 6. Dekade, beim männlichen in der 8. Dekade.

3.3.14.2.3 Analyse der Diagnosen in der In-Label-Gruppe

In der ILU-Gruppe fanden sich 108.810 Nennungen von 104 Kodes gemäß Operationalisierung, also mehr als dem Doppelten der Größe der ILU-Gruppe entsprechend (Tab. 3.3.14.2.3.1). Ursachen können nur Mehrfachkodierungen sein, also Komorbiditäten und oder infolge zwischen Ärzten und über die Quartale variierender Kodiergewohnheiten wechselnde Kodes, auch unterschiedliche Kodes zum selben Sachverhalt. Dennoch ist sicher, daß jedem Versicherten der ILU-Gruppe mindestens einmal einer dieser In-Label-Kodes zugeordnet wurde.

Tabelle 3.3.14.2.3.1: Verordnung von Docetaxel im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU): Versicherte mit Nennung der Indikationen

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen	Anteil an ILU total
C000	Bösartige Neubildung: Äußere Oberlippe	30	0,0%	0,06%
C001	Bösartige Neubildung: Äußere Unterlippe	30	0,0%	0,06%
C003	Bösartige Neubildung: Oberlippe, Innenseite	30	0,0%	0,06%
C004	Bösartige Neubildung: Unterlippe, Innenseite	30	0,0%	0,06%
C005	Bösartige Neubildung: Lippe, nicht näher bezeichnet, Innenseite	30	0,0%	0,06%
C006	Bösartige Neubildung: Lippenkommissur	30	0,0%	0,06%
C008	Bösartige Neubildung: Lippe, mehrere Teilbereiche überlappend	30	0,0%	0,06%
C009	Bösartige Neubildung: Lippe, nicht näher bezeichnet	30	0,0%	0,06%
C01	Bösartige Neubildung des Zungengrundes	168	0,2%	0,36%
C020	Bösartige Neubildung: Zungenrücken	30	0,0%	0,06%
C021	Bösartige Neubildung: Zungenrand	53	0,0%	0,11%
C022	Bösartige Neubildung: Zungenunterfläche	30	0,0%	0,06%
C023	Bösartige Neubildung: Vordere zwei Drittel der Zunge, Bereich nicht näher bezeichnet	30	0,0%	0,06%
C024	Bösartige Neubildung: Zungentonsille	30	0,0%	0,06%
C028	Bösartige Neubildung: Zunge, mehrere Teilbereiche überlappend	37	0,0%	0,08%
C029	Bösartige Neubildung: Zunge, nicht näher bezeichnet	100	0,1%	0,22%
C030	Bösartige Neubildung: Oberkieferzahnfleisch	30	0,0%	0,06%
C031	Bösartige Neubildung: Unterkieferzahnfleisch	30	0,0%	0,06%
C039	Bösartige Neubildung: Zahnfleisch, nicht näher bezeichnet	30	0,0%	0,06%
C040	Bösartige Neubildung: Vorderer Teil des Mundbodens	46	0,0%	0,10%
C041	Bösartige Neubildung: Seitlicher Teil des Mundbodens	30	0,0%	0,06%
C048	Bösartige Neubildung: Mundboden, mehrere Teilbereiche überlappend	84	0,1%	0,18%
C049	Bösartige Neubildung: Mundboden, nicht näher bezeichnet	138	0,1%	0,30%

C050	Bösartige Neubildung: Harter Gaumen	30	0,0%	0,06%
C051	Bösartige Neubildung: Weicher Gaumen	30	0,0%	0,06%
C052	Bösartige Neubildung: Uvula	30	0,0%	0,06%
C058	Bösartige Neubildung: Gaumen, mehrere Teilbereiche überlappend	30	0,0%	0,06%
C059	Bösartige Neubildung: Gaumen, nicht näher bezeichnet	30	0,0%	0,06%
C060	Bösartige Neubildung: Wangenschleimhaut	30	0,0%	0,06%
C061	Bösartige Neubildung: Vestibulum oris	30	0,0%	0,06%
C062	Bösartige Neubildung: Retromolarregion	30	0,0%	0,06%
C068	Bösartige Neubildung: Sonstige und nicht näher bezeichnete Teile des Mundes, mehrere Teilbereiche überlappend	30	0,0%	0,06%
C069	Bösartige Neubildung: Mund, nicht näher bezeichnet	30	0,0%	0,06%
C07	Bösartige Neubildung der Parotis	36	0,0%	0,08%
C080	Bösartige Neubildung: Glandula submandibularis	30	0,0%	0,06%
C081	Bösartige Neubildung: Glandula sublingualis	30	0,0%	0,06%
C088	Bösartige Neubildung: Große Speicheldrüsen, mehrere Teilbereiche überlappend	30	0,0%	0,06%
C089	Bösartige Neubildung: Große Speicheldrüse, nicht näher bezeichnet	30	0,0%	0,06%
C090	Bösartige Neubildung: Fossa tonsillaris	30	0,0%	0,06%
C091	Bösartige Neubildung: Gaumenbogen (vorderer) (hinterer)	30	0,0%	0,06%
C098	Bösartige Neubildung: Tonsille, mehrere Teilbereiche überlappend	57	0,1%	0,12%
C099	Bösartige Neubildung: Tonsille, nicht näher bezeichnet	94	0,1%	0,20%
C100	Bösartige Neubildung: Vallecula epiglottica	30	0,0%	0,06%
C101	Bösartige Neubildung: Vorderfläche der Epiglottis	30	0,0%	0,06%
C102	Bösartige Neubildung: Seitenwand des Oropharynx	33	0,0%	0,07%
C103	Bösartige Neubildung: Hinterwand des Oropharynx	30	0,0%	0,06%
C104	Bösartige Neubildung: Kiemengang	30	0,0%	0,06%
C108	Bösartige Neubildung: Oropharynx, mehrere Teilbereiche überlappend	142	0,1%	0,31%
C109	Bösartige Neubildung: Oropharynx, nicht näher bezeichnet	242	0,2%	0,52%
C110	Bösartige Neubildung: Obere Wand des Nasopharynx	30	0,0%	0,06%
C111	Bösartige Neubildung: Hinterwand des Nasopharynx	30	0,0%	0,06%
C112	Bösartige Neubildung: Seitenwand des Nasopharynx	30	0,0%	0,06%

C113	Bösartige Neubildung: Vorderwand des Nasopharynx	30	0,0%	0,06%
C118	Bösartige Neubildung: Nasopharynx, mehrere Teilbereiche überlappend	40	0,0%	0,09%
C119	Bösartige Neubildung: Nasopharynx, nicht näher bezeichnet	61	0,1%	0,13%
C12	Bösartige Neubildung des Recessus piriformis	30	0,0%	0,06%
C130	Bösartige Neubildung: Regio postcricoidea	30	0,0%	0,06%
C131	Bösartige Neubildung: Aryepiglottische Falte, hypopharyngeale Seite	30	0,0%	0,06%
C132	Bösartige Neubildung: Hinterwand des Hypopharynx	46	0,0%	0,10%
C138	Bösartige Neubildung: Hypopharynx, mehrere Teilbereiche überlappend	190	0,2%	0,41%
C139	Bösartige Neubildung: Hypopharynx, nicht näher bezeichnet	207	0,2%	0,45%
C140	Bösartige Neubildung: Pharynx, nicht näher bezeichnet	113	0,1%	0,24%
C142	Bösartige Neubildung: Lymphatischer Rachenring [Waldeyer]	30	0,0%	0,06%
C148	Bösartige Neubildung: Lippe, Mundhöhle und Pharynx, mehrere Teilbereiche überlappend	31	0,0%	0,07%
C160	Bösartige Neubildung: Kardia	1427	1,3%	3,09%
C161	Bösartige Neubildung: Fundus ventriculi	143	0,1%	0,31%
C162	Bösartige Neubildung: Corpus ventriculi	838	0,8%	1,81%
C163	Bösartige Neubildung: Antrum pyloricum	592	0,5%	1,28%
C164	Bösartige Neubildung: Pylorus	119	0,1%	0,26%
C165	Bösartige Neubildung: Kleine Kurvatur des Magens, nicht näher bezeichnet	134	0,1%	0,29%
C166	Bösartige Neubildung: Große Kurvatur des Magens, nicht näher bezeichnet	66	0,1%	0,14%
C168	Bösartige Neubildung: Magen, mehrere Teilbereiche überlappend	608	0,6%	1,32%
C169	Bösartige Neubildung: Magen, nicht näher bezeichnet	2602	2,4%	5,63%
C300	Bösartige Neubildung: Nasenhöhle	30	0,0%	0,06%
C301	Bösartige Neubildung: Mittelohr	30	0,0%	0,06%
C310	Bösartige Neubildung: Sinus maxillaris [Kieferhöhle]	30	0,0%	0,06%
C311	Bösartige Neubildung: Sinus ethmoidalis [Siebbeinzellen]	30	0,0%	0,06%
C312	Bösartige Neubildung: Sinus frontalis [Stirnhöhle]	30	0,0%	0,06%
C313	Bösartige Neubildung: Sinus sphenoidalis [Keilbeinhöhle]	30	0,0%	0,06%
C318	Bösartige Neubildung: Nasennebenhöhlen, mehrere Teilbereiche überlappend	30	0,0%	0,06%
C319	Bösartige Neubildung: Nasennebenhöhle, nicht näher bezeichnet	30	0,0%	0,06%

C320	Bösartige Neubildung: Glottis	84	0,1%	0,18%
C321	Bösartige Neubildung: Supraglottis	77	0,1%	0,17%
C322	Bösartige Neubildung: Subglottis	30	0,0%	0,06%
C323	Bösartige Neubildung: Larynxknorpel	30	0,0%	0,06%
C328	Bösartige Neubildung: Larynx, mehrere Teilbereiche überlappend	90	0,1%	0,19%
C329	Bösartige Neubildung: Larynx, nicht näher bezeichnet	264	0,2%	0,57%
C33	Bösartige Neubildung der Trachea	30	0,0%	0,06%
C340	Bösartige Neubildung: Hauptbronchus	766	0,7%	1,66%
C341	Bösartige Neubildung: Oberlappen (-Bronchus)	1662	1,5%	3,60%
C342	Bösartige Neubildung: Mittellappen (-Bronchus)	253	0,2%	0,55%
C343	Bösartige Neubildung: Unterlappen (-Bronchus)	849	0,8%	1,84%
C348	Bösartige Neubildung: Bronchus und Lunge, mehrere Teilbereiche überlappend	932	0,9%	2,02%
C349	Bösartige Neubildung: Bronchus oder Lunge, nicht näher bezeichnet	3162	2,9%	6,85%
C500	Bösartige Neubildung: Brustwarze und Warzenhof	1530	1,4%	3,31%
C501	Bösartige Neubildung: Zentraler Drüsenkörper der Brustdrüse	6289	5,8%	13,62%
C502	Bösartige Neubildung: Oberer innerer Quadrant der Brustdrüse	4924	4,5%	10,66%
C503	Bösartige Neubildung: Unterer innerer Quadrant der Brustdrüse	2629	2,4%	5,69%
C504	Bösartige Neubildung: Oberer äußerer Quadrant der Brustdrüse	17037	15,7%	36,89%
C505	Bösartige Neubildung: Unterer äußerer Quadrant der Brustdrüse	3748	3,4%	8,12%
C506	Bösartige Neubildung: Recessus axillaris der Brustdrüse	2061	1,9%	4,46%
C508	Bösartige Neubildung: Brustdrüse, mehrere Teilbereiche überlappend	12619	11,6%	27,33%
C509	Bösartige Neubildung: Brustdrüse, nicht näher bezeichnet	32563	29,9%	70,51%
C61	Bösartige Neubildung der Prostata	7174	6,6%	15,53%
			108810	
			ILU total	46180

Quantitativ führend waren Kodes zum Mammakarzinom mit Abstand gefolgt von Kodes zu Prostata, Lungen und Bronchien, Magen und Kopf-Hals-Tumoren.

3.3.14.2.4 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen

Als Mindestalter wurden 18 Jahre angenommen. Gemäß Tabellen 3.3.14.2.2.1 und 3.3.14.2.4.1 waren, soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung zulässt, 0,02%o bis 0,6%o (Datenschutzregelung) entsprechend 1 bis 30 Patienten jünger als 18 Jahre ausschließlich in der OLU-Gruppe.

Tabelle 3.3.14.2.4.1: Verordnung von Docetaxel im Alter von <18 Jahren (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	ILU+OLU
< 1 min	0,00000%	0,00000%	0,00000%	0,000%
1 < 14 min	0,00000%	0,00000%	0,00000%	0,000%
14 < 18 min	0,00212%	0,00000%	0,00211%	0,002%
< 1 max	0,00000%	0,00000%	0,00000%	0,000%
1 < 14 max	0,00000%	0,00000%	0,00000%	0,000%
14 < 18 max	0,06339%	0,00000%	0,06315%	0,063%
AGEGROUP	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	ILU+OLU
0 < 18 min	0,00212%	0,00000%	0,00211%	0,002%
0 < 18 max	0,06339%	0,00000%	0,06315%	0,063%

3.3.14.2.5 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen nach Geschlecht

Als Mindestalter wurden 18 Jahre angenommen. Gemäß Tab. 3.3.14.2.2.1 und Tab. 3.3.14.2.5.1 galt hier der Off-Label-Use bezüglich der Anwendungsgebiete beiden Geschlechtern in vergleichbarem Umfang, soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung erlaubte.

Tabelle 3.3.14.2.5.1: Verordnung von Docetaxel bei Kindern und Jugendlichen als Anteil aller Verordnungen gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU), differenziert nach Geschlecht (max/min gemäß Datenschutzregelung; 1=w, 2=m).

AGEGROUP	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**
< 1 min	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%
1 < 14 min	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%
14 < 18 min	1	0,003%	0,000%	0,003%	2	0,008%	0,000%	0,008%
< 1 max	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%
1 < 14 max	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%
14 < 18 max	1	0,085%	0,000%	0,085%	2	0,242%	0,000%	0,241%
AGEGROUP	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**
0 < 18 min	1	0,003%	0,000%	0,003%	2	0,008%	0,000%	0,008%
0 < 18 max	1	0,085%	0,000%	0,085%	2	0,242%	0,000%	0,241%

Analysen der zugrunde liegenden Indikationen waren in diesen Altersgruppen unmöglich, weil infolge der geringen Anzahl der Patienten in Verbindung mit der Datenschutzregelung keine Daten zur Verfügung standen.

3.3.14.2.6 Analyse der Diagnosen in der Off-Label-Gruppe

In der OLU-Gruppe waren 162 Diagnosen mit 15.813 Nennungen zu sichten. An Rang 4 fand der Kode C159 (Bösartige Neubildung: Ösophagus, nicht näher bezeichnet) bei 29% der OLU-Gruppe. Deshalb wurden die Kodes aus ICD-Kapitel C gezielt gesichtet (Tab. 3.3.14.2.6.1). Dabei fanden sich Kodes zu Primärtumoren an zahlreichen Lokalisationen sowie unbekannter Primärlokalisation („Cancer of Unknown Primary“, CUP), die bei Berücksichtigung nur disjunkter Kodes mindestens 96% des Off-Label-Use erklären konnten. Dabei sind die aus der Datenschutzregelung resultierenden Unschärfen in der Quantifizierung zu berücksichtigen.

Tabelle 3.3.14.2.6.1: Verordnung von Docetaxel außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): ausgewählte Diagnosen aus ICD-Kapitel C (238% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
C150	Bösartige Neubildung: Zervikaler Ösophagus	46	1,1%	3,7%
C151	Bösartige Neubildung: Thorakaler Ösophagus	117	2,8%	9,3%
C152	Bösartige Neubildung: Abdominaler Ösophagus	59	1,4%	4,7%
C154	Bösartige Neubildung: Ösophagus, mittleres Drittel	57	1,4%	4,5%
C155	Bösartige Neubildung: Ösophagus, unteres Drittel	252	6,1%	20,0%
C158	Bösartige Neubildung: Ösophagus, mehrere Teilbereiche überlappend	58	1,4%	4,6%
C159	Bösartige Neubildung: Ösophagus, nicht näher bezeichnet	364	8,8%	29,0%
C482	Bösartige Neubildung: Peritoneum, nicht näher bezeichnet	49	1,2%	3,9%
C494	Bösartige Neubildung: Bindegewebe und andere Weichteilgewebe des Abdomens	38	0,9%	3,0%
C499	Bösartige Neubildung: Bindegewebe und andere Weichteilgewebe, nicht näher bezeichnet	205	5,0%	16,3%
C539	Bösartige Neubildung: Cervix uteri, nicht näher bezeichnet	45	1,1%	3,6%
C541	Bösartige Neubildung: Endometrium	54	1,3%	4,3%
C542	Bösartige Neubildung: Myometrium	57	1,4%	4,5%
C548	Bösartige Neubildung: Corpus uteri, mehrere Teilbereiche überlappend	33	0,8%	2,6%
C549	Bösartige Neubildung: Corpus uteri, nicht näher bezeichnet	83	2,0%	6,6%
C55	Bösartige Neubildung des Uterus, Teil nicht näher bezeichnet	108	2,6%	8,6%
C56	Bösartige Neubildung des Ovars	287	6,9%	22,8%
C770	Sekundäre und nicht näher bezeichnete bösartige Neubildung: Lymphknoten des Kopfes, des Gesichtes und des Halses	58	1,4%	4,6%
C771	Sekundäre und nicht näher bezeichnete bösartige Neubildung: Intrathorakale Lymphknoten	134	3,2%	10,7%
C772	Sekundäre und nicht näher bezeichnete bösartige Neubildung: Intraabdominale Lymphknoten	162	3,9%	12,9%
C775	Sekundäre und nicht näher bezeichnete bösartige Neubildung: Intrapelvine Lymphknoten	36	0,9%	2,9%
C778	Sekundäre und nicht näher bezeichnete bösartige Neubildung: Lymphknoten mehrerer Regionen	33	0,8%	2,6%

C779	Sekundäre und nicht näher bezeichnete bösartige Neubildung: Lymphknoten, nicht näher bezeichnet	137	3,3%	10,9%
C780	Sekundäre bösartige Neubildung der Lunge	328	7,9%	26,1%
C782	Sekundäre bösartige Neubildung der Pleura	43	1,0%	3,4%
C785	Sekundäre bösartige Neubildung des Dickdarmes und des Rektums	48	1,2%	3,8%
C786	Sekundäre bösartige Neubildung des Retroperitoneums und des Peritoneums	251	6,1%	20,0%
C787	Sekundäre bösartige Neubildung der Leber und der intrahepatischen Gallengänge	327	7,9%	26,0%
C788	Sekundäre bösartige Neubildung sonstiger und nicht näher bezeichneter Verdauungsorgane	35	0,8%	2,8%
C795	Sekundäre bösartige Neubildung des Knochens und des Knochenmarkes	145	3,5%	11,5%
C7988	Sekundäre bösartige Neubildung sonstiger näher bezeichneter Lokalisationen	96	2,3%	7,6%
C799	Sekundäre bösartige Neubildung nicht näher bezeichneter Lokalisation	123	3,0%	9,8%
C800	Bösartige Neubildung, primäre Lokalisation unbekannt, so bezeichnet	141	3,4%	11,2%
C809	Bösartige Neubildung, nicht näher bezeichnet	132	3,2%	10,5%
Gesamt Ergebnis			4141	1257

Bei den gefundenen sekundären Neubildungen (156% der OLU-Gruppe) wäre zwar möglich, daß sie einen Off-Label-Use motivieren hätten können, aber eine abschließende Interpretation ist unmöglich, weil anhand der Daten ihre Assoziation mit den gefunden Primärtumoren nicht geprüft werden konnte (auch wenn dies grundsätzlich möglich wäre). Die Nennungen von Lymphknoten des Kopfes, des Gesichtes und des Halses wären mit den gefundenen Primärtumoren im Bereich von Kopf und Hals („Head and Neck Cancer“) vereinbar, könnten also In-Label-Use darstellen mit Zuordnung zur OLU-Gruppe als Folge unvollständigen Kodierens.

Beim Vergleich der Häufigkeiten (Anteil an der Gruppe) der Nennungen aller ICD-Kodes der OLU-Gruppe mit den Häufigkeiten derselben Kodes der ILU-Gruppe wurden 3 Kodes der OLU-Gruppe in der ILU-Gruppe nicht angetroffen, die Sarkomen bzw. Malignomen des Uterus galten. Die 159 angetroffenen Kodes bedeuten, daß in der ILU-Gruppe diese Diagnosen als Komorbiditäten oder Diagnosewechsel im Beobachtungszeitraum vertreten waren, die in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use hätten motiviert haben können, sofern es sich nicht um scheinbaren Off-Label-Use infolge unvollständiger Kodierung handelte. 106 Kodes (einschließlich der in der ILU-Gruppe nicht angetroffenen Kodes) waren in der OLU-Gruppe häufiger als in der ILU-Gruppe, 56 Kodes in der ILU-Gruppe (Abb. 3.3.14.2.6.1). Formallogisch kann nicht davon ausgegangen werden, nur die in der OLU-Gruppe häufigeren Diagnosen kämen als Motiv für einen Off-Label-Use in Frage, denn z.B. eine Komorbidität in der ILU-Gruppe kann sehr wohl in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use initiiert haben. Ist ein Kode aber in der OLU-Gruppe häufiger vertreten, so darf dies als einen beabsichtigten Off-Label-Use stützend interpretiert werden. Die in beiden Gruppen angetroffenen Kodes zu Primärtumoren aus ICD-Kapitel C waren in der ILU-Gruppe seltener oder fehlten, was eine Interpretation als beabsichtigten Off-Label-Use stützen konnte (Tab. 3.3.14.2.6.2).

Tabelle 3.3.14.2.6.2: Verordnung von Docetaxel außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Vergleich mit den Häufigkeiten in der ILU-Gruppe (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) der Diagnosen im ICD-Kapitel C

ICD_CODE	Differenz Anteil in OLU-Gruppe minus ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an ILU total	ErsterWert von Anteil an OLU-Gruppe	ErsterWert von ICD_TITEL_2010/2011
C150	3,54%	0,12%	3,66%	Bösartige Neubildung: Zervikaler ösophagus
C151	9,08%	0,23%	9,31%	Bösartige Neubildung: Thorakaler ösophagus
C152	4,47%	0,23%	4,69%	Bösartige Neubildung: Abdominaler ösophagus
C154	4,47%	0,06%	4,53%	Bösartige Neubildung: ösophagus, mittleres Drittel
C155	18,98%	1,07%	20,05%	Bösartige Neubildung: ösophagus, unteres Drittel
C158	4,43%	0,19%	4,61%	Bösartige Neubildung: ösophagus, mehrere Teilbereiche ьberlappend
C159	27,40%	1,56%	28,96%	Bösartige Neubildung: ösophagus, nicht näher bezeichnet
C482	3,35%	0,55%	3,90%	Bösartige Neubildung: Peritoneum, nicht näher bezeichnet
C494	3,02%	0,00%	3,02%	Bösartige Neubildung: Bindegewebe und andere Weichteilgewebe des Abdomens
C499	15,58%	0,73%	16,31%	Bösartige Neubildung: Bindegewebe und andere Weichteilgewebe, nicht näher bezeichnet
C539	3,20%	0,38%	3,58%	Bösartige Neubildung: Cervix uteri, nicht näher bezeichnet
C541	4,01%	0,29%	4,30%	Bösartige Neubildung: Endometrium
C542	4,53%	0,00%	4,53%	Bösartige Neubildung: Myometrium
C548	2,63%	0,00%	2,63%	Bösartige Neubildung: Corpus uteri, mehrere Teilbereiche ьberlappend
C549	6,32%	0,29%	6,60%	Bösartige Neubildung: Corpus uteri, nicht näher bezeichnet
C55	8,28%	0,31%	8,59%	Bösartige Neubildung des Uterus, Teil nicht näher bezeichnet
C56	22,16%	0,67%	22,83%	Bösartige Neubildung des Ovars
C770	2,12%	2,50%	4,61%	Sekundäre und nicht näher bezeichnete bösartige Neubildung: Lymphknoten des Kopfes, des Gesichtes und des Halses
C771	6,35%	4,31%	10,66%	Sekundäre und nicht näher bezeichnete bösartige Neubildung: Intrathorakale Lymphknoten
C772	9,10%	3,79%	12,89%	Sekundäre und nicht näher bezeichnete bösartige Neubildung: Intraabdominale Lymphknoten

C775	1,64%	1,23%	2,86%	Sekundäre und nicht näher bezeichnete bösartige Neubildung: Intrapelvine Lymphknoten
C778	0,58%	2,05%	2,63%	Sekundäre und nicht näher bezeichnete bösartige Neubildung: Lymphknoten mehrerer Regionen
C779	3,66%	7,24%	10,90%	Sekundäre und nicht näher bezeichnete bösartige Neubildung: Lymphknoten, nicht näher bezeichnet
C780	18,61%	7,48%	26,09%	Sekundäre bösartige Neubildung der Lunge
C782	1,03%	2,39%	3,42%	Sekundäre bösartige Neubildung der Pleura
C785	3,52%	0,30%	3,82%	Sekundäre bösartige Neubildung des Dickdarmes und des Rektums
C786	17,21%	2,76%	19,97%	Sekundäre bösartige Neubildung des Retroperitoneums und des Peritoneums
C787	18,66%	7,35%	26,01%	Sekundäre bösartige Neubildung der Leber und der intrahepatischen Gallengänge
C788	2,24%	0,55%	2,78%	Sekundäre bösartige Neubildung sonstiger und nicht näher bezeichneter Verdauungsorgane
C795	-7,44%	18,97%	11,54%	Sekundäre bösartige Neubildung des Knochens und des Knochenmarkes
C7988	4,19%	3,44%	7,64%	Sekundäre bösartige Neubildung sonstiger näher bezeichneter Lokalisationen
C799	5,61%	4,17%	9,79%	Sekundäre bösartige Neubildung nicht näher bezeichneter Lokalisation
C800	9,10%	2,12%	11,22%	Bösartige Neubildung, primäre Lokalisation unbekannt, so bezeichnet
C809	6,04%	4,46%	10,50%	Bösartige Neubildung, nicht näher bezeichnet

Die Diagnosen mit den größten Unterschieden der Häufigkeiten waren zur Frage des Off-Label-Use nicht zusätzlich informativ (Tab. 3.3.14.2.6.3), auch wenn einige der gefundenen Primärtumoren als führend erfasst wurden.

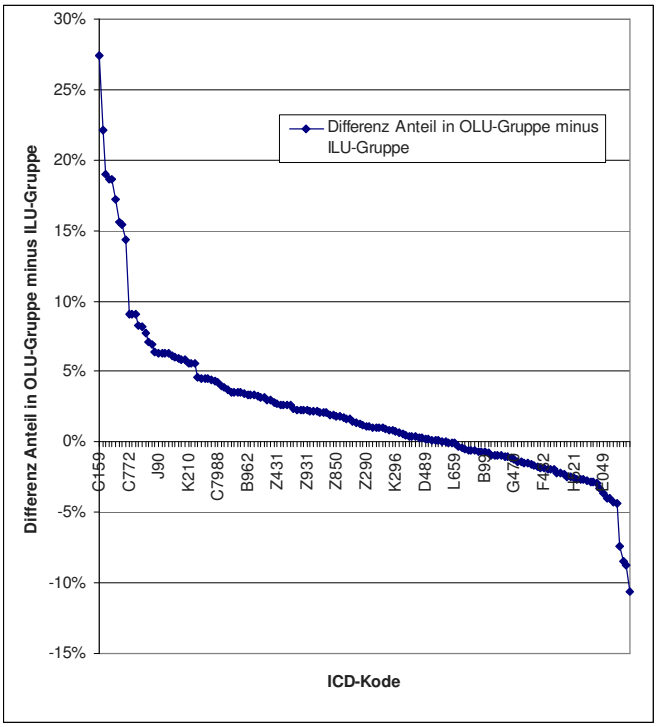


Abbildung 3.3.14.2.6.1: Verordnung von Docetaxel außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) der Diagnosen

Tabelle 3.3.14.2.6.3: Verordnung von Docetaxel außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Die 10 Diagnosen mit den größten Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) der Diagnosen (43% der ILU-Gruppe, 221% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	Differenz Anteil in OLU-Gruppe minus ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an ILU total	ErsterWert von Anteil an OLU-Gruppe	ErsterWert von ICD_TITEL_2010/2011
C159	27,40%	1,56%	28,96%	Bösartige Neubildung: ösophagus, nicht näher bezeichnet
C56	22,16%	0,67%	22,83%	Bösartige Neubildung des Ovars
C155	18,98%	1,07%	20,05%	Bösartige Neubildung: ösophagus, unteres Drittel
C787	18,66%	7,35%	26,01%	Sekundäre bösartige Neubildung der Leber und der intrahepatischen Gallengänge
C780	18,61%	7,48%	26,09%	Sekundäre bösartige Neubildung der Lunge
C786	17,21%	2,76%	19,97%	Sekundäre bösartige Neubildung des Retroperitoneums und des Peritoneums
C499	15,58%	0,73%	16,31%	Bösartige Neubildung: Bindegewebe und andere Weichteilgewebe, nicht näher bezeichnet
E876	15,40%	11,10%	26,49%	Hypokaliämie

D62	14,31%	6,85%	21,16%	Akute Blutungsanämie
C772	9,10%	3,79%	12,89%	Sekundäre und nicht näher bezeichnete bösartige Neubildung: Intraabdominale Lymphknoten

3.3.14.3 Bewertung:

Der Off-Label-Use von Docetaxel belief sich auf etwa 2,6% und galt wahrscheinlich bösartigen Neubildungen von Ösophagus, Bindegewebe, Uterus, Ovar sowie Malignomen unbekannter Primärlokalisation („Cancer of Unknown Primary", CUP). Für alle diese Tumorarten wird Docetaxel in der Literatur diskutiert.

Das weibliche Geschlecht hatte einen Anteil von etwa 74%, was mit den zugelassenen Indikationen vereinbar wäre.

Das Mindestalter von 18 Jahren wurde bei 0,02%o bis 0,6%o (Datenschutzregelung) entsprechend 1 bis 30 Patienten unterschritten.

3.3.14.3.1 OLU-Relevanz aus Perspektive seltener Krankheiten

Als seltene Krankheiten, die einen Off-Label-Use von Docetaxel motiviert haben konnten, wurden bösartige Neubildungen im Bereich von Ösophagus, Bindegewebe, Uterus, Ovar sowie Malignomen unbekannter Primärlokalisation („Cancer of Unknown Primary", CUP) identifiziert. Für alle diese Tumorarten wird Docetaxel in der Literatur diskutiert.

3.3.14.3.2 OLU-Relevanz aus quantitativer Perspektive

Der Off-Label-Use von Docetaxel belief sich auf etwa 2,6%.

3.3.15 Doxorubicin (L01DB01)

3.3.15.1 Anwendungsgebiete (1990/2011/2015):

- kleinzelliges Bronchialkarzinom (SCLC)
- Mammakarzinom
- fortgeschrittenes Ovarialkarzinom
- zur intravesikalen Rezidivprophylaxe oberflächlicher Harnblasenkarzinome nach TUR bei Patienten mit hohem Rezidivrisiko
- zur systemischen Behandlung lokal fortgeschrittener oder metastasierter Harnblasenkarzinome
- neoadjuvante und adjuvante Therapie des Osteosarkoms
- fortgeschrittenes Weichteilsarkom des Erwachsenenalters
- Ewing-Sarkom
- Frühstadium des Hodgkin-Lymphoms (Stadium I-II) bei schlechter Prognose
- fortgeschrittenes (Stadium III-IV) Hodgkin-Lymphom
- hochmaligne Non-Hodgkin-Lymphome
- Remissionsinduktion bei akuter lymphatischer Leukämie
- Remissionsinduktion bei akuter myeloischer Leukämie
- fortgeschrittenes multiples Myelom
- fortgeschrittenes oder rezidiviertes Endometriumkarzinom
- Wilms-Tumor (im Stadium II bei hochmalignen Varianten, alle fortgeschrittenen Stadien [III-IV])
- fortgeschrittenes papilläres/follikuläres Schilddrüsenkarzinom
- anaplastisches Schilddrüsenkarzinom
- fortgeschrittenes Neuroblastom
- fortgeschrittenes Magenkarzinom

Doxorubicinhydrochlorid wird in der Monochemotherapie (bei Weichteilsarkomen, Endometriumkarzinomen und papillären/ follikulären Schilddrüsenkarzinomen) sowie als Bestandteil einer Kombinationschemotherapie in etablierten Therapieprotokollen angewendet.

Die zugelassenen Anwendungsgebiete unterscheiden sich zwischen den Fertigarzneimitteln.

Die optimale Behandlungsdauer ist nicht festgeschrieben („Die Maximale Gesamtdosis von 450 – 550 mg/m 2 Körperoberfläche sollte nicht überschritten werden“).

Ein Mindestalter ist nicht vorgegeben („Die Dosierung bei Kindern ist zu reduzieren, da diese ein erhöhtes Kardiotoxizitätsrisiko, insbesondere für eine Spättoxizität, haben.“).

Operationalisierung der Anwendungsgebiete:

- C34.- Bösartige Neubildung der Bronchien und der Lunge
- C16.- Bösartige Neubildung des Magens
- C50.- Bösartige Neubildung der Brustdrüse [Mamma]
- C67.- Bösartige Neubildung der Harnblase
- C40.- Bösartige Neubildung des Knochens und des Gelenkknorpels der Extremitäten
- C41.- Bösartige Neubildung des Knochens und des Gelenkknorpels sonstiger und nicht näher bezeichneter Lokalisationen

- C49.- Bösartige Neubildung sonstigen Bindegewebes und anderer Weichteilgewebe
- C82.- Follikuläres Lymphom
- C83.- Nicht follikuläres Lymphom
- C84.- Reifzellige T/NK-Zell-Lymphome
- C85.- Sonstige und nicht näher bezeichnete Typen des Non-Hodgkin-Lymphoms
- C81.- Hodgkin-Lymphom [Lymphogranulomatose]
- C91.0- Akute lymphatische Leukämie [ALL]
- C92.0- Akute myeloblastische Leukämie [AML]
- C64 Bösartige Neubildung der Niere, ausgenommen Nierenbecken
- C74.1 Bösartige Neubildung der Nebenniere, Nebennierenmark
- C48.0 Bösartige Neubildung des Retroperitoneums und des Peritoneums, Retroperitoneum
- C47.- Bösartige Neubildung der peripheren Nerven und des autonomen Nervensystems
- C74.9 Bösartige Neubildung der Nebenniere, nicht näher bezeichnet
- C30.0 Bösartige Neubildung der Nasenhöhle und des Mittelohres, Nasenhöhle
- C73 Bösartige Neubildung der Schilddrüse
- C90.0- Plasmozytom und bösartige Plasmazellen-Neubildungen

Kritik der Operationalisierung

Die Operationalisierung wurde als ausreichend bewertet, weil die Krankheitsstadien und Nebenbedingungen nicht gewürdigt werden konnten.

3.3.15.2. Ergebnisse:

3.3.15.2.1 Übersicht: Verordnungen nach Altersgruppen

Mit Doxorubicin wurden n=25.911 (OLU+ILU) bzw. n=25.329 (ILU+IOLU) Patienten behandelt (Tab. 3.3.15.2.1.1). Bei 99,96% der Patienten standen der Auswertung ambulant und ggf. anläßlich eines stationären Aufenthaltes im Beobachtungszeitraum kodierte Diagnosen, bei dem Rest ausschließlich anläßlich eines stationären Aufenthaltes kodierte Diagnosen zur Verfügung. Patienten mit IOLU machten 81% der OLU-Patienten aus. In erster Betrachtung gemäß Operationalisierung betrug ILU 88%, OLU 12% und IOLU 10%.

Tabelle 3.3.15.2.1.1: Verordnung von Doxorubicin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU)

	CNT_D_PSID **_IOLU**	CNT_D_PSID **_ILU**	CNT_D_PSID **_OLU**	Anteil IOLU an OLU	Anteil ambulant
	2479	22850	3061	80,99%	
total	25329		25911		
total	9,8%	88,2%	11,8%		
ambulant	2638	22659	3241	81,39%	
	25297		25900		
	10,4%	87,5%	12,5%		99,96%

Die Altersverteilungen der drei Gruppen (ILU, OLU, IOLU) waren vergleichbar (Tab. 3.3.15.2.1.2, Abb. 3.3.15.2.2.1).

Tabelle 3.3.15.2.1.2: Verordnung von Doxorubicin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	CNT_D_PSID **_IOLU**	CNT_D_PSID **_ILU**	CNT_D_PSID **_OLU**
< 1			
1 < 14		44	
14 < 18	30	30	30
18 < 30	30	930	30
30 < 40	58	1510	77
40 < 50	295	3801	367
50 < 60	541	4961	664
60 < 70	776	5399	961
70 < 80	697	5125	853
80 < 90	90	1014	112
90 < 100	30	37	30
>= 100			
subtotal min	2460	22822	3037
subtotal max	2547	22851	3124
total min	25282		25859
total max	25398		25975
total min	9,7%	88,3%	11,7%
total max	10,0%	88,0%	12,0%

3.3.15.2.2 Übersicht: Verordnungen nach Geschlecht und Altersgruppen

Bei einem Anteil von etwa 70% (Datenschutzregelung) des weiblichen Geschlechtes („1“) lag die Quote des OLU bezüglich des Anwendungsgebietes beim weiblichen Geschlecht relativ um 68% bis 74% (Datenschutzregelung) höher (Tab. 3.3.15.2.2.1, Abb. 3.3.15.2.2.1), soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung erlaubte.

Tabelle 3.3.15.2.2.1: Verordnung von Doxorubicin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht (1=w, 2=m)

AGEGROUP	SEX	CNT_D_PSID **_IOLU**	CNT_D_PSID **_ILU**	CNT_D_PSID **_OLU**	SEX	CNT_D_PSID **_IOLU**	CNT_D_PSID **_ILU**	CNT_D_PSID **_OLU**
< 1	1				2	0	0	0
1 < 14	1		30		2	0	30	0
14 < 18	1	30	30	30	2	0	30	0
18 < 30	1	30	486	30	2	30	444	30
30 < 40	1	33	1063	40	2	30	447	37
40 < 50	1	229	2960	285	2	66	841	82
50 < 60	1	500	3637	618	2	41	1324	46
60 < 70	1	720	3577	891	2	56	1822	70
70 < 80	1	640	2989	783	2	57	2136	70
80 < 90	1	78	537	96	2	30	477	30

90 < 100	1	30	30	30	2	30	30	30
>= 100	1				2	0	0	0
subtotal min		2203	15252	2716		224	7494	308
subtotal max		2290	15339	2803		340	7581	395
total min		17455		17968		7718		7802
total max		17629		18142		7921		7976
total min		12,6%	84,9%	15,1%		2,9%	96,1%	3,9%
total max		13,0%	84,5%	15,5%		4,3%	95,0%	5,0%
total min								25770
total max								26118
total min				69,7%				30,3%
total max				69,5%				30,5%

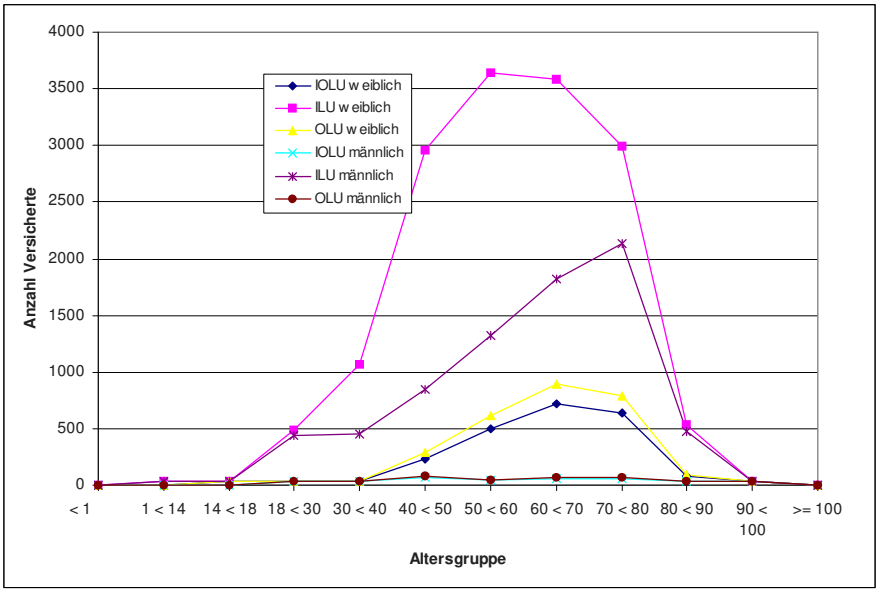


Abbildung 3.3.15.2.2.1: Verordnung von Doxorubicin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht

3.3.15.2.3 Analyse der Diagnosen in der In-Label-Gruppe

In der ILU-Gruppe fanden sich 62.680 Nennungen von 124 Kodes gemäß Operationalisierung, also die Größe der ILU-Gruppe fast dreifach übersteigend (Tab. 3.3.15.2.3.1). Ursachen können nur Mehrfachkodierungen sein, also Komorbiditäten und oder infolge zwischen Ärzten und über die Quartale variierender Kodiergewohnheiten wechselnde Kodes, auch unterschiedliche Kodes zum selben Sachverhalt. Dennoch ist sicher, daß jedem Versicherten der ILU-Gruppe mindestens einmal einer dieser In-Label-Kodes zugeordnet wurde.

Tabelle 3.3.15.2.3.1: Verordnung von Doxorubicin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU): Versicherte mit Nennung der Indikationen

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen	Anteil an ILU total
C160	Bösartige Neubildung: Kardia	44	0,1%	0,19%

C161	Bösartige Neubildung: Fundus ventriculi	30	0,0%	0,13%
C162	Bösartige Neubildung: Corpus ventriculi	53	0,1%	0,23%
C163	Bösartige Neubildung: Antrum pyloricum	32	0,1%	0,14%
C164	Bösartige Neubildung: Pylorus	30	0,0%	0,13%
C165	Bösartige Neubildung: Kleine Kurvatur des Magens, nicht näher bezeichnet	30	0,0%	0,13%
C166	Bösartige Neubildung: Große Kurvatur des Magens, nicht näher bezeichnet	30	0,0%	0,13%
C168	Bösartige Neubildung: Magen, mehrere Teilbereiche überlappend	31	0,0%	0,14%
C169	Bösartige Neubildung: Magen, nicht näher bezeichnet	323	0,5%	1,41%
C300	Bösartige Neubildung: Nasenhöhle	30	0,0%	0,13%
C340	Bösartige Neubildung: Hauptbronchus	182	0,3%	0,80%
C341	Bösartige Neubildung: Oberlappen (-Bronchus)	294	0,5%	1,29%
C342	Bösartige Neubildung: Mittellappen (-Bronchus)	48	0,1%	0,21%
C343	Bösartige Neubildung: Unterlappen (-Bronchus)	148	0,2%	0,65%
C348	Bösartige Neubildung: Bronchus und Lunge, mehrere Teilbereiche überlappend	210	0,3%	0,92%
C349	Bösartige Neubildung: Bronchus oder Lunge, nicht näher bezeichnet	898	1,4%	3,93%
C400	Bösartige Neubildung des Knochens und des Gelenkknorpels: Skapula und lange Knochen der oberen Extremität	30	0,0%	0,13%
C401	Bösartige Neubildung des Knochens und des Gelenkknorpels: Kurze Knochen der oberen Extremität	30	0,0%	0,13%
C402	Bösartige Neubildung des Knochens und des Gelenkknorpels: Lange Knochen der unteren Extremität	41	0,1%	0,18%
C403	Bösartige Neubildung des Knochens und des Gelenkknorpels: Kurze Knochen der unteren Extremität	30	0,0%	0,13%
C408	Bösartige Neubildung: Knochen und Gelenkknorpel der Extremitäten, mehrere Teilbereiche überlappend	30	0,0%	0,13%
C409	Bösartige Neubildung: Knochen und Gelenkknorpel einer Extremität, nicht näher bezeichnet	30	0,0%	0,13%
C410	Bösartige Neubildung des Knochens und des Gelenkknorpels: Knochen des Hirn- und Gesichtsschädels	30	0,0%	0,13%
C4101	Bösartige Neubildung des Knochens und des Gelenkknorpels: Kraniofazial	30	0,0%	0,13%
C4102	Bösartige Neubildung des Knochens und des Gelenkknorpels: Maxillofazial	30	0,0%	0,13%
C411	Bösartige Neubildung des Knochens und des Gelenkknorpels: Unterkieferknochen	30	0,0%	0,13%
C412	Bösartige Neubildung des Knochens und des Gelenkknorpels: Wirbelsäule	62	0,1%	0,27%
C4130	Bösartige Neubildung des Knochens und des Gelenkknorpels: Rippen	30	0,0%	0,13%
C4131	Bösartige Neubildung des Knochens und des Gelenkknorpels: Sternum	30	0,0%	0,13%

C4132	Bösartige Neubildung des Knochens und des Gelenkknorpels: Klavikula	30	0,0%	0,13%
C414	Bösartige Neubildung des Knochens und des Gelenkknorpels: Beckenknochen	30	0,0%	0,13%
C418	Bösartige Neubildung: Knochen und Gelenkknorpel, mehrere Teilbereiche überlappend	30	0,0%	0,13%
C419	Bösartige Neubildung: Knochen und Gelenkknorpel, nicht näher bezeichnet	117	0,2%	0,51%
C470	Bösartige Neubildung: Periphere Nerven des Kopfes, des Gesichtes und des Halses	30	0,0%	0,13%
C471	Bösartige Neubildung: Periphere Nerven der oberen Extremität, einschließlich Schulter	30	0,0%	0,13%
C472	Bösartige Neubildung: Periphere Nerven der unteren Extremität, einschließlich Hüfte	30	0,0%	0,13%
C473	Bösartige Neubildung: Periphere Nerven des Thorax	30	0,0%	0,13%
C474	Bösartige Neubildung: Periphere Nerven des Abdomens	30	0,0%	0,13%
C476	Bösartige Neubildung: Periphere Nerven des Rumpfes, nicht näher bezeichnet	30	0,0%	0,13%
C478	Bösartige Neubildung: Periphere Nerven und autonomes Nervensystem, mehrere Teilbereiche überlappend	30	0,0%	0,13%
C479	Bösartige Neubildung: Periphere Nerven und autonomes Nervensystem, nicht näher bezeichnet	30	0,0%	0,13%
C480	Bösartige Neubildung: Retroperitoneum	88	0,1%	0,39%
C490	Bösartige Neubildung: Bindegewebe und andere Weichteilgewebe des Kopfes, des Gesichtes und des Halses	64	0,1%	0,28%
C491	Bösartige Neubildung: Bindegewebe und andere Weichteilgewebe der oberen Extremität, einschließlich Schulter	37	0,1%	0,16%
C492	Bösartige Neubildung: Bindegewebe und andere Weichteilgewebe der unteren Extremität, einschließlich Hüfte	113	0,2%	0,49%
C493	Bösartige Neubildung: Bindegewebe und andere Weichteilgewebe des Thorax	85	0,1%	0,37%
C494	Bösartige Neubildung: Bindegewebe und andere Weichteilgewebe des Abdomens	108	0,2%	0,47%
C495	Bösartige Neubildung: Bindegewebe und andere Weichteilgewebe des Beckens	61	0,1%	0,27%
C496	Bösartige Neubildung: Bindegewebe und andere Weichteilgewebe des Rumpfes, nicht näher bezeichnet	30	0,0%	0,13%
C498	Bösartige Neubildung: Bindegewebe und andere Weichteilgewebe, mehrere Teilbereiche überlappend	31	0,0%	0,14%
C499	Bösartige Neubildung: Bindegewebe und andere Weichteilgewebe, nicht näher bezeichnet	695	1,1%	3,04%
C500	Bösartige Neubildung: Brustwarze und Warzenhof	505	0,8%	2,21%
C501	Bösartige Neubildung: Zentraler Drüsenkörper der Brustdrüse	1803	2,9%	7,89%
C502	Bösartige Neubildung: Oberer innerer Quadrant der Brustdrüse	1209	1,9%	5,29%
C503	Bösartige Neubildung: Unterer innerer Quadrant der Brustdrüse	594	0,9%	2,60%

C504	Bösartige Neubildung: Oberer äußerer Quadrant der Brustdrüse	4141	6,6%	18,12%
C505	Bösartige Neubildung: Unterer äußerer Quadrant der Brustdrüse	918	1,5%	4,02%
C506	Bösartige Neubildung: Recessus axillaris der Brustdrüse	678	1,1%	2,97%
C508	Bösartige Neubildung: Brustdrüse, mehrere Teilbereiche überlappend	3594	5,7%	15,73%
C509	Bösartige Neubildung: Brustdrüse, nicht näher bezeichnet	9725	15,5%	42,56%
C64	Bösartige Neubildung der Niere, ausgenommen Nierenbecken	257	0,4%	1,12%
C670	Bösartige Neubildung: Trigonum vesicae	95	0,2%	0,42%
C671	Bösartige Neubildung: Apex vesicae	30	0,0%	0,13%
C672	Bösartige Neubildung: Laterale Harnblasenwand	256	0,4%	1,12%
C673	Bösartige Neubildung: Vordere Harnblasenwand	37	0,1%	0,16%
C674	Bösartige Neubildung: Hintere Harnblasenwand	98	0,2%	0,43%
C675	Bösartige Neubildung: Harnblasenhals	30	0,0%	0,13%
C676	Bösartige Neubildung: Ostium ureteris	31	0,0%	0,14%
C677	Bösartige Neubildung: Urachus	30	0,0%	0,13%
C678	Bösartige Neubildung: Harnblase, mehrere Teilbereiche überlappend	556	0,9%	2,43%
C679	Bösartige Neubildung: Harnblase, nicht näher bezeichnet	928	1,5%	4,06%
C73	Bösartige Neubildung der Schilddrüse	247	0,4%	1,08%
C741	Bösartige Neubildung: Nebennierenmark	30	0,0%	0,13%
C749	Bösartige Neubildung: Nebenniere, nicht näher bezeichnet	35	0,1%	0,15%
C810	Hodgkin-Krankheit [Lymphogranulomatose]: Lymphozytenreiche Form	432	0,7%	1,89%
C811	Hodgkin-Krankheit [Lymphogranulomatose]: Nodulär-sklerosierende Form	1091	1,7%	4,77%
C812	Hodgkin-Krankheit [Lymphogranulomatose]: Gemischtzellige Form	609	1,0%	2,67%
C813	Hodgkin-Krankheit [Lymphogranulomatose]: Lymphozytenarme Form	129	0,2%	0,56%
C814	Lymphozytenreiches klassisches Hodgkin-Lymphom	87	0,1%	0,38%
C817	Sonstige Typen der Hodgkin-Krankheit	560	0,9%	2,45%
C819	Hodgkin-Krankheit, nicht näher bezeichnet	3343	5,3%	14,63%
C820	Non-Hodgkin-Lymphom: Kleinzellig, gekerbt, follikulär	296	0,5%	1,30%
C821	Non-Hodgkin-Lymphom: Gemischt klein- und großzellig, gekerbt, follikulär	349	0,6%	1,53%
C822	Non-Hodgkin-Lymphom: Großzellig, follikulär	519	0,8%	2,27%
C823	Follikuläres Lymphom Grad IIIa	102	0,2%	0,45%
C824	Follikuläres Lymphom Grad IIIb	67	0,1%	0,29%
C825	Diffuses Follikelzentrumslymphom	30	0,0%	0,13%
C826	Kutanes Follikelzentrumslymphom	30	0,0%	0,13%
C827	Sonstige Typen des follikulären Non-Hodgkin-Lymphoms	358	0,6%	1,57%
C829	Follikuläres Non-Hodgkin-Lymphom, nicht näher bezeichnet	1041	1,7%	4,56%

C830	Non-Hodgkin-Lymphom: Kleinzellig (diffus)	515	0,8%	2,25%
C831	Non-Hodgkin-Lymphom: Kleinzellig, gekerbt (diffus)	374	0,6%	1,64%
C832	Non-Hodgkin-Lymphom: Gemischt klein- und großzellig (diffus)	115	0,2%	0,50%
C833	Non-Hodgkin-Lymphom: Großzellig (diffus)	4000	6,4%	17,51%
C834	Non-Hodgkin-Lymphom: Immunoblastisch (diffus)	84	0,1%	0,37%
C835	Non-Hodgkin-Lymphom: Lymphoblastisch (diffus)	332	0,5%	1,45%
C836	Non-Hodgkin-Lymphom: Undifferenziert (diffus)	110	0,2%	0,48%
C837	Burkitt-Tumor	111	0,2%	0,49%
C838	Sonstige Typen des diffusen Non-Hodgkin-Lymphoms	756	1,2%	3,31%
C839	Diffuses Non-Hodgkin-Lymphom, nicht näher bezeichnet	821	1,3%	3,59%
C840	Mycosis fungoides	47	0,1%	0,21%
C841	Sézary-Syndrom	30	0,0%	0,13%
C842	T-Zonen-Lymphom	30	0,0%	0,13%
C843	Lymphoepitheloides Lymphom	30	0,0%	0,13%
C844	T-Zell-Lymphom, peripher	389	0,6%	1,70%
C845	Sonstige und nicht näher bezeichnete T-Zell-Lymphome	312	0,5%	1,37%
C846	Anaplastisches großzelliges Lymphom, ALK-positiv	47	0,1%	0,21%
C847	Anaplastisches großzelliges Lymphom, ALK-negativ	41	0,1%	0,18%
C848	Kutanes T-Zell-Lymphom, nicht näher bezeichnet	30	0,0%	0,13%
C849	Reifzelliges T/NK-Zell-Lymphom, nicht näher bezeichnet	31	0,0%	0,14%
C850	Lymphosarkom	30	0,0%	0,13%
C851	B-Zell-Lymphom, nicht näher bezeichnet	3394	5,4%	14,85%
C852	Mediastinales (thymisches) großzelliges B-Zell-Lymphom	160	0,3%	0,70%
C857	Sonstige näher bezeichnete Typen des Non-Hodgkin-Lymphoms	1540	2,5%	6,74%
C859	Non-Hodgkin-Lymphom, Typ nicht näher bezeichnet	7931	12,7%	34,71%
C900	Plasmozytom [Multiples Myelom]	408	0,7%	1,79%
C9000	Plasmozytom [Multiples Myelom]: Ohne Angabe einer kompletten Remission	1187	1,9%	5,19%
C9001	Plasmozytom [Multiples Myelom]: In kompletter Remission	67	0,1%	0,29%
C910	Akute lymphoblastische Leukämie	30	0,0%	0,13%
C9100	Akute lymphoblastische Leukämie: Ohne Angabe einer kompletten Remission	117	0,2%	0,51%
C9101	Akute lymphoblastische Leukämie: In kompletter Remission	37	0,1%	0,16%
C920	Akute myeloische Leukämie	30	0,0%	0,13%
C9200	Akute myeloische Leukämie: Ohne Angabe einer kompletten Remission	39	0,1%	0,17%
C9201	Akute myeloische Leukämie: In kompletter Remission	30	0,0%	0,13%

3.3.15.2.4 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen

Als Mindestalter wurden 0 Jahre angenommen. Gemäß Tabellen 3.3.15.2.2.1 und 3.3.15.2.4.1 waren, soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung zulässt, 0,2% bis 0,4% der Patienten jünger als 18 Jahre.

Tabelle 3.3.15.2.4.1: Verordnung von Doxorubicin im Alter von <18 Jahren (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	ILU+OLU
< 1 min	0,00000%	0,00000%	0,00000%	0,000%
1 < 14 min	0,00000%	0,17015%	0,00000%	0,170%
14 < 18 min	0,00396%	0,00387%	0,00387%	0,008%
< 1 max	0,00000%	0,00000%	0,00000%	0,000%
1 < 14 max	0,00000%	0,16939%	0,00000%	0,169%
14 < 18 max	0,11812%	0,11550%	0,11550%	0,231%
AGEGROUP	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	ILU+OLU
0 < 18 min	0,00396%	0,17402%	0,00387%	0,178%
0 < 18 max	0,11812%	0,28489%	0,11550%	0,400%

3.3.15.2.5 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen nach Geschlecht

Als Mindestalter wurden 0 Jahre angenommen. Gemäß Tab. 3.3.15.2.2.1 und Tab. 3.3.15.2.5.1 war bei beiden Geschlechtern der Anteil jünger als 18 Jahre vergleichbar, wobei sich nur beim weiblichen Geschlecht Off-Label-Use bezüglich des Anwendungsgebietes fand, soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung erlaubte.

Tabelle 3.3.15.2.5.1: Verordnung von Doxorubicin bei Kindern und Jugendlichen als Anteil aller Verordnungen gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU), differenziert nach Geschlecht (max/min gemäß Datenschutzregelung; 1=w, 2=m).

AGEGROUP	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**
< 1 min	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%
1 < 14 min	1	0,000%	0,006%	0,000%	2	0,000%	0,013%	0,000%
14 < 18 min	1	0,006%	0,006%	0,006%	2	0,000%	0,013%	0,000%
< 1 max	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%
1 < 14 max	1	0,000%	0,165%	0,000%	2	0,000%	0,376%	0,000%
14 < 18 max	1	0,170%	0,165%	0,165%	2	0,000%	0,376%	0,000%
AGEGROUP	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**
0 < 18 min	1	0,006%	0,011%	0,006%	2	0,000%	0,026%	0,000%
0 < 18 max	1	0,170%	0,331%	0,165%	2	0,000%	0,752%	0,000%

3.3.15.2.6 Analyse der Diagnosen in der Off-Label-Gruppe

In der OLU-Gruppe waren 508 Diagnosen mit 64.849 Nennungen zu sichten. An Rang 1 fand sich der Kode C56 (Bösartige Neubildung des Ovars). Dieser Kode ware bei der Operationalisierung vergessen worden. Deshalb wurden die Kodes zu Malignomen (ICD-Kapitel C und D) gezielt geprüft (Tab. 3.3.15.2.6.1). Bösartige Neubildungen des Ovars, des Endometriums und Kaposi-Sarkome erklärten mindestens 89% des apparenten Off-Label-Use als in-label-use. Damit reduzierte sich der Off-Label-Use auf 1,3%. Die disjunkten Kodes zu Malignomen von Kolon, Rektum, Leber, Pleura, Peritoneum, Retroperitoneum, Uterus, Tuba uterina konnten den verbleibenden Off-Label-Use umfassend erklären.

Tabelle 3.3.15.2.6.1: Verordnung von Doxorubicin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): die Diagnosen aus ICD-Kapitel C und D (386% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
C189	Bösartige Neubildung: Kolon, nicht näher bezeichnet	76	0,6%	2,5%
C20	Bösartige Neubildung des Rektums	32	0,3%	1,0%
C220	Leberzellkarzinom	30	0,3%	1,0%
C384	Bösartige Neubildung: Pleura	100	0,8%	3,3%
C449	Bösartige Neubildung der Haut, nicht näher bezeichnet	53	0,4%	1,7%
C451	Mesotheliom des Peritoneums	40	0,3%	1,3%
C460	Kaposi-Sarkom der Haut	81	0,7%	2,6%
C469	Kaposi-Sarkom, nicht näher bezeichnet	68	0,6%	2,2%
C481	Bösartige Neubildung: Näher bezeichnete Teile des Peritoneums	58	0,5%	1,9%
C482	Bösartige Neubildung: Peritoneum, nicht näher bezeichnet	464	3,9%	15,2%
C488	Bösartige Neubildung: Retroperitoneum und Peritoneum, mehrere Teilbereiche überlappend	34	0,3%	1,1%
C539	Bösartige Neubildung: Cervix uteri, nicht näher bezeichnet	112	0,9%	3,7%
C541	Bösartige Neubildung: Endometrium	312	2,6%	10,2%
C548	Bösartige Neubildung: Corpus uteri, mehrere Teilbereiche überlappend	95	0,8%	3,1%
C549	Bösartige Neubildung: Corpus uteri, nicht näher bezeichnet	205	1,7%	6,7%
C55	Bösartige Neubildung des Uterus, Teil nicht näher bezeichnet	267	2,3%	8,7%
C56	Bösartige Neubildung des Ovars	2318	19,6%	75,7%
C570	Bösartige Neubildung: Tuba uterina [Falloppio]	107	0,9%	3,5%
C574	Bösartige Neubildung: Uterine Adnexe, nicht näher bezeichnet	41	0,3%	1,3%
C578	Bösartige Neubildung: Weibliche Genitalorgane, mehrere Teilbereiche überlappend	129	1,1%	4,2%
C579	Bösartige Neubildung: Weibliches Genitalorgan, nicht näher bezeichnet	47	0,4%	1,5%
C61	Bösartige Neubildung der Prostata	34	0,3%	1,1%
C762	Bösartige Neubildung ungenau bezeichneter Lokalisationen: Abdomen	54	0,5%	1,8%
C763	Bösartige Neubildung ungenau bezeichneter Lokalisationen: Becken	36	0,3%	1,2%
C770	Sekundäre und nicht näher bezeichnete bösartige Neubildung: Lymphknoten des Kopfes, des Gesichtes und des Halses	70	0,6%	2,3%

C771	Sekundäre und nicht näher bezeichnete bösartige Neubildung: Intrathorakale Lymphknoten	83	0,7%	2,7%
C772	Sekundäre und nicht näher bezeichnete bösartige Neubildung: Intraabdominale Lymphknoten	461	3,9%	15,1%
C773	Sekundäre und nicht näher bezeichnete bösartige Neubildung: Axilläre Lymphknoten und Lymphknoten der oberen Extremität	48	0,4%	1,6%
C774	Sekundäre und nicht näher bezeichnete bösartige Neubildung: Inguinale Lymphknoten und Lymphknoten der unteren Extremität	78	0,7%	2,5%
C775	Sekundäre und nicht näher bezeichnete bösartige Neubildung: Intrapelvine Lymphknoten	271	2,3%	8,9%
C778	Sekundäre und nicht näher bezeichnete bösartige Neubildung: Lymphknoten mehrerer Regionen	136	1,2%	4,4%
C779	Sekundäre und nicht näher bezeichnete bösartige Neubildung: Lymphknoten, nicht näher bezeichnet	278	2,4%	9,1%
C780	Sekundäre bösartige Neubildung der Lunge	287	2,4%	9,4%
C782	Sekundäre bösartige Neubildung der Pleura	246	2,1%	8,0%
C784	Sekundäre bösartige Neubildung des Dünndarmes	106	0,9%	3,5%
C785	Sekundäre bösartige Neubildung des Dickdarmes und des Rektums	260	2,2%	8,5%
C786	Sekundäre bösartige Neubildung des Retroperitoneums und des Peritoneums	1558	13,2%	50,9%
C787	Sekundäre bösartige Neubildung der Leber und der intrahepatischen Gallengänge	742	6,3%	24,2%
C788	Sekundäre bösartige Neubildung sonstiger und nicht näher bezeichneter Verdauungsorgane	170	1,4%	5,6%
C791	Sekundäre bösartige Neubildung der Harnblase sowie sonstiger und nicht näher bezeichneter Harnorgane	49	0,4%	1,6%
C792	Sekundäre bösartige Neubildung der Haut	92	0,8%	3,0%
C793	Sekundäre bösartige Neubildung des Gehirns und der Hirnhäute	39	0,3%	1,3%
C795	Sekundäre bösartige Neubildung des Knochens und des Knochenmarkes	147	1,2%	4,8%
C796	Sekundäre bösartige Neubildung des Ovars	73	0,6%	2,4%
C7982	Sekundäre bösartige Neubildung der Genitalorgane	80	0,7%	2,6%
C7988	Sekundäre bösartige Neubildung sonstiger näher bezeichneter Lokalisationen	309	2,6%	10,1%
C799	Sekundäre bösartige Neubildung nicht näher bezeichneter Lokalisation	358	3,0%	11,7%
C800	Bösartige Neubildung, primäre Lokalisation unbekannt, so bezeichnet	146	1,2%	4,8%

C809	Bösartige Neubildung, nicht näher bezeichnet	252	2,1%	8,2%
C9110	Chronische lymphatische Leukämie vom B-Zell-Typ [CLL]: Ohne Angabe einer kompletten Remission	43	0,4%	1,4%
C97	Bösartige Neubildungen als Primärtumoren an mehreren Lokalisationen	35	0,3%	1,1%
D229	Melanozytennävus, nicht näher bezeichnet	76	0,6%	2,5%
D259	Leiomyom des Uterus, nicht näher bezeichnet	68	0,6%	2,2%
D376	Neubildung unsicheren oder unbekannten Verhaltens: Leber, Gallenblase und Gallengänge	34	0,3%	1,1%
D391	Neubildung unsicheren oder unbekannten Verhaltens: Ovar	202	1,7%	6,6%
D397	Neubildung unsicheren oder unbekannten Verhaltens: Sonstige weibliche Genitalorgane	46	0,4%	1,5%
D487	Neubildung unsicheren oder unbekannten Verhaltens: Sonstige näher bezeichnete Lokalisationen	37	0,3%	1,2%
D489	Neubildung unsicheren oder unbekannten Verhaltens, nicht näher bezeichnet	135	1,1%	4,4%
			11808	3061

Bei den gefundenen sekundären Neubildungen wäre zwar möglich, daß sie einen Off-Label-Use motivieren hätten können, aber eine abschließende Interpretation ist unmöglich, weil anhand der Daten ihre Assoziation mit den gefunden Primärtumoren nicht geprüft werden konnte (auch wenn dies grundsätzlich möglich wäre).

Beim Vergleich der Häufigkeiten (Anteil an der Gruppe) der Nennungen aller ICD-Kodes der OLU-Gruppe mit den Häufigkeiten derselben Kodes der ILU-Gruppe wurden 8 Kodes der OLU-Gruppe in der ILU-Gruppe nicht angetroffen, von denen 6 Leberzellkarzinomen, Mesotheliomen des Peritoneums, Kaposi-Sarkomen, bösartigen Neubildungen von Retroperitoneum und Peritoneum und bösartigen Neubildungen der uterinen Adnexe galten. Die 500 angetroffenen Kodes bedeuten, daß in der ILU-Gruppe diese Diagnosen als Komorbiditäten oder Diagnosewechsel im Beobachtungszeitraum vertreten waren, die in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use hätten motiviert haben können, sofern es sich nicht um scheinbaren Off-Label-Use infolge unvollständiger Kodierung handelte. 302 Kodes (einschließlich der in der ILU-Gruppe nicht angetroffenen Kodes) waren in der OLU-Gruppe häufiger als in der ILU-Gruppe, 206 Kodes in der ILU-Gruppe (Abb. 3.3.15.2.6.1). Formallogisch kann nicht davon ausgegangen werden, nur die in der OLU-Gruppe häufigeren Diagnosen kämen als Motiv für einen Off-Label-Use in Frage, denn z.B. eine Komorbidität in der ILU-Gruppe kann sehr wohl in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use initiiert haben. Ist ein Kode aber in der OLU-Gruppe häufiger vertreten, so darf dies als einen beabsichtigten Off-Label-Use stützend interpretiert werden. Die in beiden Gruppen angetroffenen Kodes zu Primärtumoren aus ICD-Kapitel C waren in der ILU-Gruppe seltener oder fehlten, was eine Interpretation als beabsichtigten Off-Label-Use stützen konnte (Tab. 3.3.15.2.6.2).

Tabelle 3.3.15.2.6.2: Verordnung von Doxorubicin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Vergleich mit den Häufigkeiten in der ILU-Gruppe (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe): Die Diagnosen aus ICD-Kapitel C (99,7% der ILU-Gruppe, 366% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	Differenz Anteil in OLU-Gruppe minus ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an ILU total	ErsterWert von Anteil an OLU-Gruppe	ErsterWert von ICD_TITEL_2010/2011
C56	72,08%	3,65%	75,73%	Bösartige Neubildung des Ovars
C786	47,51%	3,39%	50,90%	Sekundäre bösartige Neubildung des Retroperitoneums und des Peritoneums
C787	15,72%	8,52%	24,24%	Sekundäre bösartige Neubildung der Leber und der intrahepatischen Gallengänge
C482	14,30%	0,86%	15,16%	Bösartige Neubildung: Peritoneum, nicht näher bezeichnet
C772	13,41%	1,65%	15,06%	Sekundäre und nicht näher bezeichnete bösartige Neubildung: Intraabdominale Lymphknoten
C541	9,34%	0,85%	10,19%	Bösartige Neubildung: Endometrium
C799	8,54%	3,16%	11,70%	Sekundäre bösartige Neubildung nicht näher bezeichneter Lokalisation
C775	8,39%	0,46%	8,85%	Sekundäre und nicht näher bezeichnete bösartige Neubildung: Intrapelvine Lymphknoten
C785	7,97%	0,52%	8,49%	Sekundäre bösartige Neubildung des Dickdarmes und des Rektums
C55	7,69%	1,03%	8,72%	Bösartige Neubildung des Uterus, Teil nicht näher bezeichnet
C7988	7,22%	2,87%	10,09%	Sekundäre bösartige Neubildung sonstiger näher bezeichneter Lokalisationen
C549	5,93%	0,77%	6,70%	Bösartige Neubildung: Corpus uteri, nicht näher bezeichnet
C782	5,48%	2,56%	8,04%	Sekundäre bösartige Neubildung der Pleura
C788	4,68%	0,88%	5,55%	Sekundäre bösartige Neubildung sonstiger und nicht näher bezeichneter Verdauungsorgane
C809	4,60%	3,63%	8,23%	Bösartige Neubildung, nicht näher bezeichnet
C578	4,01%	0,20%	4,21%	Bösartige Neubildung: Weibliche Genitalorgane, mehrere Teilbereiche überlappend
C779	3,65%	5,44%	9,08%	Sekundäre und nicht näher bezeichnete bösartige Neubildung: Lymphknoten, nicht näher bezeichnet
C570	3,31%	0,18%	3,50%	Bösartige Neubildung: Tuba uterina [Falloppio]
C784	3,31%	0,16%	3,46%	Sekundäre bösartige Neubildung des Dünndarmes

C778	3,20%	1,24%	4,44%	Sekundäre und nicht näher bezeichnete bösartige Neubildung: Lymphknoten mehrerer Regionen
C539	3,07%	0,59%	3,66%	Bösartige Neubildung: Cervix uteri, nicht näher bezeichnet
C548	2,85%	0,25%	3,10%	Bösartige Neubildung: Corpus uteri, mehrere Teilbereiche überlappend
C460	2,65%	0,00%	2,65%	Kaposi-Sarkom der Haut
C780	2,61%	6,76%	9,38%	Sekundäre bösartige Neubildung der Lunge
C800	2,51%	2,26%	4,77%	Bösartige Neubildung, primäre Lokalisation unbekannt, so bezeichnet
C7982	2,37%	0,25%	2,61%	Sekundäre bösartige Neubildung der Genitalorgane
C469	2,22%	0,00%	2,22%	Kaposi-Sarkom, nicht näher bezeichnet
C384	2,21%	1,06%	3,27%	Bösartige Neubildung: Pleura
C774	2,13%	0,42%	2,55%	Sekundäre und nicht näher bezeichnete bösartige Neubildung: Inguinale Lymphknoten und Lymphknoten der unteren Extremität
C796	2,03%	0,35%	2,38%	Sekundäre bösartige Neubildung des Ovars
C481	1,72%	0,18%	1,89%	Bösartige Neubildung: Näher bezeichnete Teile des Peritoneums
C762	1,58%	0,19%	1,76%	Bösartige Neubildung ungenau bezeichneter Lokalisationen: Abdomen
C792	1,49%	1,52%	3,01%	Sekundäre bösartige Neubildung der Haut
C791	1,43%	0,18%	1,60%	Sekundäre bösartige Neubildung der Harnblase sowie sonstiger und nicht näher bezeichneter Harnorgane
C579	1,38%	0,16%	1,54%	Bösartige Neubildung: Weibliches Genitalorgan, nicht näher bezeichnet
C574	1,34%	0,00%	1,34%	Bösartige Neubildung: Uterine Adnexe, nicht näher bezeichnet
C451	1,31%	0,00%	1,31%	Mesotheliom des Peritoneums
C189	1,15%	1,33%	2,48%	Bösartige Neubildung: Kolon, nicht näher bezeichnet
C488	1,11%	0,00%	1,11%	Bösartige Neubildung: Retroperitoneum und Peritoneum, mehrere Teilbereiche überlappend
C763	1,04%	0,14%	1,18%	Bösartige Neubildung ungenau bezeichneter Lokalisationen: Becken
C220	0,98%	0,00%	0,98%	Leberzellkarzinom
C20	0,43%	0,62%	1,05%	Bösartige Neubildung des Rektums
C771	0,03%	2,68%	2,71%	Sekundäre und nicht näher bezeichnete bösartige Neubildung: Intrathorakale Lymphknoten
C449	-0,31%	2,04%	1,73%	Bösartige Neubildung der Haut, nicht näher bezeichnet
C770	-0,43%	2,71%	2,29%	Sekundäre und nicht näher bezeichnete bösartige Neubildung: Lymphknoten des Kopfes, des Gesichtes und des Halses

C9110	-0,44%	1,85%	1,40%	Chronische lymphatische Leukämie vom B-Zell-Typ [CLL]: Ohne Angabe einer kompletten Remission
C97	-0,62%	1,76%	1,14%	Bösartige Neubildungen als Primärtumoren an mehreren Lokalisationen
C61	-0,85%	1,96%	1,11%	Bösartige Neubildung der Prostata
C793	-1,40%	2,67%	1,27%	Sekundäre bösartige Neubildung des Gehirns und der Hirnhäute
C795	-9,04%	13,84%	4,80%	Sekundäre bösartige Neubildung des Knochens und des Knochenmarkes
C773	-10,35%	11,92%	1,57%	Sekundäre und nicht näher bezeichnete bösartige Neubildung: Axilläre Lymphknoten und Lymphknoten der oberen Extremität

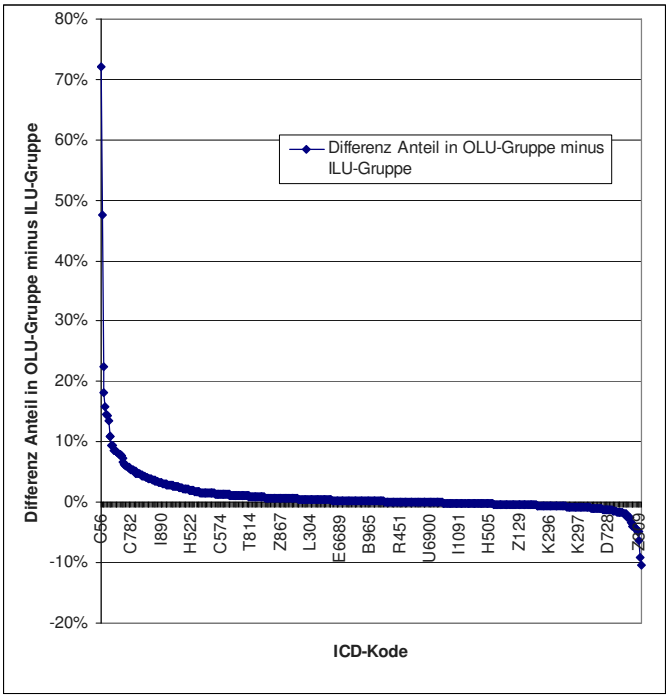


Abbildung 3.3.15.2.6.1: Verordnung von Doxorubicin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) der Diagnosen

3.3.15.3 Bewertung:

Der Off-Label-Use von Doxorubicin belief sich nach Rekonstruktionen, die notwendig wurden, weil infolge der bei verschiedenen Fertigarzneimitteln unterschiedlichen zugelassenen Anwendungsgebiete die Operationalisierung unvollständig war, auf 1,3% und galt wahrscheinlich bösartigen Neubildungen von Kolon, Rektum, Leber, Pleura, Peritoneum, Retroperitoneum, Uterus, Tuba uterina. Für alle diese Tumorarten wird Doxorubicin in der Literatur diskutiert.

Das weibliche Geschlecht hatte einen Anteil von 70%, mit den Anteilen der zugelassenen Indikationen Brustkrebs und Ovarialkarzinom grundsätzlich vereinbar.

Ein Mindestalter ist nicht vorgegeben.

3.3.15.3.1 OLU-Relevanz aus Perspektive seltener Krankheiten

Als seltene Krankheiten, die einen Off-Label-Use von Doxorubicin motiviert haben konnten, wurden Tubenkarzinome und Leberzellkarzinome identifiziert, für die Doxorubicin in der Literatur diskutiert .

3.3.15.3.2 OLU-Relevanz aus quantitativer Perspektive

Der Off-Label-Use von Doxorubicin belief sich auf 1,3%.

3.3.16 Epirubicin (L01DB03)

3.3.16.1 Anwendungsgebiete (1990/2011/2015):

Epirubicin ist für die Behandlung folgender maligner Erkrankungen in Mono- und Kombinationsschemata angezeigt:

- – Mammakarzinom
- – fortgeschrittenes Ovarialkarzinom
- – kleinzelliges Bronchialkarzinom
- – fortgeschrittenes Magenkarzinom
- – fortgeschrittenes Weichteilsarkom

Epirubicin ist in der intravesikalen Anwendung zur Rezidivprophylaxe bei oberflächlichem Harnblasenkarzinom nach transurethraler Resektion (TUR) angezeigt. Ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis für die intravesikale Anwendung konnte nur für Patienten festgestellt werden, bei denen die Anwendung von abgeschwächtem BCG-Lebendimpfstoff kontraindiziert oder ungeeignet ist. Epirubicin kann im Rahmen vonPolychemotherapieschemata angewendet werden.

Die zugelassenen Anwendungsgebiete unterscheiden sich zwischen den Fertigarzneimitteln.

Die optimale Behandlungsdauer ist nicht festgeschrieben.

Als Mindestalter wurde 18 Jahre angenommen („Ein Nachweis der Sicherheit und Wirksamkeit von Epirubicin bei Kindern wurde nicht erbracht“).

Operationalisierung der Anwendungsgebiete:

- C50.- Bösartige Neubildung der Brustdrüse [Mamma]
- C56 Bösartige Neubildung des Ovars
- C16.- Bösartige Neubildung des Magens
- C34.- Bösartige Neubildung der Bronchien und der Lunge
- C49.- Bösartige Neubildung sonstigen Bindegewebes und anderer Weichteilgewebe
- C67.- Bösartige Neubildung der Harnblase

Kritik der Operationalisierung

Die Operationalisierung wurde als mangelhaft bewertet, weil das kleinzellige Bronchialkarzinom nicht spezifisch kodiert werden konnte und die Krankheitsstadien und Nebenbedingungen nicht gewürdigt werden konnten.

3.3.16.2. Ergebnisse:

3.3.16.2.1 Übersicht: Verordnungen nach Altersgruppen

Mit Epirubicin wurden n=39.368 (OLU+ILU) bzw. n=39.297 (ILU+IOLU) Patienten behandelt (Tab. 3.3.16.2.1.1). Bei 99,96% der Patienten standen der Auswertung ambulant und ggf. anläßlich eines stationären Aufenthaltes im Beobachtungszeitraum kodierte Diagnosen, bei dem Rest ausschließlich anläßlich eines stationären Aufenthaltes kodierte Diagnosen zur Verfügung. Patienten mit IOLU machten 83% der OLU-Patienten aus. In erster Betrachtung gemäß Operationalisierung betrug ILU 99%, OLU 1% und IOLU 1%.

Tabelle 3.3.16.2.1.1: Verordnung von Epirubicin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU)

	CNT_D_PSID **_IOLU**	CNT_D_PSID **_ILU**	CNT_D_PSID **_OLU**	Anteil IOLU an OLU	Anteil ambulant
	336	38961	407	82,56%	
total	39297		39368		
total	0,9%	99,0%	1,0%		
ambulant	429	38841	513	83,63%	
	39270		39354		
	1,1%	98,7%	1,3%		99,96%

Die Altersverteilungen der drei Gruppen (ILU, OLU, IOLU) waren vergleichbar (Tab. 3.3.16.2.1.2, Abb. 3.3.16.2.2.1).

Tabelle 3.3.16.2.1.2: Verordnung von Epirubicin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	CNT_D_PSID **_IOLU**	CNT_D_PSID **_ILU**	CNT_D_PSID **_OLU**
< 1			
1 < 14	30		30
14 < 18			
18 < 30	30	213	30
30 < 40	30	1983	30
40 < 50	30	8597	40
50 < 60	82	11390	93
60 < 70	96	10786	115
70 < 80	89	5762	110
80 < 90	30	226	30
90 < 100		30	30
>= 100			
subtotal min	272	38958	363
subtotal max	417	38987	508
total min	39230		39321
total max	39404		39495
total min	0,7%	99,1%	0,9%
total max	1,1%	98,7%	1,3%

3.3.16.2.2 Übersicht: Verordnungen nach Geschlecht und Altersgruppen

Bei einem Anteil von etwa 94% (Datenschutzregelung) des weiblichen Geschlechtes („1“) lag die Quote des OLU bezüglich des Anwendungsgebietes beim männlichen Geschlecht relativ um 95% bis 97% (Datenschutzregelung) höher (Tab. 3.3.16.2.2.1, Abb. 3.3.16.2.2.1), soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung erlaubte.

Tabelle 3.3.16.2.2.1: Verordnung von Epirubicin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht (1=w, 2=m)

AGEGROUP	SEX	CNT_D_PSID_**IOLU**	CNT_D_PSID_**ILU**	CNT_D_PSID_**OLU**	SEX	CNT_D_PSID_**IOLU**	CNT_D_PSID_**ILU**	CNT_D_PSID_**OLU**
< 1	1				2	0	0	0
1 < 14	1			30	2	30	0	30
14 < 18	1				2	0	0	0
18 < 30	1	30	209	30	2	30	30	30
30 < 40	1	30	1953	30	2	30	30	30
40 < 50	1	30	8432	30	2	30	165	30
50 < 60	1	32	10973	34	2	50	417	59
60 < 70	1	32	10166	37	2	64	620	78
70 < 80	1	30	5146	32	2	65	616	78
80 < 90	1	30	158	30	2	30	68	30
90 < 100	1		30	30	2	0	30	0
>= 100	1				2	0	0	0
subtotal min		69	37038	109		184	1889	220
subtotal max		214	37067	283		329	1976	365
total min		37107		37147		2073		2109
total max		37281		37350		2305		2341
total min		0,2%	99,7%	0,3%		8,9%	89,6%	10,4%
total max		0,6%	99,2%	0,8%		14,3%	84,4%	15,6%
total min								39256
total max								39691
total min				94,6%				5,4%
total max				94,1%				5,9%

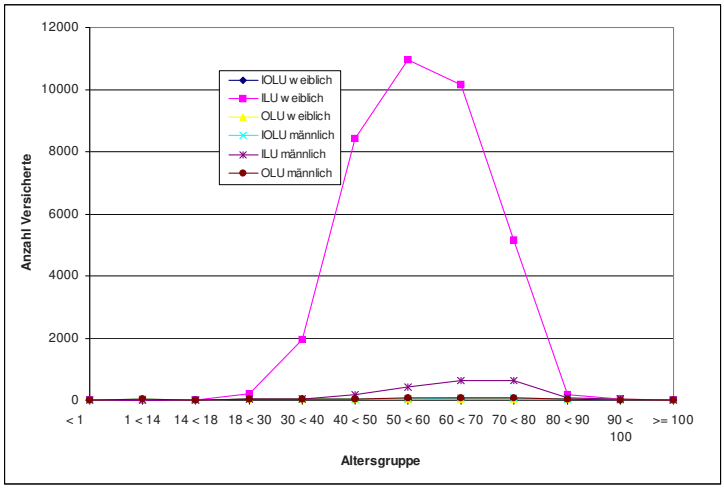


Abbildung 3.3.16.2.2.1: Verordnung von Epirubicin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht

3.3.16.2.3 Analyse der Diagnosen in der In-Label-Gruppe

In der ILU-Gruppe fanden sich 99.861 Nennungen von 43 Kodes gemäß Operationalisierung, also die Größe der ILU-Gruppe fast dreifach übersteigend (Tab. 3.3.16.2.3.1). Ursachen können nur Mehrfachkodierungen sein, also Komorbiditäten und oder infolge zwischen Ärzten und über die Quartale variierender Kodiergewohnheiten wechselnde Kodes, auch unterschiedliche Kodes zum selben Sachverhalt. Dennoch ist sicher, daß jedem Versicherten der ILU-Gruppe mindestens einmal einer dieser In-Label-Kodes zugeordnet wurde.

Tabelle 3.3.16.2.3.1: Verordnung von Epirubicin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU): Versicherte mit Nennung der Indikationen

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen	Anteil an ILU total
C160	Bösartige Neubildung: Kardia	1122	1,1%	2,88%
C161	Bösartige Neubildung: Fundus ventriculi	132	0,1%	0,34%
C162	Bösartige Neubildung: Corpus ventriculi	694	0,7%	1,78%
C163	Bösartige Neubildung: Antrum pyloricum	533	0,5%	1,37%
C164	Bösartige Neubildung: Pylorus	86	0,1%	0,22%
C165	Bösartige Neubildung: Kleine Kurvatur des Magens, nicht näher bezeichnet	135	0,1%	0,35%
C166	Bösartige Neubildung: Große Kurvatur des Magens, nicht näher bezeichnet	46	0,0%	0,12%
C168	Bösartige Neubildung: Magen, mehrere Teilbereiche überlappend	382	0,4%	0,98%
C169	Bösartige Neubildung: Magen, nicht näher bezeichnet	1935	1,9%	4,97%
C340	Bösartige Neubildung: Hauptbronchus	58	0,1%	0,15%
C341	Bösartige Neubildung: Oberlappen (-Bronchus)	120	0,1%	0,31%
C342	Bösartige Neubildung: Mittellappen (-Bronchus)	30	0,0%	0,08%
C343	Bösartige Neubildung: Unterlappen (-Bronchus)	55	0,1%	0,14%
C348	Bösartige Neubildung: Bronchus und Lunge, mehrere Teilbereiche überlappend	81	0,1%	0,21%
C349	Bösartige Neubildung: Bronchus oder Lunge, nicht näher bezeichnet	326	0,3%	0,84%
C490	Bösartige Neubildung: Bindegewebe und andere Weichteilgewebe des Kopfes, des Gesichtes und des Halses	30	0,0%	0,08%
C491	Bösartige Neubildung: Bindegewebe und andere Weichteilgewebe der oberen Extremität, einschließlich Schulter	30	0,0%	0,08%
C492	Bösartige Neubildung: Bindegewebe und andere Weichteilgewebe der unteren Extremität, einschließlich Hüfte	30	0,0%	0,08%
C493	Bösartige Neubildung: Bindegewebe und andere Weichteilgewebe des Thorax	41	0,0%	0,11%
C494	Bösartige Neubildung: Bindegewebe und andere Weichteilgewebe des Abdomens	30	0,0%	0,08%

C495	Bösartige Neubildung: Bindegewebe und andere Weichteilgewebe des Beckens	30	0,0%	0,08%
C496	Bösartige Neubildung: Bindegewebe und andere Weichteilgewebe des Rumpfes, nicht näher bezeichnet	30	0,0%	0,08%
C498	Bösartige Neubildung: Bindegewebe und andere Weichteilgewebe, mehrere Teilbereiche überlappend	30	0,0%	0,08%
C499	Bösartige Neubildung: Bindegewebe und andere Weichteilgewebe, nicht näher bezeichnet	182	0,2%	0,47%
C500	Bösartige Neubildung: Brustwarze und Warzenhof	1725	1,7%	4,43%
C501	Bösartige Neubildung: Zentraler Drüsenkörper der Brustdrüse	7045	7,1%	18,08%
C502	Bösartige Neubildung: Oberer innerer Quadrant der Brustdrüse	5808	5,8%	14,91%
C503	Bösartige Neubildung: Unterer innerer Quadrant der Brustdrüse	3032	3,0%	7,78%
C504	Bösartige Neubildung: Oberer äußerer Quadrant der Brustdrüse	19394	19,4%	49,78%
C505	Bösartige Neubildung: Unterer äußerer Quadrant der Brustdrüse	4210	4,2%	10,81%
C506	Bösartige Neubildung: Recessus axillaris der Brustdrüse	2334	2,3%	5,99%
C508	Bösartige Neubildung: Brustdrüse, mehrere Teilbereiche überlappend	13138	13,2%	33,72%
C509	Bösartige Neubildung: Brustdrüse, nicht näher bezeichnet	36277	36,3%	93,11%
C56	Bösartige Neubildung des Ovars	255	0,3%	0,65%
C670	Bösartige Neubildung: Trigonum vesicae	30	0,0%	0,08%
C671	Bösartige Neubildung: Apex vesicae	30	0,0%	0,08%
C672	Bösartige Neubildung: Laterale Harnblasenwand	37	0,0%	0,09%
C673	Bösartige Neubildung: Vordere Harnblasenwand	30	0,0%	0,08%
C674	Bösartige Neubildung: Hintere Harnblasenwand	30	0,0%	0,08%
C675	Bösartige Neubildung: Harnblasenhals	30	0,0%	0,08%
C676	Bösartige Neubildung: Ostium ureteris	30	0,0%	0,08%
C678	Bösartige Neubildung: Harnblase, mehrere Teilbereiche überlappend	75	0,1%	0,19%
C679	Bösartige Neubildung: Harnblase, nicht näher bezeichnet	183	0,2%	0,47%
			99861	
			ILU total	38961

3.3.16.2.4 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen

Als Mindestalter wurden 18 Jahre angenommen. Gemäß Tabellen 3.3.16.2.2.1 und 3.3.16.2.4.1 waren, soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung zulässt, 0,03% bis 0,8% der Patienten jünger als 18 Jahre entsprechend 1 bis 30 Patienten.

Tabelle 3.3.16.2.4.1: Verordnung von Epirubicin im Alter von <18 Jahren (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	ILU+OLU
< 1 min	0,00000%	0,00000%	0,00000%	0,000%
1 < 14 min	0,00255%	0,00000%	0,00254%	0,003%
14 < 18 min	0,00000%	0,00000%	0,00000%	0,000%
< 1 max	0,00000%	0,00000%	0,00000%	0,000%
1 < 14 max	0,07613%	0,00000%	0,07596%	0,076%
14 < 18 max	0,00000%	0,00000%	0,00000%	0,000%
AGEGROUP	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	ILU+OLU
0 < 18 min	0,00255%	0,00000%	0,00254%	0,003%
0 < 18 max	0,07613%	0,00000%	0,07596%	0,076%

3.3.16.2.5 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen nach Geschlecht

Als Mindestalter wurden 18 Jahre angenommen. Gemäß Tab. 3.3.16.2.2.1 und Tab. 3.3.16.2.5.1 war beim männlichen Geschlecht der Anteil jünger als 18 Jahre höher, soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung erlaubte. Bei beiden Geschlechtern galt er einem Off-Label-Use auch bezüglich der Anwendungsgebiete, wobei infolge der Datenschutzregelung keine Daten verfügbar ware, mit denen sich die zugrunde liegenden Indikationen hätten aufklären lassen.

Tabelle 3.3.16.2.5.1: Verordnung von Epirubicin bei Kindern und Jugendlichen als Anteil aller Verordnungen gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU), differenziert nach Geschlecht (max/min gemäß Datenschutzregelung; 1=w, 2=m).

AGEGROUP	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**
< 1 min	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%
1 < 14 min	1	0,000%	0,000%	0,003%	2	0,048%	0,000%	0,047%
14 < 18 min	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%
< 1 max	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%
1 < 14 max	1	0,000%	0,000%	0,080%	2	1,302%	0,000%	1,282%
14 < 18 max	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%
AGEGROUP	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**
0 < 18 min	1	0,000%	0,000%	0,003%	2	0,048%	0,000%	0,047%
0 < 18 max	1	0,000%	0,000%	0,080%	2	1,302%	0,000%	1,282%

3.3.16.2.6 Analyse der Diagnosen in der Off-Label-Gruppe

In der OLU-Gruppe waren 32 Diagnosen mit 1.880 Nennungen zu sichten. An Rang 3 und 4 fanden sich Kodes zu Malignomen des Ösophagus, weshalb die Kodes zu Malignomen gezielt geprüft wurden (Tab. 3.3.16.2.6.1). Dabei fanden sich weitere – nicht disjunkte - Kodes zum Ösophaguskarzinom und zum Prostatakarzinom sowie unspezifische Nennungen von Non-

Hodgkin-Lymphomen, wobei offen bleiben musste, in wieweit dadurch der Off-Label-Use erklärt werden konnte.

Tabelle 3.3.16.2.6.1: Verordnung von Epirubicin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): die Diagnosen aus ICD-Kapitel C und D (118% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
C151	Bösartige Neubildung: Thorakaler Ösophagus	35	7,3%	8,6%
C152	Bösartige Neubildung: Abdominaler Ösophagus	30	6,3%	7,4%
C155	Bösartige Neubildung: Ösophagus, unteres Drittel	119	24,8%	29,2%
C159	Bösartige Neubildung: Ösophagus, nicht näher bezeichnet	134	27,9%	32,9%
C61	Bösartige Neubildung der Prostata	34	7,1%	8,4%
C771	Sekundäre und nicht näher bezeichnete bösartige Neubildung: Intrathorakale Lymphknoten	30	6,3%	7,4%
C780	Sekundäre bösartige Neubildung der Lunge	32	6,7%	7,9%
C787	Sekundäre bösartige Neubildung der Leber und der intrahepatischen Gallengänge	35	7,3%	8,6%
C859	Non-Hodgkin-Lymphom, Typ nicht näher bezeichnet	31	6,5%	7,6%
			480	407

Bei den gefundenen sekundären Neubildungen wäre zwar möglich, daß sie einen Off-Label-Use motivieren hätten können, aber eine abschließende Interpretation ist unmöglich, weil anhand der Daten ihre Assoziation mit den gefunden Primärtumoren nicht geprüft werden konnte (auch wenn dies grundsätzlich möglich wäre).

Beim Vergleich der Häufigkeiten (Anteil an der Gruppe) der Nennungen aller ICD-Kodes der OLU-Gruppe mit den Häufigkeiten derselben Kodes der ILU-Gruppe wurden alle Kodes der OLU-Gruppe in der ILU-Gruppe angetroffen. Die 32 angetroffenen Kodes bedeuten, daß in der ILU-Gruppe diese Diagnosen als Komorbiditäten oder Diagnosewechsel im Beobachtungszeitraum vertreten waren, die in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use hätten motiviert haben können, sofern es sich nicht um scheinbaren Off-Label-Use infolge unvollständiger Kodierung handelte. 24 Kodes waren in der OLU-Gruppe häufiger als in der ILU-Gruppe, 8 Kodes in der ILU-Gruppe (Abb. 3.3.16.2.6.1). Formallogisch kann nicht davon ausgegangen werden, nur die in der OLU-Gruppe häufigeren Diagnosen kämen als Motiv für einen Off-Label-Use in Frage, denn z.B. eine Komorbidität in der ILU-Gruppe kann sehr wohl in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use initiiert haben. Ist ein Kode aber in der OLU-Gruppe häufiger vertreten, so darf dies als einen beabsichtigten Off-Label-Use stützend interpretiert werden. Die in beiden Gruppen angetroffenen Kodes zu Primärtumoren aus ICD-Kapitel C waren in der ILU-Gruppe deutlich seltener, was eine Interpretation als beabsichtigten Off-Label-Use stützen konnte (Tab. 3.3.16.2.6.2).

Tabelle 3.3.16.2.6.2: Verordnung von Epirubicin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Vergleich mit den Häufigkeiten in der ILU-Gruppe

(Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe): Die Diagnosen aus ICD-Kapitel C (10% der ILU-Gruppe, 118% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	Differenz Anteil in OLU-Gruppe minus ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an ILU total	ErsterWert von Anteil an OLU-Gruppe	ErsterWert von ICD_TITEL_2010/2011
C151	8,48%	0,12%	8,60%	Bösartige Neubildung: Thorakaler Ösophagus
C152	7,18%	0,19%	7,37%	Bösartige Neubildung: Abdominaler Ösophagus
C155	28,36%	0,88%	29,24%	Bösartige Neubildung: Ösophagus, unteres Drittel
C159	31,82%	1,10%	32,92%	Bösartige Neubildung: Ösophagus, nicht näher bezeichnet
C61	8,09%	0,26%	8,35%	Bösartige Neubildung der Prostata
C771	6,23%	1,14%	7,37%	Sekundäre und nicht näher bezeichnete bösartige Neubildung: Intrathorakale Lymphknoten
C780	5,40%	2,46%	7,86%	Sekundäre bösartige Neubildung der Lunge
C787	5,12%	3,48%	8,60%	Sekundäre bösartige Neubildung der Leber und der intrahepatischen Gallengänge
C859	7,25%	0,37%	7,62%	Non-Hodgkin-Lymphom, Typ nicht näher bezeichnet

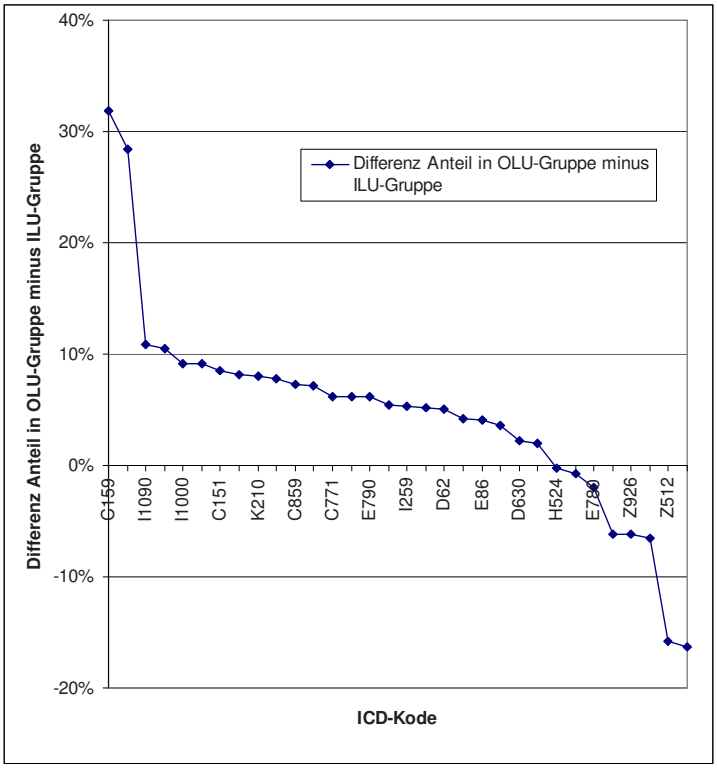


Abbildung 3.3.16.2.6.1: Verordnung von Epirubicin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) der Diagnosen

3.3.16.3 Bewertung:

Der Off-Label-Use von Epirubicin belief sich auf 1% und galt wahrscheinlich bösartigen Neubildungen von Ösophagus und Prostata sowie Non-Hodgkin-Lymphomen. Für alle diese Tumorarten wird Epirubicin in der Literatur diskutiert.

Das weibliche Geschlecht hatte einen Anteil von 94%, mit den Anteilen der zugelassenen Indikationen Brustkrebs und Ovarialkarzinom grundsätzlich vereinbar.

Das Mindestalter von 18 Jahren wurde bei 2 bis 30 Patienten (Datenschutzregelung) unterschritten.

3.3.16.3.1 OLU-Relevanz aus Perspektive seltener Krankheiten

Als seltene Krankheiten, die einen Off-Label-Use von Epirubicin motiviert haben konnten, wurden Ösophaguskrazinome und Non-Hodgkin-Lymphome identifiziert, für die Epirubicin in der Literatur diskutiert.

3.3.16.3.2 OLU-Relevanz aus quantitativer Perspektive

Der Off-Label-Use von Epirubicin belief sich auf 1%.

3.3.17 Eribulin (L01XX41)

3.3.17.1 Anwendungsgebiete (2011/2015/2016):

- HALAVEN ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs, bei denen nach mindestens einer Chemotherapie zur Behandlung einer fortgeschrittenen Brustkrebserkrankung eine weitere Progression eingetreten ist.
- Die Vortherapien sollen ein Anthrazyklin und ein Taxan entweder als adjuvante Therapie oder im Rahmen der metastasierten Situa tion enthalten haben, es sei denn, diese Behandlungen waren ungeeignet für den Patienten.
- HALAVEN wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem Liposarkom, die wegen einer fortgeschrittenen oder metastasierten Tumorerkrankung eine Vorbehandlung mit einer Anthrazyklin enthaltenden Therapie (sofern sie geeignet war) erhalten haben.

Die optimale Behandlungsdauer ist nicht festgeschrieben.

Als Mindestalter wurden 18 Jahre angenommen („Es gibt im Anwendungsgebiet Brustkrebs keinen relevanten Nutzen von HALAVEN bei Kindern und Jugendlichen.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von HALAVEN bei Kindern ab der Geburt bis zum Alter von 18 Jahren bei Weichteilsarkom ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.“).

Operationalisierung der Anwendungsgebiete:

- C50.- Bösartige Neubildung der Brustdrüse [Mamma]

Kritik der Operationalisierung

Die Operationalisierung wurde nur als gut bewertet, weil die Krankheitsstadien und Nebenbedingungen nicht gewürdigt werden konnten. Die Indikation Liposarkom wurde erst 2015 zugelassen, so daß sie im Beobachtungszeitraum 2010 und 2011 ggf. Off-Label-Use dargestellt hätte.

3.3.17.2. Ergebnisse:

3.3.17.2.1 Übersicht: Verordnungen nach Altersgruppen

Mit Eribulin wurden n=519 (OLU+ILU) bzw. n=519 (ILU+IOLU) Patienten behandelt (Tab. 3.3.17.2.1.1). Bei 99,42% der Patienten standen der Auswertung ambulant und ggf. anläßlich eines stationären Aufenthaltes im Beobachtungszeitraum kodierte Diagnosen, bei dem Rest ausschließlich anläßlich eines stationären Aufenthaltes kodierte Diagnosen zur Verfügung. Patienten mit IOLU machten 100% der OLU-Patienten aus. In erster Betrachtung gemäß Operationalisierung unter Würdigung der Datenschutzregelung lagen ILU und OLU im Bereich von ILU 94%, OLU 6%, IOLU 6% bzw. ILU 99,8%, OLU 0,2% und IOLU 0,2%.

Tabelle 3.3.17.2.1.1: Verordnung von Eribulin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU)

	CNT_D_PSID **_IOLU**	CNT_D_PSID **_ILU**	CNT_D_PSID **_OLU**	Anteil IOLU an OLU	Anteil ambulant
	30	489	30	100,00%	
total	519		519		
total	5,8%	94,2%	5,8%		
ambulant	30	486	30	100,00%	
	516		516		
	5,8%	94,2%	5,8%		99,42%

Die Altersverteilungen der drei Gruppen (ILU, OLU, IOLU) waren vergleichbar mit Gipfeln in der 7. Dekade (Tab. 3.3.17.2.1.2, Abb. 3.3.17.2.2.1), soweit die Datenschutzregelung eine Einschätzung erlaubte.

Tabelle 3.3.17.2.1.2: Verordnung von Eribulin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	CNT_D_PSID **_IOLU**	CNT_D_PSID **_ILU**	CNT_D_PSID **_OLU**
< 1			
1 < 14			
14 < 18			
18 < 30		30	
30 < 40	30	30	30
40 < 50	30	74	30
50 < 60		136	
60 < 70	30	148	30
70 < 80		103	
80 < 90		30	
90 < 100			
>= 100			
subtotal min	3	464	3
subtotal max	90	551	90
total min	467		467
total max	641		641
total min	0,6%	99,4%	0,6%
total max	14,0%	86,0%	14,0%

3.3.17.2.2 Übersicht: Verordnungen nach Geschlecht und Altersgruppen

Bei einem Anteil von 91,4% bis 99,6% (Datenschutzregelung) des weiblichen Geschlechtes („1“) beschränkte sich der Off-Label-Use bezüglich des Anwendungsgebietes auf das weibliche Geschlecht (Tab. 3.3.17.2.2.1, Abb. 3.3.17.2.2.1), soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung erlaubte.

Tabelle 3.3.17.2.2.1: Verordnung von Eribulin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht (1=w, 2=m)

AGEGROUP	SEX	CNT_D_PSID_**IOLU**	CNT_D_PSID_**ILU**	CNT_D_PSID_**OLU**	SEX	CNT_D_PSID_**IOLU**	CNT_D_PSID_**ILU**	CNT_D_PSID_**OLU**
< 1	1				2	0	0	0
1 < 14	1				2	0	0	0
14 < 18	1				2	0	0	0
18 < 30	1		30		2	0	0	0
30 < 40	1	30	30	30	2	0	0	0
40 < 50	1	30	73	30	2	0	30	0
50 < 60	1		136		2	0	0	0
60 < 70	1	30	148	30	2	0	0	0
70 < 80	1		102		2	0	30	0
80 < 90	1		30		2	0	0	0
90 < 100	1				2	0	0	0
>= 100	1				2	0	0	0
subtotal min		3	462	3		0	2	0
subtotal max		90	549	90		0	60	0
total min		465		465		2		2
total max		639		639		60		60
total min		0,6%	99,4%	0,6%		0,0%	100,0%	0,0%
total max		14,1%	85,9%	14,1%		0,0%	100,0%	0,0%
total min								467
total max								699
total min				99,6%				0,4%
total max				91,4%				8,6%

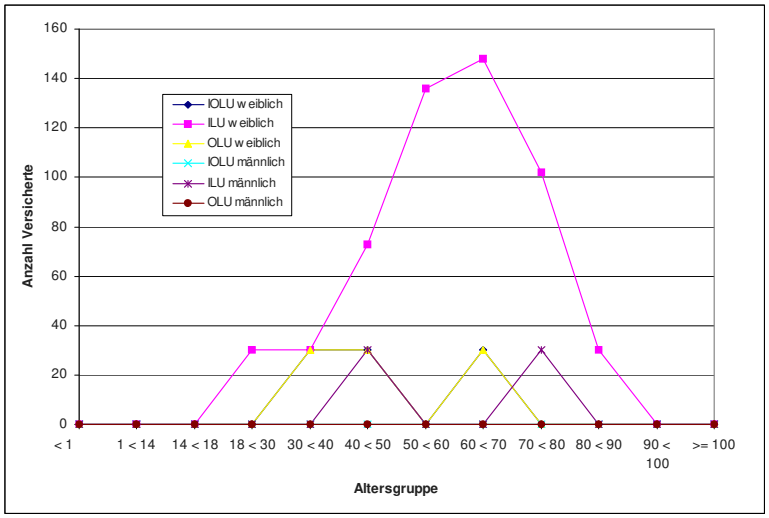


Abbildung 3.3.17.2.2.1: Verordnung von Eribulin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht

3.3.17.2.3 Analyse der Diagnosen in der In-Label-Gruppe

In der ILU-Gruppe fanden sich 1.008 Nennungen von 9 Kodes gemäß Operationalisierung, also die Größe der ILU-Gruppe etwa zweifach übersteigend (Tab. 3.3.17.2.3.1). Ursachen können nur Mehrfachkodierungen sein, also Komorbiditäten und oder infolge zwischen Ärzten und über die Quartale variierender Kodiergewohnheiten wechselnde Kodes, auch unterschiedliche Kodes zum selben Sachverhalt. Dennoch ist sicher, daß jedem Versicherten der ILU-Gruppe mindestens einmal einer dieser In-Label-Kodes zugeordnet wurde. Die Kodes galten ausschließlich bösartigen Neubildungen der Brustdrüse, wobei der unspezifische Kode C509 (Bösartige Neubildung: Brustdrüse, nicht näher bezeichnet) bei 99% mindestens einmal kodiert worden war.

Tabelle 3.3.17.2.3.1: Verordnung von Eribulin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU): Versicherte mit Nennung der Indikationen

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen	Anteil an ILU total
C500	Bösartige Neubildung: Brustwarze und Warzenhof	30	3,0%	6,13%
C501	Bösartige Neubildung: Zentraler Drüsenkörper der Brustdrüse	68	6,7%	13,91%
C502	Bösartige Neubildung: Oberer innerer Quadrant der Brustdrüse	30	3,0%	6,13%
C503	Bösartige Neubildung: Unterer innerer Quadrant der Brustdrüse	30	3,0%	6,13%
C504	Bösartige Neubildung: Oberer äußerer Quadrant der Brustdrüse	105	10,4%	21,47%
C505	Bösartige Neubildung: Unterer äußerer Quadrant der Brustdrüse	30	3,0%	6,13%
C506	Bösartige Neubildung: Recessus axillaris der Brustdrüse	41	4,1%	8,38%
C508	Bösartige Neubildung: Brustdrüse, mehrere Teilbereiche überlappend	190	18,8%	38,85%
C509	Bösartige Neubildung: Brustdrüse, nicht näher bezeichnet	484	48,0%	98,98%
			1008	
			ILU total	489

3.3.17.2.4 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen

Als Mindestalter wurden 18 Jahre angenommen. Gemäß Tabellen 3.3.17.2.2.1 und 3.3.17.2.4.1 waren, soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung zulässt, keine Patienten jünger als 18 Jahre.

Tabelle 3.3.17.2.4.1: Verordnung von Eribulin im Alter von <18 Jahren (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	ILU+OLU
0 < 18 min	0,00000%	0,00000%	0,00000%	0,000%
0 < 18 max	0,00000%	0,00000%	0,00000%	0,000%

3.3.17.2.5 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen nach Geschlecht

Als Mindestalter wurden 18 Jahre angenommen. Gemäß Tab. 3.3.17.2.2.1 und Tab. 3.3.17.2.5.1 wurde das Alter von 18 Jahren bei beiden Geschlechtern nicht unterschritten, soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung erlaubte.

Tabelle 3.3.17.2.5.1: Verordnung von Eribulin bei Kindern und Jugendlichen als Anteil aller Verordnungen gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU), differenziert nach Geschlecht (max/min gemäß Datenschutzregelung; 1=w, 2=m).

AGEGROUP	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**
0 < 18 min	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%
0 < 18 max	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%

3.3.17.2.6 Analyse der Diagnosen in der Off-Label-Gruppe

In der OLU-Gruppe waren infolge der Datenschutzregelung keine quantifizierten Diagnosen zu sichten. Unter den nicht quantifizierten Diagnosen fanden sich Ovarialkarzinome und Sarkome (Tab. 3.3.17.2.6.1). Für alle diese Neubildungen wird Eribulin in der Literatur diskutiert (auch zur Minderung des Thromboserisikos bei Polyglobulie).

Tabelle 3.3.17.2.6.1: Verordnung von Eribulin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): die unquantifizierten Diagnosen aus ICD-Kapitel C

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011
C494	Bösartige Neubildung: Bindegewebe und andere Weichteilgewebe des Abdomens
C56	Bösartige Neubildung des Ovars
C780	Sekundäre bösartige Neubildung der Lunge
C782	Sekundäre bösartige Neubildung der Pleura
C786	Sekundäre bösartige Neubildung des Retroperitoneums und des Peritoneums

Ein Vergleich der Häufigkeiten (Anteil an der Gruppe) der Nennungen aller ICD-Kodes der OLU-Gruppe mit den Häufigkeiten derselben Kodes der ILU-Gruppe war infolge der Datenschutzregelung nicht möglich.

3.3.17.3 Bewertung:

Der Off-Label-Use von Eribulin belief sich auf 0,2% bis 6% (Datenschutzregelung). Als Kandidaten, die den Off-Label-Use motiviert haben könnten, wurden Ovarialkarzinome und Sarkome identifiziert. In der Literatur werden diese Indikationen für Eribulin diskutiert.

Das weibliche Geschlecht hatte einen Anteil von 91,4% bis 99,6% (Datenschutzregelung), was mit der Geschlechtswendigkeit der zugelassenen Indikation Brustkrebs vereinbar wäre.

Das Mindestalter von 18 Jahren wurde nicht unterschritten, soweit die Datenschutzregelung eine Aussage erlaubte.

3.3.17.3.1 OLU-Relevanz aus Perspektive seltener Krankheiten

Als seltene Krankheiten, die einen Off-Label-Use von Eribulin motiviert haben konnten, wurden Ovarialkarzinome und Sarkome identifiziert; für die Eribulin in der Literatur diskutiert wird.

3.3.17.3.2 OLU-Relevanz aus quantitativer Perspektive

Der Off-Label-Use von Eribulin belief sich auf 0,2% bis 6% (Datenschutzregelung).

3.3.18 Erlotinib (L01XE03)

3.3.18.1 Anwendungsgebiete (2005/2010/2016):

Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC):

- Tarceva ist zur First-Line-Behandlung bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom (NSCLC) mit aktivierenden EGFR-Mutationen angezeigt.
- Tarceva ist auch für eine Wechsel-Erhaltungstherapie (switch maintenance treatment) bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen und unverändertem Krankheitszustand nach First-Line-Chemotherapie angezeigt.
- Tarceva ist auch zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC angezeigt, bei denen mindestens eine vorausgegangene Chemotherapie versagt hat.

Beim Verschreiben von Tarceva sollten Faktoren, die im Zusammenhang mit einer verlängerten Überlebenszeit stehen, berücksichtigt werden.

Bei Patienten mit epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-(EGFR)-IHC-negativen Tumoren konnten weder ein Überlebensvorteil noch andere klinisch relevante Wirkungen durch die Behandlung gezeigt werden.

Pankreaskarzinom:

- Tarceva in Kombination mit Gemcitabin ist zur Behandlung von Patienten mit metastasiertem Pankreaskarzinom angezeigt.

Beim Verschreiben von Tarceva sollten Faktoren, die im Zusammenhang mit einer verlängerten Überlebenszeit stehen, berücksichtigt. Bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Pankreaskarzinom konnte ein Überlebensvorteil nicht gezeigt werden.

Die optimale Behandlungsdauer ist nicht festgeschrieben.

Als Mindestalter wurden 18 Jahre angenommen („Die Sicherheit und Wirksamkeit von Erlotinib wurde bei Patienten unter 18 Jahren nicht nachgewiesen. Die Anwendung von Tarceva in der Pädiatrie wird nicht empfohlen.“).

Operationalisierung der Anwendungsgebiete:

- C34.- Bösartige Neubildung der Bronchien und der Lunge
- C25.- Bösartige Neubildung des Pankreas

Kritik der Operationalisierung

Die Operationalisierung wurde nur als befriedigend bewertet, weil der Mutationsstatus sowie die Histologie, Krankheitsstadien und Nebenbedingungen nicht gewürdigt werden konnten.

3.3.18.2. Ergebnisse:

3.3.18.2.1 Übersicht: Verordnungen nach Altersgruppen

Mit Erlotinib wurden n=7.537 (OLU+ILU) bzw. n=7.522 (ILU+IOLU) Patienten behandelt (Tab. 3.3.18.2.1.1). Bei 99,95% der Patienten standen der Auswertung ambulant und ggf. anläßlich eines stationären Aufenthaltes im Beobachtungszeitraum kodierte Diagnosen, bei dem Rest ausschließlich anläßlich eines stationären Aufenthaltes kodierte Diagnosen zur Verfügung. Patienten mit IOLU machten 87% der OLU-Patienten aus. In erster Betrachtung gemäß Operationalisierung betrug ILU 99%, OLU 1% und IOLU 1%.

Tabelle 3.3.18.2.1.1: Verordnung von Erlotinib im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU)

	CNT_D_PSID **_IOLU**	CNT_D_PSID **_ILU**	CNT_D_PSID **_OLU**	Anteil IOLU an OLU	Anteil ambulant
	97	7425	112	86,61%	
total	7522		7537		
total	1,3%	98,5%	1,5%		
ambulant	127	7390	143	88,81%	
	7517		7533		
	1,7%	98,1%	1,9%		99,95%

Die Altersverteilungen der drei Gruppen (ILU, OLU, IOLU) waren vergleichbar mit Gipfeln in der 8. Dekade (Tab. 3.3.18.2.1.2, Abb. 3.3.18.2.2.1), soweit die Datenschutzregelung eine Einschätzung erlaubte.

Tabelle 3.3.18.2.1.2: Verordnung von Erlotinib im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	CNT_D_PSID **_IOLU**	CNT_D_PSID **_ILU**	CNT_D_PSID **_OLU**
< 1			
1 < 14	30		30
14 < 18	30		30
18 < 30	30	30	30
30 < 40	30	37	30
40 < 50	30	394	30
50 < 60	30	1471	30
60 < 70	30	2445	30
70 < 80	31	2538	33
80 < 90	30	528	30
90 < 100		30	
>= 100			
subtotal min	39	7415	41
subtotal max	271	7473	273
total min	7454		7456
total max	7744		7746

total min	0,5%	99,5%	0,5%
total max	3,5%	96,5%	3,5%

3.3.18.2.2 Übersicht: Verordnungen nach Geschlecht und Altersgruppen

Bei einem Anteil von etwa 45% (Datenschutzregelung) des weiblichen Geschlechtes („1“) war die Quote des OLU bezüglich des Anwendungsgebietes bei beiden Geschlechtern vergleichbar (Tab. 3.3.18.2.2.1, Abb. 3.3.18.2.2.1), soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung erlaubte.

Tabelle 3.3.18.2.2.1: Verordnung von Erlotinib im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht (1=w, 2=m)

AGEGROUP	SEX	CNT_D_PSID_**IOLU**	CNT_D_PSID_**ILU**	CNT_D_PSID_**OLU**	SEX	CNT_D_PSID_**IOLU**	CNT_D_PSID_**ILU**	CNT_D_PSID_**OLU**
< 1	1				2	0	0	0
1 < 14	1				2	30	0	30
14 < 18	1	30		30	2	0	0	0
18 < 30	1	30	30	30	2	30	30	30
30 < 40	1	30	30	30	2	30	30	30
40 < 50	1	30	214	30	2	30	180	30
50 < 60	1	30	711	30	2	30	760	30
60 < 70	1	30	1056	30	2	30	1389	30
70 < 80	1	30	1069	30	2	30	1469	30
80 < 90	1	30	258	30	2	30	270	30
90 < 100	1		30		2	0	30	0
>= 100	1				2	0	0	0
subtotal min		8	3311	8		8	4071	8
subtotal max		240	3398	240		240	4158	240
total min		3319		3319		4079		4079
total max		3638		3638		4398		4398
total min		0,2%	99,8%	0,2%		0,2%	99,8%	0,2%
total max		6,6%	93,4%	6,6%		5,5%	94,5%	5,5%
total min								7398
total max								8036
total min				44,9%				55,1%
total max				45,3%				54,7%

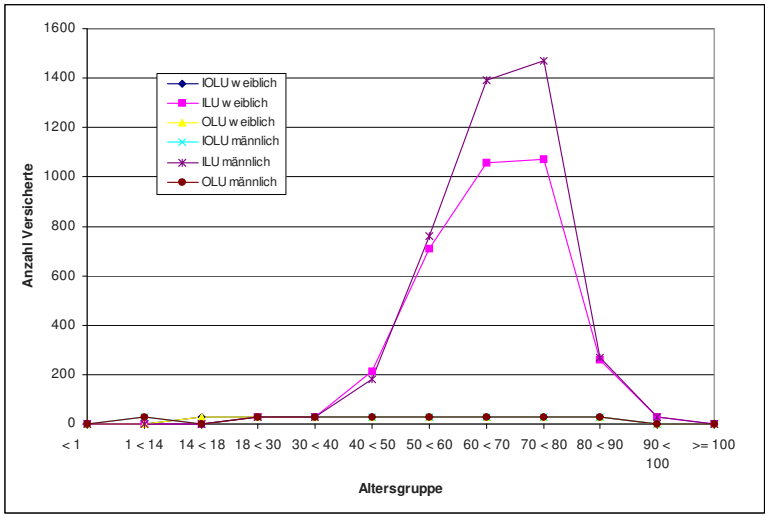


Abbildung 3.3.18.2.2.1: Verordnung von Erlotinib im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht

3.3.18.2.3 Analyse der Diagnosen in der In-Label-Gruppe

In der ILU-Gruppe fanden sich 17.657 Nennungen von 14 Kodes gemäß Operationalisierung, also die Größe der ILU-Gruppe mehr als zweifach übersteigend (Tab. 3.3.18.2.3.1). Ursachen können nur Mehrfachkodierungen sein, also Komorbiditäten und oder infolge zwischen Ärzten und über die Quartale variierender Kodiergewohnheiten wechselnde Kodes, auch unterschiedliche Kodes zum selben Sachverhalt. Dennoch ist sicher, daß jedem Versicherten der ILU-Gruppe mindestens einmal einer dieser In-Label-Kodes zugeordnet wurde. Kodes zu Bronchialkarzinomen führten deutlich.

Tabelle 3.3.18.2.3.1: Verordnung von Erlotinib im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU): Versicherte mit Nennung der Indikationen

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen	Anteil an ILU total
C250	Bösartige Neubildung: Pankreaskopf	1763	10,0%	23,74%
C251	Bösartige Neubildung: Pankreaskörper	523	3,0%	7,04%
C252	Bösartige Neubildung: Pankreasschwanz	395	2,2%	5,32%
C253	Bösartige Neubildung: Ductus pancreaticus	30	0,2%	0,40%
C254	Bösartige Neubildung: Endokriner Drüsenanteil des Pankreas	30	0,2%	0,40%
C257	Bösartige Neubildung: Sonstige Teile des Pankreas	248	1,4%	3,34%
C258	Bösartige Neubildung: Pankreas, mehrere Teilbereiche überlappend	319	1,8%	4,30%
C259	Bösartige Neubildung: Pankreas, nicht näher bezeichnet	2133	12,1%	28,73%
C340	Bösartige Neubildung: Hauptbronchus	1152	6,5%	15,52%
C341	Bösartige Neubildung: Oberlappen (-Bronchus)	2687	15,2%	36,19%

C342	Bösartige Neubildung: Mittellappen (-Bronchus)	380	2,2%	5,12%
C343	Bösartige Neubildung: Unterlappen (-Bronchus)	1474	8,3%	19,85%
C348	Bösartige Neubildung: Bronchus und Lunge, mehrere Teilbereiche überlappend	1677	9,5%	22,59%
C349	Bösartige Neubildung: Bronchus oder Lunge, nicht näher bezeichnet	4846	27,4%	65,27%
			17657	
			ILU total	7425

3.3.18.2.4 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen

Als Mindestalter wurden 18 Jahre angenommen. Gemäß Tabellen 3.3.18.2.2.1 und 3.3.18.2.4.1 waren, soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung zulässt, 0,3%o bis 7,8%o der Patienten jünger als 18 Jahre entsprechend 2 bis 60 Patienten.

Tabelle 3.3.18.2.4.1: Verordnung von Erlotinib im Alter von <18 Jahren (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	ILU+OLU
< 1 min	0,00000%	0,00000%	0,00000%	0,000%
1 < 14 min	0,01342%	0,00000%	0,01341%	0,013%
14 < 18 min	0,01342%	0,00000%	0,01341%	0,013%
< 1 max	0,00000%	0,00000%	0,00000%	0,000%
1 < 14 max	0,38740%	0,00000%	0,38730%	0,387%
14 < 18 max	0,38740%	0,00000%	0,38730%	0,387%
AGEGROUP	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	ILU+OLU
0 < 18 min	0,02683%	0,00000%	0,02682%	0,027%
0 < 18 max	0,77479%	0,00000%	0,77459%	0,775%

3.3.18.2.5 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen nach Geschlecht

Als Mindestalter wurden 18 Jahre angenommen. Gemäß Tab. 3.3.18.2.2.1 und Tab. 3.3.18.2.5.1 wurde das Alter von 18 Jahren bei beiden Geschlechtern in vergleichbarem Umfang unterschritten, soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung erlaubte.

Tabelle 3.3.18.2.5.1: Verordnung von Erlotinib bei Kindern und Jugendlichen als Anteil aller Verordnungen gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU), differenziert nach Geschlecht (max/min gemäß Datenschutzregelung; 1=w, 2=m).

AGEGROUP	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**
0 < 18 min	1	0,030%	0,000%	0,030%	2	0,025%	0,000%	0,025%
0 < 18 max	1	0,825%	0,000%	0,825%	2	0,682%	0,000%	0,682%

3.3.18.2.6 Analyse der Diagnosen in der Off-Label-Gruppe

In der OLU-Gruppe waren infolge der Datenschutzregelung keine quantifizierten Diagnosen zu sichten, weshalb auf die nicht-quantifizierten Daten zurückgegriffen werden musste (Tab.

3.3.18.2.6.1). Ösophaguskarzinome, Leberzellkarzinome, Gallengangskarzinome, Sarkome und Non-Hodgkin-Lymphome werden in der Literatur für Erlotinib diskutiert.

Tabelle 3.3.18.2.6.1: Verordnung von Erlotinib außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): die nicht quantifizierten Diagnosen aus ICD-Kapitel C

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011
C088	Bösartige Neubildung: Große Speicheldrüsen, mehrere Teilbereiche überlappend
C152	Bösartige Neubildung: Abdominaler Ösophagus
C220	Leberzellkarzinom
C221	Intrahepatisches Gallengangskarzinom
C223	Angiosarkom der Leber
C229	Bösartige Neubildung: Leber, nicht näher bezeichnet
C240	Bösartige Neubildung: Extrahepatischer Gallengang
C448	Sonstige bösartige Neubildungen: Haut, mehrere Teilbereiche überlappend
C490	Bösartige Neubildung: Bindegewebe und andere Weichteilgewebe des Kopfes, des Gesichtes und des Halses
C512	Bösartige Neubildung der Vulva: Klitoris
C542	Bösartige Neubildung: Myometrium
C577	Bösartige Neubildung: Sonstige näher bezeichnete weibliche Genitalorgane
C632	Bösartige Neubildung: Skrotum
C775	Sekundäre und nicht näher bezeichnete bösartige Neubildung: Intrapelvine Lymphknoten
C780	Sekundäre bösartige Neubildung der Lunge
C786	Sekundäre bösartige Neubildung des Retroperitoneums und des Peritoneums
C787	Sekundäre bösartige Neubildung der Leber und der intrahepatischen Gallengänge
C795	Sekundäre bösartige Neubildung des Knochens und des Knochenmarkes
C800	Bösartige Neubildung, primäre Lokalisation unbekannt, so bezeichnet
C809	Bösartige Neubildung, nicht näher bezeichnet
C859	Non-Hodgkin-Lymphom, Typ nicht näher bezeichnet
C9030	Solitäres Plasmozytom: Ohne Angabe einer kompletten Remission
C9100	Akute lymphoblastische Leukämie: Ohne Angabe einer kompletten Remission

Ein Vergleich der Häufigkeiten (Anteil an der Gruppe) der Nennungen aller ICD-Kodes der OLU-Gruppe mit den Häufigkeiten derselben Kodes der ILU-Gruppe konnte infolge der Datenschutzregelung nicht erfolgen.

3.3.18.3 Bewertung:

Der Off-Label-Use von Erlotinib belief sich auf 1,5%. Als Kandidaten, die den Off-Label-Use motiviert haben könnten, wurden Ösophaguskarzinome, Leberzellkarzinome, Gallengangskarzinome, Sarkome und Non-Hodgkin-Lymphome identifiziert, für die Erlotinib in der Literatur diskutiert wird. Wie vollständig der Off-Label-Use aufgeklärt wurde, musste wegen der Datenschutzregelung offen bleiben.

Das weibliche Geschlecht hatte einen Anteil von etwa 45% (Datenschutzregelung), was sich angesichts der Heterogenität der Anwendungen nicht ohne unvertretbaren Aufwand interpretieren ließ.

Das Mindestalter von 18 Jahren wurde bei 2 bis 60 Patienten unterschritten, soweit die Datenschutzregelung eine Aussage erlaubte.

3.3.18.3.1 OLU-Relevanz aus Perspektive seltener Krankheiten

Als seltene Krankheiten, die einen Off-Label-Use von Erlotinib motiviert haben konnten, wurden mutmaßlich Ösophaguskarzinome, Leberzellkarzinome, Gallengangskarzinome, Sarkome und Non-Hodgkin-Lymphome identifiziert; für die Erlotinib in der Literatur diskutiert wird.

3.3.18.3.2 OLU-Relevanz aus quantitativer Perspektive

Der Off-Label-Use von Erlotinib belief sich auf bis zu 1,5%.

3.3.19 Etoposid (L01CB01)

3.3.19.1 Anwendungsgebiete (2003/2013/2015):

Kombinationstherapie folgender Malignome (bösartige Geschwülste):

- kleinzelliges Bronchialkarzinom
- palliative Therapie des fortgeschrittenen, nichtkleinzelligen Bronchialkarzinoms bei Patienten in gutem Allgemeinzustand (Karnofsky-Index > 80 %)
- Reinduktionstherapie bei Morbus Hodgkin nach Versagen (nicht vollständiges Ansprechen auf die Therapie bzw. Wiederauftreten der Erkrankung) von Standardtherapien
- Non-Hodgkin-Lymphome von intermediärem und hohem Malignitätsgrad
- Remissionsinduktion bei akuter myeloischer Leukämie im Kindesalter
- Reinduktionstherapie nach Versagen (nicht vollständiges Ansprechen bzw. Wiederauftreten der Erkrankung) von Standardtherapien bei akuter myeloischer Leukämie im Erwachsenenalter
- Hodentumoren
- Chorionkarzinom der Frau mit mittlerem und hohem Risiko nach Prognoseschema der WHO

In der Monotherapie ist Etoposid zur

- palliativen systemischen Behandlung fortgeschrittener *Ovarialkarzinome* nach Versagen von platinhaltigen Standardtherapien angezeigt.

Die optimale Behandlungsdauer ist nicht exakt festgeschrieben („Die Dauer der Therapie bestimmt der behandelnde Arzt unter Berücksichtigung des Krankheitsbildes, des angewendeten Therapieprotokolls und der individuellen Therapiesituation“).

Als Mindestalter wurden 4 Jahre angenommen („Kinder und Erwachsene erhalten Etoposid in Dosierungen im Bereich ...“), weil das 2. und 3. Lebensjahr konventionell als Kleinkindkeit von der Kindheit abgegrenzt werden.

Operationalisierung der Anwendungsgebiete:

- C34.- Bösartige Neubildung der Bronchien und der Lunge
- C58 Bösartige Neubildung der Plazenta
- C56 Bösartige Neubildung des Ovars
- C62.- Bösartige Neubildung des Hodens
- C62.9 Hoden, nicht näher bezeichnet
- C81.- Hodgkin-Lymphom [Lymphogranulomatose]
- C82.- Follikuläres Lymphom
- C83.- Nicht follikuläres Lymphom
- C84.- Reifzellige T/NK-Zell-Lymphome
- C85.- Sonstige und nicht näher bezeichnete Typen des Non-Hodgkin-Lymphoms
- C86.- Weitere spezifizierte T/NK-Zell-Lymphome
- C92.0- Akute myeloblastische Leukämie [AML]

Kritik der Operationalisierung

Die Operationalisierung wurde nur als ausreichend bewertet, weil die ICD-10 keine histologische Typisierung zu kodieren erlaubt und keine direkte Kodierung des Tumorstadiums vorsieht und weil Nebenbedingungen nicht gewürdigt werden konnten.

3.3.19.2. Ergebnisse:

3.3.19.2.1 Übersicht: Verordnungen nach Altersgruppen

Mit Etoposid wurden n=7.415 (OLU ILU) bzw. n=7.271 (ILU IOLU) Patienten behandelt (Tab. 3.3.19.2.1.1). Bei 99,96% der Patienten standen der Auswertung ambulant und ggf. anläßlich eines stationären Aufenthaltes im Beobachtungszeitraum kodierte Diagnosen, bei dem Rest ausschließlich anläßlich eines stationären Aufenthaltes kodierte Diagnosen zur Verfügung. Patienten mit IOLU machten etwa 88% der OLU-Patienten aus, weshalb auf gesonderte Sichtung der Diagnosen in der IOLU-Gruppe verzichtet wurde. In erster Betrachtung gemäß Operationalisierung betrug ILU 84%, OLU 16% und IOLU 14%.

Tabelle 3.3.19.2.1.1: Verordnung von Etoposid im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU)

	CNT_D_PSID **_IOLU**	CNT_D_PSID **_ILU**	CNT_D_PSID **_OLU**	Anteil IOLU an OLU	Anteil ambulant
	1022	6249	1166	87,65%	
total	7271		7415		
total	14,1%	84,3%	15,7%		
ambulant	1071	6190	1222	87,64%	
	7261		7412		
	14,8%	83,5%	16,5%		99,96%

Die drei Gruppen (ILU, OLU, IOLU) wiesen – soweit die Datenschutzregelung dies ermessen lässt – ähnliche Altersverteilungen mit Gipfeln in der 3. und 7. Dekade auf (Tab. 3.3.19.2.1.2, Abb. 3.3.19.2.2.1).

Tabelle 3.3.19.2.1.2: Verordnung von Etoposid im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	CNT_D_PSID **_IOLU**	CNT_D_PSID **_ILU**	CNT_D_PSID **_OLU**
< 1	30	30	30
1 < 14	75	30	90
14 < 18	43	30	54
18 < 30	47	541	54
30 < 40	36	410	43
40 < 50	71	627	96
50 < 60	177	1373	197
60 < 70	277	1703	297
70 < 80	244	1363	275

80 < 90	50	192	58
90 < 100	30	30	30
>= 100			
subtotal min	1022	6213	1166
subtotal max	1080	6329	1224
total min	7235		7379
total max	7409		7553
total min	14,1%	84,2%	15,8%
total max	14,6%	83,8%	16,2%

3.3.19.2.2 Übersicht: Verordnungen nach Geschlecht und Altersgruppen

Bei einem Anteil von etwa 40% des weiblichen Geschlechtes („1“) lag die Quote des OLU bei beiden Geschlechtern in vergleichbarer Höhe (Tab. 3.3.19.2.2.1, Abb. 3.3.19.2.2.1), soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung erlaubte.

Tabelle 3.3.19.2.2.1: Verordnung von Etoposid im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht (1=w, 2=m)

AGEGROUP	SEX	CNT_D_PSID_**IOLU**	CNT_D_PSID_**ILU**	CNT_D_PSID_**OLU**	SEX	CNT_D_PSID_**IOLU**	CNT_D_PSID_**ILU**	CNT_D_PSID_**OLU**
< 1	1	30	30	30	2	0	0	0
1 < 14	1	30	30	38	2	45	30	52
14 < 18	1	30	30	30	2	30	30	30
18 < 30	1	30	231	30	2	30	310	30
30 < 40	1	30	128	30	2	30	282	30
40 < 50	1	34	219	51	2	37	408	45
50 < 60	1	76	591	85	2	101	782	112
60 < 70	1	110	690	119	2	167	1013	178
70 < 80	1	90	473	102	2	154	890	173
80 < 90	1	30	57	30	2	37	135	42
90 < 100	1	30	30	30	2	0	30	0
>= 100	1				2	0	0	0
subtotal min		317	2393	401		544	3823	605
subtotal max		520	2509	575		631	3910	692
total min		2710		2794		4367		4428
total max		3029		3084		4541		4602
total min		11,7%	85,6%	14,4%		12,5%	86,3%	13,7%
total max		17,2%	81,4%	18,6%		13,9%	85,0%	15,0%
total min								7222
total max								7686
total min				38,7%				61,3%
total max				40,1%				59,9%

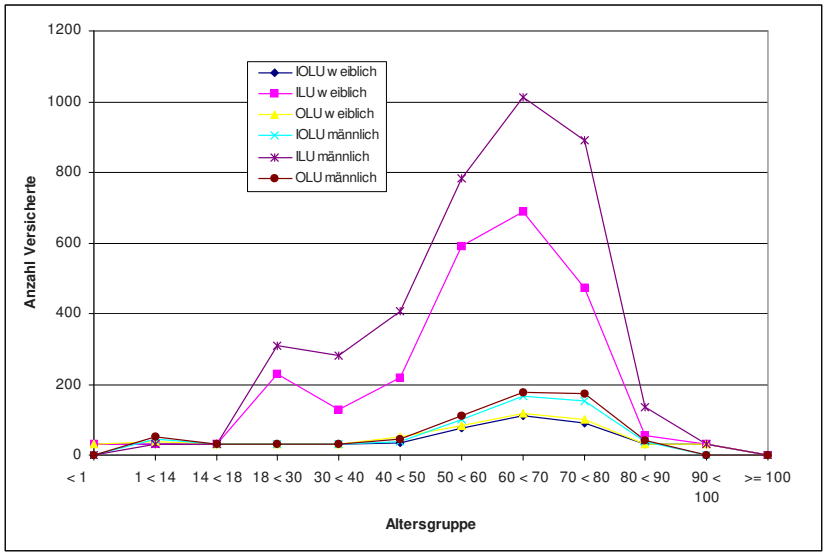


Abbildung 3.3.19.2.2.1: Verordnung von Etoposid im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht

3.3.19.2.3 Analyse der Diagnosen in der In-Label-Gruppe

In der ILU-Gruppe fanden sich 16.044 Nennungen von 60 Kodes gemäß Operationalisierung, also mehr als dem Doppelten der Größe der ILU-Gruppe entsprechend (Tab. 3.3.19.2.3.1). Ursachen können nur Mehrfachkodierungen sein, also Komorbiditäten und oder infolge zwischen Ärzten und über die Quartale variierender Kodiergewohnheiten wechselnde Kodes, auch unterschiedliche Kodes zum selben Sachverhalt. Dennoch ist sicher, daß jedem Versicherten der ILU-Gruppe mindestens einmal einer dieser In-Label-Kodes zugeordnet wurde.

Tabelle 3.3.19.2.3.1: Verordnung von Etoposid im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU): Versicherte mit Nennung der Indikationen

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen	Anteil an ILU total
C340	Bösartige Neubildung: Hauptbronchus	1282	8,0%	20,52%
C341	Bösartige Neubildung: Oberlappen (-Bronchus)	1969	12,3%	31,51%
C342	Bösartige Neubildung: Mittellappen (-Bronchus)	334	2,1%	5,34%
C343	Bösartige Neubildung: Unterlappen (-Bronchus)	860	5,4%	13,76%
C348	Bösartige Neubildung: Bronchus und Lunge, mehrere Teilbereiche überlappend	1350	8,4%	21,60%
C349	Bösartige Neubildung: Bronchus oder Lunge, nicht näher bezeichnet	4104	25,6%	65,67%
C56	Bösartige Neubildung des Ovars	212	1,3%	3,39%
C58	Bösartige Neubildung der Plazenta	30	0,2%	0,48%
C620	Bösartige Neubildung: Dystoper Hoden	51	0,3%	0,82%
C621	Bösartige Neubildung: Deszendierter Hoden	277	1,7%	4,43%
C629	Bösartige Neubildung: Hoden, nicht näher bezeichnet	410	2,6%	6,56%

C810	Hodgkin-Krankheit [Lymphogranulomatose]: Lymphozytenreiche Form	127	0,8%	2,03%
C811	Hodgkin-Krankheit [Lymphogranulomatose]: Nodulär-sklerosierende Form	531	3,3%	8,50%
C812	Hodgkin-Krankheit [Lymphogranulomatose]: Gemischtzellige Form	226	1,4%	3,62%
C813	Hodgkin-Krankheit [Lymphogranulomatose]: Lymphozytenarme Form	32	0,2%	0,51%
C814	Lymphozytenreiches klassisches Hodgkin-Lymphom	30	0,2%	0,48%
C817	Sonstige Typen der Hodgkin-Krankheit	221	1,4%	3,54%
C819	Hodgkin-Krankheit, nicht näher bezeichnet	1069	6,7%	17,11%
C820	Non-Hodgkin-Lymphom: Kleinzellig, gekerbt, follikulär	30	0,2%	0,48%
C821	Non-Hodgkin-Lymphom: Gemischt klein- und großzellig, gekerbt, follikulär	30	0,2%	0,48%
C822	Non-Hodgkin-Lymphom: Großzellig, follikulär	35	0,2%	0,56%
C823	Follikuläres Lymphom Grad IIIa	30	0,2%	0,48%
C824	Follikuläres Lymphom Grad IIIb	30	0,2%	0,48%
C825	Diffuses Follikelzentrumslymphom	30	0,2%	0,48%
C827	Sonstige Typen des follikulären Non-Hodgkin-Lymphoms	33	0,2%	0,53%
C829	Follikuläres Non-Hodgkin-Lymphom, nicht näher bezeichnet	69	0,4%	1,10%
C830	Non-Hodgkin-Lymphom: Kleinzellig (diffus)	47	0,3%	0,75%
C831	Non-Hodgkin-Lymphom: Kleinzellig, gekerbt (diffus)	30	0,2%	0,48%
C832	Non-Hodgkin-Lymphom: Gemischt klein- und großzellig (diffus)	30	0,2%	0,48%
C833	Non-Hodgkin-Lymphom: Großzellig (diffus)	198	1,2%	3,17%
C834	Non-Hodgkin-Lymphom: Immunoblastisch (diffus)	30	0,2%	0,48%
C835	Non-Hodgkin-Lymphom: Lymphoblastisch (diffus)	39	0,2%	0,62%
C836	Non-Hodgkin-Lymphom: Undifferenziert (diffus)	30	0,2%	0,48%
C837	Burkitt-Tumor	30	0,2%	0,48%
C838	Sonstige Typen des diffusen Non-Hodgkin-Lymphoms	41	0,3%	0,66%
C839	Diffuses Non-Hodgkin-Lymphom, nicht näher bezeichnet	88	0,5%	1,41%
C840	Mycosis fungoides	30	0,2%	0,48%
C842	T-Zonen-Lymphom	30	0,2%	0,48%
C843	Lymphoepitheloides Lymphom	30	0,2%	0,48%

C844	T-Zell-Lymphom, peripher	64	0,4%	1,02%
C845	Sonstige und nicht näher bezeichnete T-Zell-Lymphome	48	0,3%	0,77%
C846	Anaplastisches großzelliges Lymphom, ALK-positiv	30	0,2%	0,48%
C847	Anaplastisches großzelliges Lymphom, ALK-negativ	30	0,2%	0,48%
C848	Kutanes T-Zell-Lymphom, nicht näher bezeichnet	30	0,2%	0,48%
C849	Reifzelliges T/NK-Zell-Lymphom, nicht näher bezeichnet	30	0,2%	0,48%
C850	Lymphosarkom	30	0,2%	0,48%
C851	B-Zell-Lymphom, nicht näher bezeichnet	165	1,0%	2,64%
C852	Mediastinales (thymisches) großzelliges B-Zell-Lymphom	30	0,2%	0,48%
C857	Sonstige näher bezeichnete Typen des Non-Hodgkin-Lymphoms	163	1,0%	2,61%
C859	Non-Hodgkin-Lymphom, Typ nicht näher bezeichnet	1069	6,7%	17,11%
C860	Extranodales NK/T-Zell-Lymphom, nasaler Typ	30	0,2%	0,48%
C861	Hepatosplenisches T-Zell-Lymphom	30	0,2%	0,48%
C862	T-Zell-Lymphom vom Enteropathie-Typ	30	0,2%	0,48%
C863	Subkutanes pannikulitisches T-Zell-Lymphom	30	0,2%	0,48%
C864	Blastisches NK-Zell-Lymphom	30	0,2%	0,48%
C865	Angioimmunoblastisches T-Zell-Lymphom	30	0,2%	0,48%
C866	Primäre kutane CD30-positive T-Zell-Proliferationen	30	0,2%	0,48%
C920	Akute myeloische Leukämie	30	0,2%	0,48%
C9200	Akute myeloische Leukämie: Ohne Angabe einer kompletten Remission	30	0,2%	0,48%
C9201	Akute myeloische Leukämie: In kompletter Remission	30	0,2%	0,48%
			16044	
			ILU total	6249

3.3.19.2.4 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen

Als Mindestalter wurden 4 Jahre angenommen. Diese Altersgrenze konnte nicht gewürdigt werden, weil aus Effizienzgründen standardisierte Datenbankabfragen verwendet wurden. Gemäß Tabellen 3.3.19.2.2.1 und 3.3.19.2.4.1 waren, soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung zulässt, 1,3% bis 2,4% (Datenschutzregelung) jünger als 14 Jahre.

Tabelle 3.3.19.2.4.1: Verordnung von Etoposid im Alter von <18 Jahren (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	ILU+OLU
< 1 min	0,01382%	0,01355%	0,01355%	0,027%
1 < 14 min	1,03663%	0,01355%	1,21968%	1,233%
14 < 18 min	0,59433%	0,01355%	0,73181%	0,745%
< 1 max	0,40491%	0,39719%	0,39719%	0,794%
1 < 14 max	1,01228%	0,39719%	1,19158%	1,589%
14 < 18 max	0,58038%	0,39719%	0,71495%	1,112%
AGEGROUP	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	ILU+OLU
0 < 18 min	1,64478%	0,04066%	1,96504%	2,006%
0 < 18 max	1,99757%	1,19158%	2,30372%	3,495%

3.3.19.2.5 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen nach Geschlecht

Als Mindestalter wurden 4 Jahre angenommen. Diese Altersgrenze konnte nicht gewürdigt werden, weil aus Effizienzgründen standardisierte Datenbankabfragen verwendet wurden. Gemäß Tab. 3.3.19.2.2.1 und Tab. 3.3.19.2.5.1 galt hier der Off-Label-Use bezüglich der Anwendungsgebiete beiden Geschlechtern in vergleichbarem Umfang, soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung erlaubte.

Tabelle 3.3.19.2.5.1: Verordnung von Etoposid bei Kindern und Jugendlichen als Anteil aller Verordnungen gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU), differenziert nach Geschlecht (max/min gemäß Datenschutzregelung; 1=w, 2=m).

AGEGROUP	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**
< 1 min	1	0,037%	0,036%	0,036%	2	0,000%	0,000%	0,000%
1 < 14 min	1	0,037%	0,036%	1,360%	2	1,030%	0,023%	1,174%
14 < 18 min	1	0,037%	0,036%	0,036%	2	0,023%	0,023%	0,023%
< 1 max	1	0,990%	0,973%	0,973%	2	0,000%	0,000%	0,000%
1 < 14 max	1	0,990%	0,973%	1,232%	2	0,991%	0,652%	1,130%
14 < 18 max	1	0,990%	0,973%	0,973%	2	0,661%	0,652%	0,652%
AGEGROUP	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**
0 < 18 min	1	0,111%	0,107%	1,432%	2	1,053%	0,045%	1,197%
0 < 18 max	1	2,971%	2,918%	3,178%	2	1,652%	1,304%	1,782%

Analysen der zugrunde liegenden Indikationen waren in diesen Altersgruppen unmöglich, weil infolge der geringen Zahl Patienten in Verbindung mit der Datenschutzregelung keine Daten zur Verfügung standen.

3.3.19.2.6 Analyse der Diagnosen in der Off-Label-Gruppe

In der OLU-Gruppe waren 153 Diagnosen mit 13.569 Nennungen zu sichten. An Rang 3 fanden sich Lebermetastasen, an Rang 6 Bösartige Neubildungen nicht näher bezeichneter endokriner Drüse. Deshalb wurden die Kodes aus ICD-Kapitel C gezielt gesichtet (Tab. 3.3.19.2.6.1). Dabei fanden sich im Wesentlichen disjunkte Kodes zu Primärtumoren an zahlreichen Lokalisationen sowie unbekannter Primärlokalisation („Cancer of Unknown Primary“, CUP), die 100% (112%) des Off-Label-Use erklären konnten. Dabei sind die aus der Datenschutzregelung resultierenden Unschärfen in der Quantifizierung zu berücksichtigen. Daß zahlreiche dieser Kodes unspezifisch

(„nicht näher bezeichnet“) waren, konnte dem allgemeinen Trend zu unspezifischem Kodieren in Verbindung mit der Datenschutzregelung zuzuschreiben sein, wonach selten genannte Kodes nicht mit Quantifizierung zugänglich gemacht wurden, wenn der Datenschutz hätte gefährdet sein können.

Tabelle 3.3.19.2.6.1: Verordnung von Etoposid außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): ausgewählte Diagnosen aus ICD-Kapitel C (238% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
C159	Bösartige Neubildung: Ösophagus, nicht näher bezeichnet	38	1,3%	3,3%
C160	Bösartige Neubildung: Kardia	34	1,2%	2,9%
C162	Bösartige Neubildung: Corpus ventriculi	34	1,2%	2,9%
C169	Bösartige Neubildung: Magen, nicht näher bezeichnet	114	4,0%	9,8%
C189	Bösartige Neubildung: Kolon, nicht näher bezeichnet	72	2,5%	6,2%
C20	Bösartige Neubildung des Rektums	32	1,1%	2,7%
C250	Bösartige Neubildung: Pankreaskopf	37	1,3%	3,2%
C259	Bösartige Neubildung: Pankreas, nicht näher bezeichnet	85	3,0%	7,3%
C449	Bösartige Neubildung der Haut, nicht näher bezeichnet	40	1,4%	3,4%
C499	Bösartige Neubildung: Bindegewebe und andere Weichteilgewebe, nicht näher bezeichnet	88	3,1%	7,5%
C509	Bösartige Neubildung: Brustdrüse, nicht näher bezeichnet	71	2,5%	6,1%
C539	Bösartige Neubildung: Cervix uteri, nicht näher bezeichnet	31	1,1%	2,7%
C61	Bösartige Neubildung der Prostata	121	4,3%	10,4%
C679	Bösartige Neubildung: Harnblase, nicht näher bezeichnet	41	1,4%	3,5%
C719	Bösartige Neubildung: Gehirn, nicht näher bezeichnet	34	1,2%	2,9%
C759	Bösartige Neubildung: Endokrine Drüse, nicht näher bezeichnet	269	9,5%	23,1%
C771	Sekundäre und nicht näher bezeichnete bösartige Neubildung: Intrathorakale Lymphknoten	37	1,3%	3,2%
C772	Sekundäre und nicht näher bezeichnete bösartige Neubildung: Intraabdominale Lymphknoten	171	6,0%	14,7%
C778	Sekundäre und nicht näher bezeichnete bösartige Neubildung: Lymphknoten mehrerer Regionen	32	1,1%	2,7%

C779	Sekundäre und nicht näher bezeichnete bösartige Neubildung: Lymphknoten, nicht näher bezeichnet	102	3,6%	8,7%
C780	Sekundäre bösartige Neubildung der Lunge	187	6,6%	16,0%
C786	Sekundäre bösartige Neubildung des Retroperitoneums und des Peritoneums	115	4,1%	9,9%
C787	Sekundäre bösartige Neubildung der Leber und der intrahepatischen Gallengänge	404	14,3%	34,6%
C795	Sekundäre bösartige Neubildung des Knochens und des Knochenmarkes	218	7,7%	18,7%
C7988	Sekundäre bösartige Neubildung sonstiger näher bezeichneter Lokalisationen	45	1,6%	3,9%
C799	Sekundäre bösartige Neubildung nicht näher bezeichneter Lokalisation	88	3,1%	7,5%
C800	Bösartige Neubildung, primäre Lokalisation unbekannt, so bezeichnet	139	4,9%	11,9%
C809	Bösartige Neubildung, nicht näher bezeichnet	124	4,4%	10,6%
C9000	Plasmozytom [Multiples Myelom]: Ohne Angabe einer kompletten Remission	30	1,1%	2,6%
			2833	1166

Bei den gefundenen sekundären Neubildungen (120% der OLU-Gruppe) wäre zwar möglich, daß sie einen Off-Label-Use motivieren hätten können, aber eine abschließende Interpretation ist unmöglich, weil anhand der Daten ihre Assoziation mit den gefunden Primärtumoren nicht geprüft werden konnte (auch wenn dies grundsätzlich möglich wäre).

Beim Vergleich der Häufigkeiten (Anteil an der Gruppe) der Nennungen aller ICD-Kodes der OLU-Gruppe mit den Häufigkeiten derselben Kodes der ILU-Gruppe wurden 11 Kodes der OLU-Gruppe in der ILU-Gruppe nicht angetroffen, von denen 10 den o.g. Primärtumoren galten. Die 142 angetroffenen Kodes bedeuten, daß in der ILU-Gruppe diese Diagnosen als Komorbiditäten oder Diagnosewechsel im Beobachtungszeitraum vertreten waren, die in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use hätten motiviert haben können, sofern es sich nicht um scheinbaren Off-Label-Use infolge unvollständiger Kodierung handelte. 96 Kodes (einschließlich der in der ILU-Gruppe nicht angetroffenen Kodes) waren in der OLU-Gruppe häufiger als in der ILU-Gruppe, 57 Kodes in der ILU-Gruppe (Abb. 3.3.19.2.6.1). Formallogisch kann nicht davon ausgegangen werden, nur die in der OLU-Gruppe häufigeren Diagnosen kämen als Motiv für einen Off-Label-Use in Frage, denn z.B. eine Komorbidität in der ILU-Gruppe kann sehr wohl in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use initiiert haben. Ist ein Kode aber in der OLU-Gruppe häufiger vertreten, so darf dies als einen beabsichtigten Off-Label-Use stützend interpretiert werden. Die in beiden Gruppen angetroffenen Kodes zu Primärtumoren aus ICD-Kapitel C waren in der ILU-Gruppe seltener oder fehlten, was eine Interpretation als beabsichtigten Off-Label-Use stützen konnte (Tab. 3.3.19.2.6.2).

Tabelle 3.3.19.2.6.2: Verordnung von Etoposid außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Vergleich mit den Häufigkeiten in der ILU-Gruppe (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) der Diagnosen im ICD-Kapitel C

ICD_CODE	Differenz Anteil in OLU-Gruppe minus ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an ILU total	ErsterWert von Anteil an OLU-Gruppe	ErsterWert von ICD_TITEL_2010/2011
C159	3,26%	0,00%	3,26%	Bösartige Neubildung: ■sophagus, nicht näher bezeichnet
C160	2,92%	0,00%	2,92%	Bösartige Neubildung: Kardia
C162	2,92%	0,00%	2,92%	Bösartige Neubildung: Corpus ventriculi
C169	9,78%	0,00%	9,78%	Bösartige Neubildung: Magen, nicht näher bezeichnet
C189	5,28%	0,90%	6,17%	Bösartige Neubildung: Kolon, nicht näher bezeichnet
C20	2,22%	0,53%	2,74%	Bösartige Neubildung des Rektums
C250	3,17%	0,00%	3,17%	Bösartige Neubildung: Pankreaskopf
C259	7,29%	0,00%	7,29%	Bösartige Neubildung: Pankreas, nicht näher bezeichnet
C449	1,59%	1,84%	3,43%	Bösartige Neubildung der Haut, nicht näher bezeichnet
C499	7,55%	0,00%	7,55%	Bösartige Neubildung: Bindegewebe und andere Weichteilgewebe, nicht näher bezeichnet
C509	3,29%	2,80%	6,09%	Bösartige Neubildung: Brustdr□se, nicht näher bezeichnet
C539	2,66%	0,00%	2,66%	Bösartige Neubildung: Cervix uteri, nicht näher bezeichnet
C61	7,78%	2,59%	10,38%	Bösartige Neubildung der Prostata
C679	2,49%	1,02%	3,52%	Bösartige Neubildung: Harnblase, nicht näher bezeichnet
C719	2,44%	0,48%	2,92%	Bösartige Neubildung: Gehirn, nicht näher bezeichnet
C759	19,92%	3,15%	23,07%	Bösartige Neubildung: Endokrine Drüse, nicht näher bezeichnet
C771	-22,17%	25,35%	3,17%	Sekundäre und nicht näher bezeichnete bösartige Neubildung: Intrathorakale Lymphknoten
C772	9,66%	5,01%	14,67%	Sekundäre und nicht näher bezeichnete bösartige Neubildung: Intraabdominale Lymphknoten
C778	-1,45%	4,19%	2,74%	Sekundäre und nicht näher bezeichnete bösartige Neubildung: Lymphknoten mehrerer Regionen
C779	-1,00%	9,75%	8,75%	Sekundäre und nicht näher bezeichnete bösartige Neubildung: Lymphknoten, nicht näher bezeichnet
C780	2,63%	13,41%	16,04%	Sekundäre bösartige Neubildung der Lunge
C786	6,90%	2,96%	9,86%	Sekundäre bösartige Neubildung des Retroperitoneums und des Peritoneums

C787	14,58%	20,07%	34,65%	Sekundäre bösartige Neubildung der Leber und der intrahepatischen Gallengänge
C795	2,95%	15,75%	18,70%	Sekundäre bösartige Neubildung des Knochens und des Knochenmarkes
C7988	0,88%	2,98%	3,86%	Sekundäre bösartige Neubildung sonstiger näher bezeichneter Lokalisationen
C799	1,48%	6,06%	7,55%	Sekundäre bösartige Neubildung nicht näher bezeichneter Lokalisation
C800	6,93%	4,99%	11,92%	Bösartige Neubildung, primäre Lokalisation unbekannt, so bezeichnet
C809	4,86%	5,78%	10,63%	Bösartige Neubildung, nicht näher bezeichnet
C9000	2,57%	0,00%	2,57%	Plasmozytom [Multiples Myelom]: Ohne Angabe einer kompletten Remission

Die Diagnosen mit den größten Unterschieden der Häufigkeiten waren zur Frage des Off-Label-Use wenig informativ (Tab. 3.3.19.2.6.3).

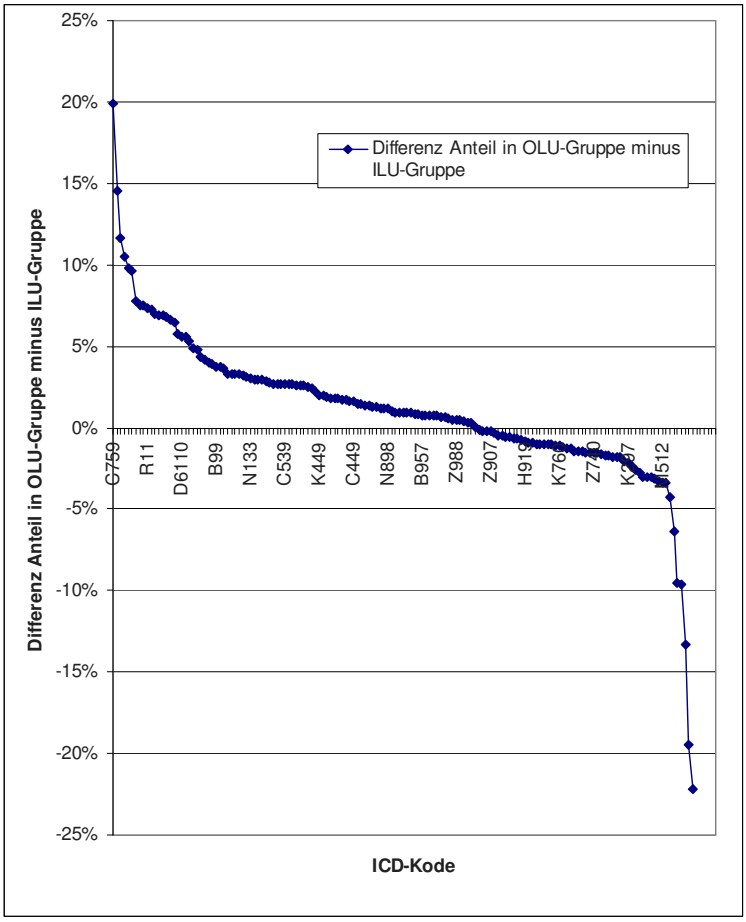


Abbildung 3.3.19.2.6.1: Verordnung von Etoposid außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) der Diagnosen

Tabelle 3.3.19.2.6.3: Verordnung von Etoposid außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Die 10 Diagnosen mit den größten Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) der Diagnosen (93% der ILU-Gruppe, 198% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	Differenz Anteil in OLU-Gruppe minus ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an ILU total	ErsterWert von Anteil an OLU-Gruppe	ErsterWert von ICD_TITEL_2010/2011
C759	19,92%	3,15%	23,07%	Bösartige Neubildung: Endokrine Drüse, nicht näher bezeichnet
C787	14,58%	20,07%	34,65%	Sekundäre bösartige Neubildung der Leber und der intrahepatischen Gallengänge
Z9581	11,62%	15,14%	26,76%	Vorhandensein eines operativ implantierten vaskulären Katheterverweilsystems
D62	10,48%	5,55%	16,04%	Akute Blutungsanomalie
C169	9,78%	0,00%	9,78%	Bösartige Neubildung: Magen, nicht näher bezeichnet
C772	9,66%	5,01%	14,67%	Sekundäre und nicht näher bezeichnete bösartige Neubildung: Intraabdominale Lymphknoten
C61	7,78%	2,59%	10,38%	Bösartige Neubildung der Prostata
C499	7,55%	0,00%	7,55%	Bösartige Neubildung: Bindegewebe und andere Weichteilgewebe, nicht näher bezeichnet
D6958	7,51%	5,87%	13,38%	Sonstige sekundäre Thrombozytopenien, nicht als transfusionsrefraktär bezeichnet
R11	7,35%	14,87%	22,21%	Übelkeit und Erbrechen

3.3.19.3 Bewertung:

Der Off-Label-Use von Etoposid belief sich auf etwa 16% und galt wahrscheinlich bösartigen Neubildungen von Ösophagus, Magen (Kardia bzw. Corpus ventriculi), Kolon, Rektum, Pankreas, Bindegewebe und anderen Weichteilgeweben, Brustdrüse, Cervix uteri, Prostata, Harnblase, Gehirn, Multiplen Myelomen sowie Malignomen unbekannter Primärlokalisation („Cancer of Unknown Primary", CUP). Für alle diese Tumorarten wird Etoposid in der Literatur diskutiert.

Das weibliche Geschlecht hatte einen Anteil von etwa 40%. Die Gründe zu klären wäre grundsätzlich möglich, aber angesichts der Vielfalt der zugrunde liegenden Indikationen mit unvertretbarem Aufwand verbunden (Datenschutzregelung). Entsprechendes gilt für die Altersverteilung, wobei der Gipfel in der 3. Dekade beim männlichen Geschlecht den Hodenkarzinomen zuzuschreiben sein dürfte.

Das Mindestalter von 4 Jahren konnte wegen der aus Effizienzgründen standardisierten Datenbankabfragen nicht gewürdigt werden.

3.3.19.3.1 OLU-Relevanz aus Perspektive seltener Krankheiten

Als seltene Krankheiten, die einen Off-Label-Use von Etoposid motiviert haben konnten, wurden bösartige Neubildungen von Ösophagus, Pankreas, Bindegewebe und anderen Weichteilgeweben, Cervix uteri, Harnblase, Gehirn, und Multiple Myelome sowie Malignome unbekannter Primärlokalisation („Cancer of Unknown Primary", CUP) identifiziert. Für alle diese Tumorarten wird Etoposid in der Literatur diskutiert.

3.3.19.3.2 OLU-Relevanz aus quantitativer Perspektive

Der Off-Label-Use von Etoposid belief sich auf etwa 16%.

3.3.20 Everolimus (L01XE10)

3.3.20.1 Anwendungsgebiete (2009/2014/2016):

Hormonrezeptor-positives, fortgeschrittenes Mammakarzinom

- Afinitor wird in Kombination mit Exemestan zur Therapie des Hormonrezeptor-positiven, HER2/neu-negativen, fortgeschrittenen Mammakarzinoms bei postmenopausalen Frauen ohne symptomatische viszerale Metastasierung angewendet, nachdem es zu einem Rezidiv oder einer Progression nach einem nicht-steroidalen Aromataseinhibitor gekommen ist.

Neuroendokrine Tumoren pankreatischen Ursprungs

- Afinitor ist zur Behandlung von inoperablen oder metastasierten, gut oder mäßig differenzierten neuroendokrinen Tumoren pankreatischen Ursprungs bei Erwachsenen mit progressiver Erkrankung indiziert.

Neuroendokrine Tumoren mit Ursprung im Gastrointestinaltrakt oder in der Lunge

- Afinitor ist zur Behandlung von inoperablen oder metastasierten, gut differenzierten (Grad 1 oder Grad 2) nicht-funktionellen neuroendokrinen Tumoren gastrointestinalen oder pulmonalen Ursprungs bei Erwachsenen mit progressiver Erkrankung indiziert.

Nierenzellkarzinom

- Afinitor ist zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom indiziert, bei denen es während oder nach einer gegen VEGF gerichteten Therapie zu einer Krankheitsprogression kommt.

Die optimale Behandlungsdauer ist nicht festgeschrieben.

Als Mindestalter wurden 18 Jahre angenommen („Die Sicherheit und Wirksamkeit von Afinitor bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 0 bis 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.“).

Operationalisierung der Anwendungsgebiete:

- C25.4 Bösartige Neubildung des Pankreas, Endokriner Drüsenanteil des Pankreas
- C50.- Bösartige Neubildung der Brustdrüse [Mamma]
- C64 Bösartige Neubildung der Niere, ausgenommen Nierenbecken
- C75.9 Bösartige Neubildung sonstiger endokriner Drüsen und verwandter Strukturen, Endokrine Drüse, nicht näher bezeichnet
- D17.7 Gutartige Neubildung des Fettgewebes, Gutartige Neubildung des Fettgewebes an sonstigen Lokalisationen Peritoneum Retroperitoneum
- Q85.1 Tuberöse (Hirn-) Sklerose Bourneville- (Pringle-) Syndrom Epiloia
- Z09.80 Nachuntersuchung nach Organtransplantation
- Z94.0 Zustand nach Nierentransplantation
- Z94.1 Zustand nach Herztransplantation
- Z94.4 Zustand nach Lebertransplantation

Kritik der Operationalisierung

Die Operationalisierung wurde nur als ausreichend bewertet, weil der Krankheitsstadien und Nebenbedingungen nicht gewürdigt werden konnten. Die Operationalisierung war überinklusiv, indem die Anwendungsgebiete von Everolimus mit dem ATC-Kode L04AA18 einbezogen wurden. Der Kode D17.7 war einem Schreibfehler zuzuschreiben und hätte D13.7 (Endokriner Drüsenanteil des Pankreas Inselzelltumor Insulinom) lauten sollen.

3.3.20.2. Ergebnisse:

3.3.20.2.1 Übersicht: Verordnungen nach Altersgruppen

Mit Everolimus wurden n=1.661 (OLU+ILU) bzw. n=1.659 (ILU+IOLU) Patienten behandelt (Tab. 3.3.20.2.1.1). Bei 100% der Patienten standen der Auswertung ambulant und ggf. anläßlich eines stationären Aufenthaltes im Beobachtungszeitraum kodierte Diagnosen zur Verfügung. Patienten mit IOLU machten 97% der OLU-Patienten aus. In erster Betrachtung gemäß Operationalisierung betrug ILU 95%, OLU 5% und IOLU 5%.

Tabelle 3.3.20.2.1.1: Verordnung von Everolimus im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU)

	CNT_D_PSID **_IOLU**	CNT_D_PSID **_ILU**	CNT_D_PSID **_OLU**	Anteil IOLU an OLU	Anteil ambulant
	76	1583	78	97,44%	
total	1659		1661		
total	4,6%	95,3%	4,7%		
ambulant	90	1568	93	96,77%	
	1658		1661		
	5,4%	94,4%	5,6%		100,00%

Die Altersverteilungen der drei Gruppen (ILU, OLU, IOLU) waren vergleichbar mit Gipfeln in der 8. Dekade (Tab. 3.3.20.2.1.2, Abb. 3.3.20.2.2.1), soweit die Datenschutzregelung eine Einschätzung erlaubte.

Tabelle 3.3.20.2.1.2: Verordnung von Everolimus im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	CNT_D_PSID **_IOLU**	CNT_D_PSID **_ILU**	CNT_D_PSID **_OLU**
< 1			
1 < 14	30	30	30
14 < 18		30	
18 < 30	30	30	30
30 < 40	30	30	30
40 < 50	30	85	30
50 < 60	30	264	30
60 < 70	30	459	30

70 < 80	30	644	30
80 < 90	30	84	30
90 < 100			
>= 100			
subtotal min	8	1540	8
subtotal max	240	1656	240
total min	1548		1548
total max	1896		1896
total min	0,5%	99,5%	0,5%
total max	12,7%	87,3%	12,7%

3.3.20.2.2 Übersicht: Verordnungen nach Geschlecht und Altersgruppen

Bei einem Anteil von etwa 32% bis 39% (Datenschutzregelung) des weiblichen Geschlechtes („1“) war die Quote des OLU bezüglich des Anwendungsgebietes bei beiden Geschlechtern vergleichbar (Tab. 3.3.20.2.2.1, Abb. 3.3.20.2.2.1), soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung erlaubte.

Tabelle 3.3.20.2.2.1: Verordnung von Everolimus im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht (1=w, 2=m)

AGEGROUP	SEX	CNT_D_PSID_**IOLU**	CNT_D_PSID_**ILU**	CNT_D_PSID_**OLU**	SEX	CNT_D_PSID_**IOLU**	CNT_D_PSID_**ILU**	CNT_D_PSID_**OLU**
< 1	1				2	0	0	0
1 < 14	1	30	30	30	2	0	30	0
14 < 18	1		30		2	0	30	0
18 < 30	1	30	30	30	2	30	30	30
30 < 40	1	30	30	30	2	30	30	30
40 < 50	1	30	30	30	2	30	59	30
50 < 60	1	30	86	30	2	30	178	30
60 < 70	1	30	134	30	2	30	325	30
70 < 80	1	30	225	30	2	30	419	30
80 < 90	1	30	33	30	2	30	51	30
90 < 100	1				2	0	0	0
>= 100	1				2	0	0	0
subtotal min		8	483	8		7	1036	7
subtotal max		240	628	240		210	1152	210
total min		491		491		1043		1043
total max		868		868		1362		1362
total min		1,6%	98,4%	1,6%		0,7%	99,3%	0,7%
total max		27,6%	72,4%	27,6%		15,4%	84,6%	15,4%
total min								1534
total max								2230
total min				32,0%				68,0%
total max				38,9%				61,1%

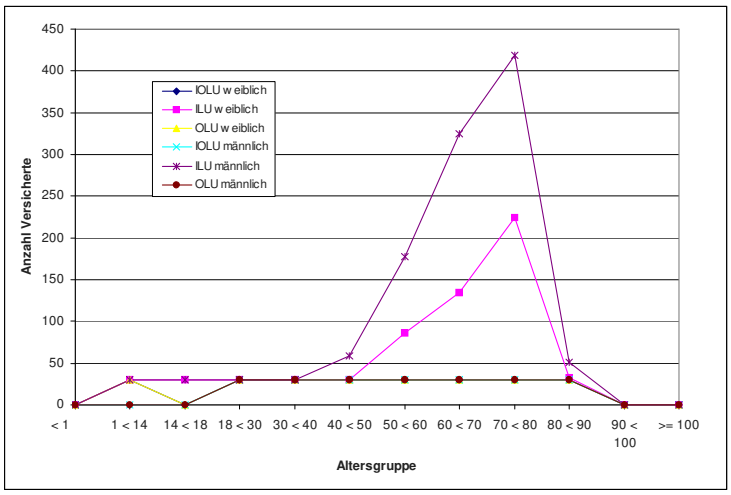


Abbildung 3.3.20.2.2.1: Verordnung von Everolimus im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht

3.3.20.2.3 Analyse der Diagnosen in der In-Label-Gruppe

In der ILU-Gruppe fanden sich 2.018 Nennungen von 17 Kodes gemäß Operationalisierung, also die Größe der ILU-Gruppe übersteigend (Tab. 3.3.20.2.3.1). Ursachen können nur Mehrfachkodierungen sein, also Komorbiditäten und oder infolge zwischen Ärzten und über die Quartale variierender Kodiergewohnheiten wechselnde Kodes, auch unterschiedliche Kodes zum selben Sachverhalt. Dennoch ist sicher, daß jedem Versicherten der ILU-Gruppe mindestens einmal einer dieser In-Label-Kodes zugeordnet wurde. Kodes zu Nierenzellkarzinomen führten bei weitem. Die Kodes zu Transplantationen entsprachen einem Off-Label-Use bezüglich des Fertigarzneimittels, nicht aber bezüglich des Wirkstoffs.

Tabelle 3.3.20.2.3.1: Verordnung von Everolimus im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU): Versicherte mit Nennung der Indikationen

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen	Anteil an ILU total
C254	Bösartige Neubildung: Endokriner Drüsenanteil des Pankreas	47	2,3%	2,97%
C500	Bösartige Neubildung: Brustwarze und Warzenhof	30	1,5%	1,90%
C501	Bösartige Neubildung: Zentraler Drüsenkörper der Brustdrüse	30	1,5%	1,90%
C502	Bösartige Neubildung: Oberer innerer Quadrant der Brustdrüse	30	1,5%	1,90%
C503	Bösartige Neubildung: Unterer innerer Quadrant der Brustdrüse	30	1,5%	1,90%
C504	Bösartige Neubildung: Oberer äußerer Quadrant der Brustdrüse	30	1,5%	1,90%
C505	Bösartige Neubildung: Unterer äußerer Quadrant der Brustdrüse	30	1,5%	1,90%
C506	Bösartige Neubildung: Recessus axillaris der Brustdrüse	30	1,5%	1,90%

C508	Bösartige Neubildung: Brustdrüse, mehrere Teilbereiche überlappend	30	1,5%	1,90%
C509	Bösartige Neubildung: Brustdrüse, nicht näher bezeichnet	49	2,4%	3,10%
C64	Bösartige Neubildung der Niere, ausgenommen Nierenbecken	1437	71,2%	90,78%
C759	Bösartige Neubildung: Endokrine Drüse, nicht näher bezeichnet	87	4,3%	5,50%
D177	Gutartige Neubildung des Fettgewebes an sonstigen Lokalisationen	30	1,5%	1,90%
Q851	Tuberöse (Hirn-) Sklerose	38	1,9%	2,40%
Z940	Zustand nach Nierentransplantation	30	1,5%	1,90%
Z941	Zustand nach Herztransplantation	30	1,5%	1,90%
Z944	Zustand nach Lebertransplantation	30	1,5%	1,90%
			2018	
			ILU total	1583

3.3.20.2.4 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen

Als Mindestalter wurden 18 Jahre angenommen. Gemäß Tabellen 3.3.20.2.2.1 und 3.3.20.2.4.1 waren, soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung zulässt, 0,2% bis 4,7% der Patienten jünger als 18 Jahre entsprechend 3 bis 90 Patienten.

Tabelle 3.3.20.2.4.1: Verordnung von Everolimus im Alter von <18 Jahren (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	ILU+OLU
< 1 min	0,00000%	0,00000%	0,00000%	0,000%
1 < 14 min	0,06460%	0,06460%	0,06460%	0,129%
14 < 18 min	0,00000%	0,06460%	0,00000%	0,065%
< 1 max	0,00000%	0,00000%	0,00000%	0,000%
1 < 14 max	1,58228%	1,58228%	1,58228%	3,165%
14 < 18 max	0,00000%	1,58228%	0,00000%	1,582%
AGEGROUP	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	ILU+OLU
0 < 18 min	0,06460%	0,12920%	0,06460%	0,194%
0 < 18 max	1,58228%	3,16456%	1,58228%	4,747%

3.3.20.2.5 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen nach Geschlecht

Als Mindestalter wurden 18 Jahre angenommen. Gemäß Tab. 3.3.20.2.2.1 und Tab. 3.3.20.2.5.1 wurde das Alter von 18 Jahren bei beiden Geschlechtern gleichermaßen unterschritten, soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung erlaubte.

Tabelle 3.3.20.2.5.1: Verordnung von Everolimus bei Kindern und Jugendlichen als Anteil aller Verordnungen gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU), differenziert nach Geschlecht (max/min gemäß Datenschutzregelung; 1=w, 2=m).

AGEGROUP	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**
0 < 18 min	1	0,204%	0,407%	0,204%	2	0,000%	0,192%	0,000%
0 < 18 max	1	3,456%	6,912%	3,456%	2	0,000%	4,405%	0,000%

3.3.20.2.6 Analyse der Diagnosen in der Off-Label-Gruppe

In der OLU-Gruppe waren infolge der Datenschutzregelung keine quantifizierten Diagnose zu sichten, weshalb auf die nicht-quantifizierten Daten zurückgegriffen wurde. Dabei fanden sich Kodes zu bösartigen Neubildungen im Bereich des Darmes, die mangels spezifischerer Kodierbarkeit neuroendokrinen Tumoren und damit einem In-Label-Use entsprechen konnten. Entsprechendes könnte für die gefundenen Kodes zu bösartigen Neubildungen des Pankreas gelten, sofern man unscharfe Kodierung akzeptiert. Andererseits werden Pankreaskarzinome (exokriner Teil), Leberzellkarzinomen, Glioblastomen, Hodgkin- und Non-Hodgkin-Lymphomen (Tab. 3.3.20.2.6.1) in der Literatur für Everolimus diskutiert.

Tabelle 3.3.20.2.6.1: Verordnung von Everolimus außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): die nicht quantifizierten Diagnosen aus ICD-Kapitel C und (Auswahl) Kapitel Z

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011
C172	Bösartige Neubildung: Ileum
C179	Bösartige Neubildung: Dünndarm, nicht näher bezeichnet
C186	Bösartige Neubildung: Colon descendens
C189	Bösartige Neubildung: Kolon, nicht näher bezeichnet
C220	Leberzellkarzinom
C229	Bösartige Neubildung: Leber, nicht näher bezeichnet
C250	Bösartige Neubildung: Pankreaskopf
C252	Bösartige Neubildung: Pankreasschwanz
C258	Bösartige Neubildung: Pankreas, mehrere Teilbereiche überlappend
C259	Bösartige Neubildung: Pankreas, nicht näher bezeichnet
C490	Bösartige Neubildung: Bindegewebe und andere Weichteilgewebe des Kopfes, des Gesichtes und des Halses
C499	Bösartige Neubildung: Bindegewebe und andere Weichteilgewebe, nicht näher bezeichnet
C719	Bösartige Neubildung: Gehirn, nicht näher bezeichnet
C771	Sekundäre und nicht näher bezeichnete bösartige Neubildung: Intrathorakale Lymphknoten
C772	Sekundäre und nicht näher bezeichnete bösartige Neubildung: Intraabdominale Lymphknoten
C780	Sekundäre bösartige Neubildung der Lunge
C786	Sekundäre bösartige Neubildung des Retroperitoneums und des Peritoneums
C787	Sekundäre bösartige Neubildung der Leber und der intrahepatischen Gallengänge
C795	Sekundäre bösartige Neubildung des Knochens und des Knochenmarkes
C811	Hodgkin-Krankheit [Lymphogranulomatose]: Nodulär-sklerosierende Form
C817	Sonstige Typen der Hodgkin-Krankheit
C819	Hodgkin-Krankheit, nicht näher bezeichnet
C833	Non-Hodgkin-Lymphom: Großzellig (diffus)
C859	Non-Hodgkin-Lymphom, Typ nicht näher bezeichnet
Z9480	Zustand nach hämatopoetischer Stammzelltransplantation ohne gegenwärtige Immunsuppression
Z9481	Zustand nach hämatopoetischer Stammzelltransplantation mit gegenwärtiger Immunsuppression

Ein Vergleich der Häufigkeiten (Anteil an der Gruppe) der Nennungen aller ICD-Kodes der OLU-Gruppe mit den Häufigkeiten derselben Kodes der ILU-Gruppe konnte infolge der Datenschutzregelung nicht erfolgen. Immerhin fanden sich die Kodes Leberzellkarzinomen, Glioblastomen, Hodgkin- und Non-Hodgkin-Lymphomen in der ILU-Gruppe nicht.

3.3.20.3 Bewertung:

Der Off-Label-Use von Everolimus belief sich auf bis zu 5%, nach Korrektur für die Transplantationen (Off-Label-Use bezüglich des Fertigarzneimittels, nicht bezüglich des Wirkstoffs) auf 6,5% bis 10,1% (Datenschutzregelung). Als Kandidaten, die den Off-Label-Use motiviert haben könnten, wurden Pankreaskarzinome (exokriner Teil), Leberzellkarzinomen, Glioblastomen, Hodgkin- und Non-Hodgkin-Lymphomen identifiziert, für die Everolimus in der Literatur diskutiert wird. Wie vollständig der Off-Label-Use aufgeklärt wurde, musste wegen der Datenschutzregelung offen bleiben.

Das weibliche Geschlecht hatte einen Anteil von 32% bis 39% (Datenschutzregelung), was mit der Geschlechtswendigkeit des dominierenden Nierenzellkarzinoms vereinbar wäre.

Das Mindestalter von 18 Jahren wurde bei 0,2% bis 4,7% entsprechend 3 bis 90 Patienten unterschritten, soweit die Datenschutzregelung eine Aussage erlaubte.

3.3.20.3.1 OLU-Relevanz aus Perspektive seltener Krankheiten

Als seltene Krankheiten, die einen Off-Label-Use von Everolimus motiviert haben konnten, wurden mutmaßlich Pankreaskarzinome (exokriner Teil), Leberzellkarzinome, Glioblastome, Hodgkin- und Non-Hodgkin-Lymphome identifiziert; für die Everolimus in der Literatur diskutiert wird.

3.3.20.3.2 OLU-Relevanz aus quantitativer Perspektive

Der Off-Label-Use von Everolimus belief sich auf bis zu 6%, nach Korrektur für die Transplantationen (Off-Label-Use bezüglich des Fertigarzneimittels, nicht bezüglich des Wirkstoffs) auf 6,5% bis 10,1% (Datenschutzregelung).

3.3.21 Fludarabin (L01BB05)

3.3.21.1 Anwendungsgebiete (2001/2009/2015):

- Therapie der chronischen lymphatischen Leukämie (CLL) vom B-Zell-Typ bei erwachsenen Patienten mit ausreichender Knochenmarkreserve.
- Die First-Line-Therapie mit Fludarabin sollte nur bei erwachsenen Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung begonnen werden, d. h. im Rai-Stadium III/IV (Binet-Stadium C) oder im Rai-Stadium I/II (Binet-Stadium A/B), einhergehend mit krankheitsbedingten Symptomen oder dem Nachweis der fortschreitenden Erkrankung.

Die optimale Behandlungsdauer ist nicht formal festgeschrieben („Die Dauer der Behandlung hängt sowohl vom Behandlungserfolg als auch von der Verträglichkeit des Arzneimittels ab.“).

Als Mindestalter wurden 18 Jahre angenommen („Die Sicherheit und Wirksamkeit von ... bei Kindern unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. ... wird daher nicht für die Anwendung bei Kindern empfohlen.“).

Operationalisierung der Anwendungsgebiete:

- C91.1- Chronische lymphatische Leukämie vom B-Zell-Typ [CLL]

Kritik der Operationalisierung

Die Operationalisierung wurde nur als gut bewertet, weil die Nebenbedingungen nicht gewürdigt werden konnten.

3.3.21.2. Ergebnisse:

3.3.21.2.1 Übersicht: Verordnungen nach Altersgruppen

Mit Fludarabin wurden n=2.898 (OLU+ILU) bzw. n=2.763 (ILU+IOLU) Patienten behandelt (Tab. 3.3.21.2.1.1). Bei 99,97% der Patienten standen der Auswertung ambulant und ggf. anläßlich eines stationären Aufenthaltes im Beobachtungszeitraum kodierte Diagnosen, bei dem Rest ausschließlich anläßlich eines stationären Aufenthaltes kodierte Diagnosen zur Verfügung. Patienten mit IOLU machten etwa 72% der OLU-Patienten aus, weshalb auf gesonderte Sichtung der Diagnosen in der IOLU-Gruppe verzichtet wurde. In erster Betrachtung gemäß Operationalisierung betrug ILU 83%, OLU 17% und IOLU 13%.

Tabelle 3.3.21.2.1.1: Verordnung von Fludarabin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU)

	CNT_D_PSID **_IOLU**	CNT_D_PSID **_ILU**	CNT_D_PSID **_OLU**	Anteil IOLU an OLU	Anteil ambulant
	348	2415	483	72,05%	
total	2763		2898		
total	12,6%	83,3%	16,7%		
ambulant	379	2370	527	71,92%	

	2749		2897		
	13,8%	81,8%	18,2%		99,97%

Die drei Gruppen (ILU, OLU, IOLU) wiesen – soweit die Datenschutzregelung dies ermessen lässt – ähnliche Altersverteilungen mit Häufungen in der 6. Bis 8. Dekade auf (Tab. 3.3.21.2.1.2, Abb. 3.3.21.2.2.1).

Tabelle 3.3.21.2.1.2: Verordnung von Fludarabin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	CNT_D_PSID **_IOLU**	CNT_D_PSID **_ILU**	CNT_D_PSID **_OLU**
< 1			
1 < 14			
14 < 18			
18 < 30		30	
30 < 40	30	30	30
40 < 50	30	134	30
50 < 60	55	425	73
60 < 70	95	762	138
70 < 80	143	849	188
80 < 90	35	212	56
90 < 100	30	30	30
>= 100			
subtotal min	331	2385	458
subtotal max	418	2472	545
total min	2716		2843
total max	2890		3017
total min	12,2%	83,9%	16,1%
total max	14,5%	81,9%	18,1%

3.3.21.2.2 Übersicht: Verordnungen nach Geschlecht und Altersgruppen

Bei einem Anteil von etwa 38% des weiblichen Geschlechtes („1“) lag die Quote des OLU bei beiden Geschlechtern in ähnlicher Größenordnung (Tab. 3.3.21.2.2.1, Abb. 3.3.21.2.2.1), soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung erlaubte.

Tabelle 3.3.21.2.2.1: Verordnung von Fludarabin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht (1=w, 2=m)

AGEGROUP	SEX	CNT_D_PSID_**IOLU**	CNT_D_PSID_**ILU**	CNT_D_PSID_**OLU**	SEX	CNT_D_PSID_**IOLU**	CNT_D_PSID_**ILU**	CNT_D_PSID_**OLU**
< 1	1				2	0	0	0
1 < 14	1				2	0	0	0
14 < 18	1				2	0	0	0
18 < 30	1				2	0	30	0
30 < 40	1	30	30	30	2	30	30	30
40 < 50	1	30	46	30	2	30	88	30

50 < 60	1	30	146	34	2	31	279	39
60 < 70	1	40	255	58	2	55	507	80
70 < 80	1	66	319	84	2	77	530	104
80 < 90	1	30	98	30	2	30	114	32
90 < 100	1		30	30	2	30	30	30
>= 100	1				2	0	0	0
subtotal min		110	866	180		167	1521	258
subtotal max		226	924	296		283	1608	345
total min		976		1046		1688		1779
total max		1150		1220		1891		1953
total min		11,3%	82,8%	17,2%		9,9%	85,5%	14,5%
total max		19,7%	75,7%	24,3%		15,0%	82,3%	17,7%
total min								2825
total max								3173
total min				37,0%				63,0%
total max				38,4%				61,6%

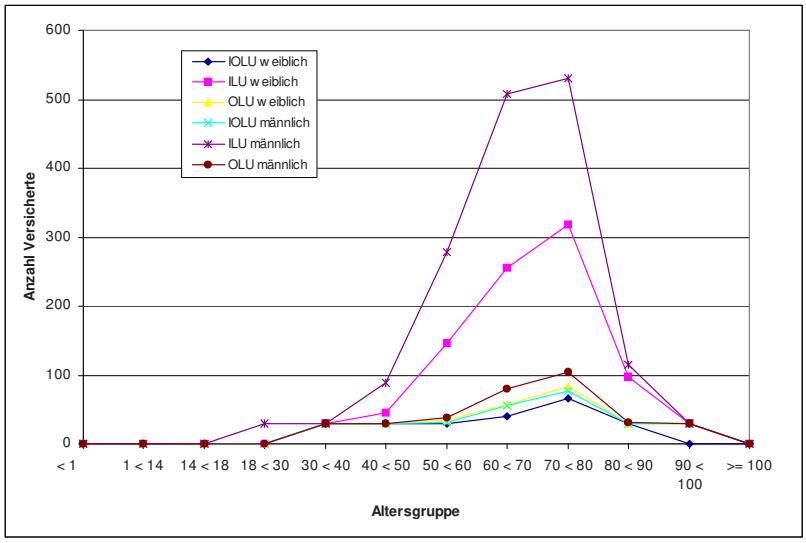


Abbildung 3.3.21.2.2.1: Verordnung von Fludarabin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht

3.3.21.2.3 Analyse der Diagnosen in der In-Label-Gruppe

In der ILU-Gruppe fanden sich 3.158 Nennungen von 3 Kodes gemäß Operationalisierung, also die Größe der ILU-Gruppe übersteigend (Tab. 3.3.21.2.3.1). Ursachen können nur Mehrfachkodierungen sein, also infolge zwischen Ärzten und über die Quartale variierender Kodiergewohnheiten wechselnde Kodes, auch unterschiedliche Kodes zum selben Sachverhalt. Dennoch ist sicher, daß jedem Versicherten der ILU-Gruppe mindestens einmal einer dieser In-Label-Kodes zugeordnet wurde.

Tabelle 3.3.21.2.3.1: Verordnung von Fludarabin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU): Versicherte mit Nennung der Indikationen

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen	Anteil an ILU total
C911	Chronische lymphatische Leukämie	659	20,9%	27,29%
C9110	Chronische lymphatische Leukämie: Ohne Angabe einer kompletten Remission	2348	74,4%	97,23%
C9111	Chronische lymphatische Leukämie: In kompletter Remission	151	4,8%	6,25%
			3158	
			ILU total	2415

3.3.21.2.4 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen

Als Mindestalter wurden 18 Jahre angenommen. Gemäß Tabellen 3.3.21.2.2.1 und 3.3.21.2.4.1 waren, soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung zulässt, keine Patienten jünger als 18 Jahre.

Tabelle 3.3.21.2.4.1: Verordnung von Fludarabin im Alter von <18 Jahren (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	ILU+OLU
0 < 18 min	0,00000%	0,00000%	0,00000%	0,000%
0 < 18 max	0,00000%	0,00000%	0,00000%	0,000%

3.3.21.2.5 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen nach Geschlecht

Als Mindestalter wurden 18 Jahre angenommen. Gemäß Tab. 3.3.21.2.2.1 und Tab. 3.3.21.2.5.1 wurden keine Kinder und Jugendlichen behandelt, soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung erlaubt.

Tabelle 3.3.21.2.5.1: Verordnung von Fludarabin bei Kindern und Jugendlichen als Anteil aller Verordnungen gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU), differenziert nach Geschlecht (max/min gemäß Datenschutzregelung; 1=w, 2=m).

AGEGROUP	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**
0 < 18 min	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%
0 < 18 max	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%

3.3.21.2.6 Analyse der Diagnosen in der Off-Label-Gruppe

In der OLU-Gruppe waren 32 Diagnosen mit 2.466 Nennungen bei einer Gruppengröße von 483 zu sichten. An Rang 1 fand sich der Kode C859 (Non-Hodgkin-Lymphom, Typ nicht näher bezeichnet) entsprechend 73% der OLU-Gruppe. Deshalb wurden in der OLU-Gruppe die Kodes aus ICD-Kapitel C gezielt gesichtet (Tab. 3.3.21.2.6.1).

Tabelle 3.3.21.2.6.1: Verordnung von Fludarabin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): die Diagnosen aus ICD-Kapitel C (179% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
C61	Bösartige Neubildung der Prostata	31	3,6%	6,4%
C819	Hodgkin-Krankheit, nicht näher bezeichnet	30	3,5%	6,2%
C829	Follikuläres Non-Hodgkin-Lymphom, nicht näher bezeichnet	81	9,4%	16,8%
C830	Non-Hodgkin-Lymphom: Kleinzellig (diffus)	103	11,9%	21,3%
C831	Non-Hodgkin-Lymphom: Kleinzellig, gekerbt (diffus)	32	3,7%	6,6%
C838	Sonstige Typen des diffusen Non-Hodgkin-Lymphoms	45	5,2%	9,3%
C851	B-Zell-Lymphom, nicht näher bezeichnet	109	12,6%	22,6%
C857	Sonstige näher bezeichnete Typen des Non-Hodgkin-Lymphoms	33	3,8%	6,8%
C859	Non-Hodgkin-Lymphom, Typ nicht näher bezeichnet	351	40,6%	72,7%
C8800	Makroglobulinämie Waldenström: Ohne Angabe einer kompletten Remission	49	5,7%	10,1%
			864	483

Die gefundenen Nennungen aus ICD-Kapitel C könnten 100% des apparenten Off-Label-Use erklären. Jedoch sind die Kodes teilweise nicht disjunkt. Im unspezifischen Kode C859 (Non-Hodgkin-Lymphom, Typ nicht näher bezeichnet; 73% der OLU-Gruppe) könnten sich chronisch lymphatische Leukämien (also in-label-use) verbergen, wodurch der Off-Label-Use aber nicht vollständig aufgeklärt wäre. Die spezifischen, disjunkten Kodes (Hodgkin- und Non-Hodgkin-Lymphome; Makroglobulinämie Waldenström) würden ihrerseits bis zu 74% des Off-Label-Use erklären können. Für die genannten Indikationen wird Fludarabin in der Literatur diskutiert wird. Als seltene Krankheiten, die den Einsatz von Fludarabin motiviert haben konnten, wurden also Non-Hodgkin-Lymphome identifiziert. Zu den Non-Hodgkin-Lymphomen gab es zuletzt 2009 ein in ein positives Votum mündendes Gutachten der Off-Label-Kommission beim BfArM.

Beim Vergleich der Häufigkeiten (Anteil an der Gruppe) der Nennungen aller ICD-Kodes der OLU-Gruppe mit den Häufigkeiten derselben Kodes der ILU-Gruppe wurden 4 Kodes der OLU-Gruppe in der ILU-Gruppe nicht angetroffen. Die 28 angetroffenen Kodes bedeuten, daß in der ILU-Gruppe diese Diagnosen als Komorbiditäten oder Diagnosewechsel im Beobachtungszeitraum vertreten waren, die in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use hätten motiviert haben können, sofern es sich nicht um scheinbaren Off-Label-Use infolge unvollständiger Kodierung handelte. 18 Kodes (einschließlich der in der ILU-Gruppe nicht angetroffenen Kodes) waren in der OLU-Gruppe häufiger als in der ILU-Gruppe, 14 Kodes in der ILU-Gruppe (Abb. 3.3.21.2.6.1). Formallogisch kann nicht davon ausgegangen werden, nur die in der OLU-Gruppe häufigeren Diagnosen kämen als Motiv für einen Off-Label-Use in Frage, denn z.B. eine Komorbidität in der ILU-Gruppe kann sehr wohl in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use initiiert haben.

Zu den – disjunkten - Diagnosen mit den größten Unterschieden der Häufigkeiten gehörten Hodgkin-Lymphom und Non-Hodgkin-Lymphome (Tab. 3.3.21.2.6.2), vereinbar mit beabsichtigtem Off-Label-Use.

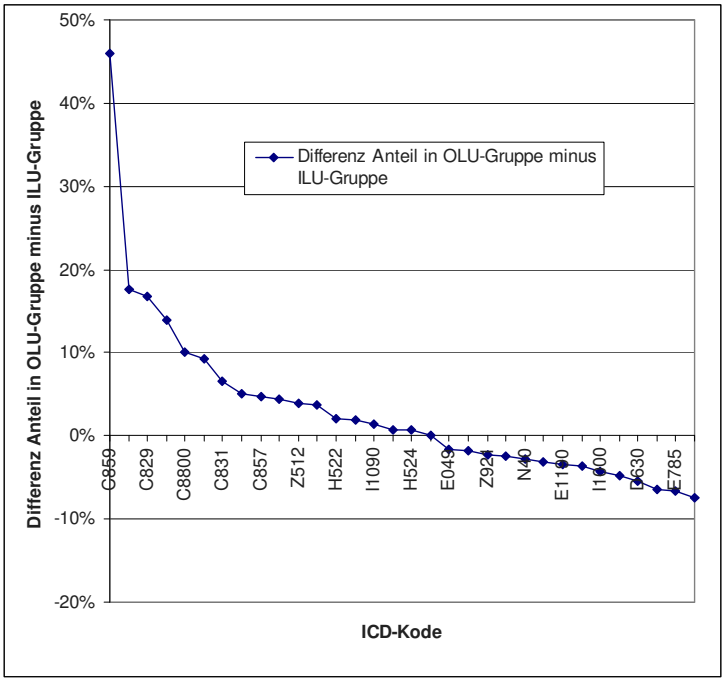


Abbildung 3.3.21.2.6.1: Verordnung von Fludarabin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) der Diagnosen

Tabelle 3.3.21.2.6.2: Verordnung von Fludarabin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Die 20 Diagnosen mit den größten Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) der Diagnosen (383% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	Differenz Anteil in OLU-Gruppe minus ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an ILU total	ErsterWert von Anteil an OLU-Gruppe	ErsterWert von ICD_TITEL_2010/2011
C859	45,92%	26,75%	72,67%	Non-Hodgkin-Lymphom, Typ nicht näher bezeichnet
C830	17,56%	3,77%	21,33%	Non-Hodgkin-Lymphom: Kleinzellig (diffus)
C829	16,77%	0,00%	16,77%	Follikuläres Non-Hodgkin-Lymphom, nicht näher bezeichnet
C851	13,91%	8,65%	22,57%	B-Zell-Lymphom, nicht näher bezeichnet
C8800	10,14%	0,00%	10,14%	Makroglobulinämie Waldenström: Ohne Angabe einer kompletten Remission
C838	9,32%	0,00%	9,32%	Sonstige Typen des diffusen Non-Hodgkin-Lymphoms
C831	6,63%	0,00%	6,63%	Non-Hodgkin-Lymphom: Kleinzellig, gekerbt (diffus)

D649	5,05%	10,89%	15,94%	Anämie, nicht näher bezeichnet
C857	4,68%	2,15%	6,83%	Sonstige näher bezeichnete Typen des Non-Hodgkin-Lymphoms
C819	4,47%	1,74%	6,21%	Hodgkin-Krankheit, nicht näher bezeichnet
Z512	3,93%	19,88%	23,81%	Andere Chemotherapie
E876	3,64%	14,16%	17,81%	Hypokaliämie
H522	2,07%	15,53%	17,60%	Astigmatismus
C61	1,90%	4,51%	6,42%	Bösartige Neubildung der Prostata
I1090	1,37%	47,29%	48,65%	Essentielle Hypertonie, nicht näher bezeichnet: Ohne Angabe einer hypertensiven Krise
H520	0,75%	12,92%	13,66%	Hypermetropie
H524	0,70%	16,07%	16,77%	Presbyopie
E780	0,12%	17,47%	17,60%	Reine Hypercholesterinämie
E049	-1,66%	8,70%	7,04%	Nichttoxische Struma, nicht näher bezeichnet
Z511	-1,82%	26,67%	24,84%	Chemotherapie-Sitzung wegen bösartiger Neubildung

Als seltene Krankheiten – jenseits der von den zugelassenen Anwendungsgebieten bereits erfassten - als Motiv für einen Off-Label-Use wurden Hodgkin- und insbesondere Non-Hodgkin-Lymphome identfiziert.

3.3.21.3 Bewertung:

Ohne Bedarf an Rekonstrukionen belief sich der Off-Label-Use auf etwa 16%, kann aber – akzeptiert man unspezifische Kodierung – auch darunter gelegen haben. Durch Off-Label-Use bei seltenen Krankheiten Hodgkin- und insbesondere Non-Hodgkin-Lymphome - wurde der Off-Label-Use wahrscheinlich vollständig aufgeklärt.

Das weibliche Geschlecht hatte einen Anteil von etwa 38%, was mit der Geschlechtswendigkeit der chronisch lymphatischen Leukämie vereinbar ist. Entsprechendes gilt für die Altersverteilung.

Das Mindestalter von 18 jahren wurde nicht unterschritten, soweit die Datenschutzregel eine Abschätzung erlaubte.

3.3.21.3.1 OLU-Relevanz aus Perspektive seltener Krankheiten

Als seltene Krankheiten – jenseits der von den zugelassenen Anwendungsgebieten bereits erfassten - als Motiv für einen Off-Label-Use von Fludarabin wurden Hodgkin- und insbesondere Non-Hodgkin-Lymphome identfiziert, die entsprechend auch in der Literatur diskutiert werden. Zu den Non-Hodgkin-Lymphomen gab es zuletzt 2009 ein in ein positives Votum mündendes Gutachten der Off-Label-Kommission beim BfArM.

3.3.21.3.2 OLU-Relevanz aus quantitativer Perspektive

Fludarabin wurde bei bis zu 16% off-label bei seltenen Krankheiten (Hodgkin- und Non-Hodgkin-Lymphome) eingesetzt.

3.3.22 Fluorouracil (L01BC02)

3.3.22.1 Anwendungsgebiete (1994/2001/2014):

- Fortgeschrittenes kolorektales Karzinom
- Fortgeschrittenes Magenkarzinom
- Fortgeschrittenes Pankreaskarzinom
- Fortgeschrittenes und/oder metastasiertes Mammakarzinom

Die optimale Behandlungsdauer ist nicht formal festgeschrieben („Die Dauer der Behandlung hängt sowohl vom Behandlungserfolg als auch von der Verträglichkeit des Arzneimittels ab.“).

Als Mindestalter wurden 14 Jahre angenommen („Zur Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von 5-Fluorouracil bei Kindern liegen keine ausreichenden Erfahrungen vor.“ oder „Kinder und Jugendliche: Zur Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von 5-Fluorouracil bei Kindern liegen keine ausreichenden Erfahrungen vor.“).

Operationalisierung der Anwendungsgebiete:

- C50.- Bösartige Neubildung der Brustdrüse [Mamma]
- C16.- Bösartige Neubildung des Magens
- C18.- Bösartige Neubildung des Kolons
- C19 Bösartige Neubildung am Rektosigmoid, Übergang
- C20 Bösartige Neubildung des Rektums
- C25.- Bösartige Neubildung des Pankreas

Kritik der Operationalisierung

Die Operationalisierung wurde nur als befriedigend bewertet, weil die Nebenbedingungen nicht gewürdigt werden konnten.

3.3.22.2. Ergebnisse:

3.3.22.2.1 Übersicht: Verordnungen nach Altersgruppen

Mit Fluorouracil wurden n=74.103 (OLU ILU) bzw. n=73.410 (ILU IOLU) Patienten behandelt (Tab. 3.3.22.2.1.1). Bei 99,95% der Patienten standen der Auswertung ambulant und ggf. anläßlich eines stationären Aufenthaltes im Beobachtungszeitraum kodierte Diagnosen, bei dem Rest ausschließlich anläßlich eines stationären Aufenthaltes kodierte Diagnosen zur Verfügung. Patienten mit IOLU machten etwa 85% der OLU-Patienten aus, weshalb auf gesonderte Sichtung der Diagnosen in der IOLU-Gruppe verzichtet wurde. In erster Betrachtung gemäß Operationalisierung betrug ILU 94%, OLU 6% und IOLU 5%.

Tabelle 3.3.22.2.1.1: Verordnung von Fluorouracil im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU)

	CNT_D_PSID **_IOLU**	CNT_D_PSID **_ILU**	CNT_D_PSID **_OLU**	Anteil IOLU an OLU	Anteil ambulant
	4066	69344	4759	85,44%	
total	73410		74103		
total	5,5%	93,6%	6,4%		
ambulant	4503	68798	5270	85,45%	
	73301		74068		
	6,1%	92,9%	7,1%		99,95%

Die drei Gruppen (ILU, OLU, IOLU) wiesen – soweit die Datenschutzregelung dies ermessen lässt – ähnliche Altersverteilungen mit Häufungen in der 5. Bis 8. Dekade auf (Tab. 3.3.22.2.1.2, Abb. 3.3.22.2.2.1).

Tabelle 3.3.22.2.1.2: Verordnung von Fluorouracil im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	CNT_D_PSID **_IOLU**	CNT_D_PSID **_ILU**	CNT_D_PSID **_OLU**
< 1			
1 < 14	30		30
14 < 18	30	30	30
18 < 30	30	183	31
30 < 40	66	1460	74
40 < 50	412	8113	484
50 < 60	1104	15921	1288
60 < 70	1279	21373	1512
70 < 80	998	19532	1163
80 < 90	171	2735	195
90 < 100	30	30	30
>= 100			
subtotal min	4034	69319	4750
subtotal max	4150	69377	4837
total min	73353		74069
total max	73527		74214
total min	5,5%	93,6%	6,4%
total max	5,6%	93,5%	6,5%

3.3.22.2.2 Übersicht: Verordnungen nach Geschlecht und Altersgruppen

Bei einem Anteil von etwa 58% des weiblichen Geschlechtes („1“) lag die Quote des OLU beim männlichen Geschlecht um relativ etwa 66% höher (Tab. 3.3.22.2.2.1, Abb. 3.3.22.2.2.1), soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung erlaubte.

Tabelle 3.3.22.2.2.1: Verordnung von Fluorouracil im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht (1=w, 2=m)

AGEGROUP	SEX	CNT_D_PSID_**IOLU**	CNT_D_PSID_**ILU**	CNT_D_PSID_**OLU**	SEX	CNT_D_PSID_**IOLU**	CNT_D_PSID_**ILU**	CNT_D_PSID_**OLU**
< 1	1				2	0	0	0
1 < 14	1	30		30	2	30	0	30
14 < 18	1		30		2	30	0	30
18 < 30	1	30	127	30	2	30	56	30
30 < 40	1	32	1167	38	2	34	293	36
40 < 50	1	127	6349	157	2	285	1764	327
50 < 60	1	310	10668	367	2	794	5253	921
60 < 70	1	374	12272	445	2	905	9101	1067
70 < 80	1	335	9634	402	2	663	9898	761
80 < 90	1	68	1275	81	2	103	1460	114
90 < 100	1	30	30	30	2	30	30	30
>= 100	1				2	0	0	0
subtotal min		1249	41494	1493		2788	27826	3230
subtotal max		1336	41552	1580		2904	27855	3346
total min		42743		42987		30614		31056
total max		42888		43132		30759		31201
total min		2,9%	96,5%	3,5%		9,1%	89,6%	10,4%
total max		3,1%	96,3%	3,7%		9,4%	89,3%	10,7%
total min								74043
total max								74333
total min				58,1%				41,9%
total max				58,0%				42,0%

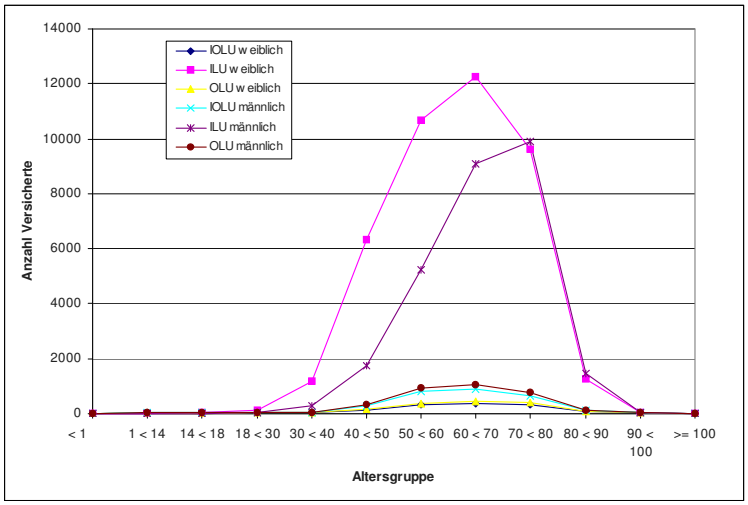


Abbildung 3.3.22.2.2.1: Verordnung von Fluorouracil im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht

3.3.22.2.3 Analyse der Diagnosen in der In-Label-Gruppe

In der ILU-Gruppe fanden sich 159.732 Nennungen von 38 Kodes gemäß Operationalisierung, also mehr als dem Doppelten der Größe der ILU-Gruppe entsprechend (Tab. 3.3.22.2.3.1). Ursachen können nur Mehrfachkodierungen sein, also Komorbiditäten und oder infolge zwischen Ärzten und über die Quartale variierender Kodiergewohnheiten wechselnde Kodes, auch unterschiedliche Kodes zum selben Sachverhalt. Dennoch ist sicher, daß jedem Versicherten der ILU-Gruppe mindestens einmal einer dieser In-Label-Kodes zugeordnet wurde.

Tabelle 3.3.22.2.3.1: Verordnung von Fluorouracil im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU): Versicherte mit Nennung der Indikationen

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen	Anteil an ILU total
C160	Bösartige Neubildung: Kardia	3390	2,1%	4,89%
C161	Bösartige Neubildung: Fundus ventriculi	362	0,2%	0,52%
C162	Bösartige Neubildung: Corpus ventriculi	2046	1,3%	2,95%
C163	Bösartige Neubildung: Antrum pyloricum	1559	1,0%	2,25%
C164	Bösartige Neubildung: Pylorus	288	0,2%	0,42%
C165	Bösartige Neubildung: Kleine Kurvatur des Magens, nicht näher bezeichnet	346	0,2%	0,50%
C166	Bösartige Neubildung: Große Kurvatur des Magens, nicht näher bezeichnet	156	0,1%	0,22%
C168	Bösartige Neubildung: Magen, mehrere Teilbereiche überlappend	1412	0,9%	2,04%
C169	Bösartige Neubildung: Magen, nicht näher bezeichnet	6278	3,9%	9,05%
C180	Bösartige Neubildung: Zäkum	3754	2,4%	5,41%
C181	Bösartige Neubildung: Appendix vermiformis	475	0,3%	0,68%
C182	Bösartige Neubildung: Colon ascendens	6282	3,9%	9,06%
C183	Bösartige Neubildung: Flexura coli dextra [hepatica]	1328	0,8%	1,92%
C184	Bösartige Neubildung: Colon transversum	2724	1,7%	3,93%
C185	Bösartige Neubildung: Flexura coli sinistra [lienalis]	1199	0,8%	1,73%
C186	Bösartige Neubildung: Colon descendens	2749	1,7%	3,96%
C187	Bösartige Neubildung: Colon sigmoideum	11159	7,0%	16,09%
C188	Bösartige Neubildung: Kolon, mehrere Teilbereiche überlappend	1650	1,0%	2,38%
C189	Bösartige Neubildung: Kolon, nicht näher bezeichnet	21755	13,6%	31,37%
C19	Bösartige Neubildung am Rektosigmoid, Übergang	5625	3,5%	8,11%
C20	Bösartige Neubildung des Rektums	19247	12,0%	27,76%
C250	Bösartige Neubildung: Pankreaskopf	1544	1,0%	2,23%
C251	Bösartige Neubildung: Pankreaskörper	416	0,3%	0,60%
C252	Bösartige Neubildung: Pankreasschwanz	317	0,2%	0,46%
C253	Bösartige Neubildung: Ductus pancreaticus	30	0,0%	0,04%
C254	Bösartige Neubildung: Endokriner Drüsenanteil des Pankreas	64	0,0%	0,09%

C257	Bösartige Neubildung: Sonstige Teile des Pankreas	201	0,1%	0,29%
C258	Bösartige Neubildung: Pankreas, mehrere Teilbereiche überlappend	263	0,2%	0,38%
C259	Bösartige Neubildung: Pankreas, nicht näher bezeichnet	1908	1,2%	2,75%
C500	Bösartige Neubildung: Brustwarze und Warzenhof	1176	0,7%	1,70%
C501	Bösartige Neubildung: Zentraler Drüsenkörper der Brustdrüse	4517	2,8%	6,51%
C502	Bösartige Neubildung: Oberer innerer Quadrant der Brustdrüse	3989	2,5%	5,75%
C503	Bösartige Neubildung: Unterer innerer Quadrant der Brustdrüse	2044	1,3%	2,95%
C504	Bösartige Neubildung: Oberer äußerer Quadrant der Brustdrüse	12642	7,9%	18,23%
C505	Bösartige Neubildung: Unterer äußerer Quadrant der Brustdrüse	2788	1,7%	4,02%
C506	Bösartige Neubildung: Recessus axillaris der Brustdrüse	1564	1,0%	2,26%
C508	Bösartige Neubildung: Brustdrüse, mehrere Teilbereiche überlappend	7872	4,9%	11,35%
C509	Bösartige Neubildung: Brustdrüse, nicht näher bezeichnet	24613	15,4%	35,49%
			159732	
			ILU total	69344

3.3.22.2.4 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen

Als Mindestalter wurden 14 Jahre angenommen. Gemäß Tabellen 3.3.22.2.2.1 und 3.3.22.2.4.1 waren, soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung zulässt, zwischen 0,04%o bis 1,2%o der Patienten (entsprechend 1 bis 30 Patienten) jünger als 14 Jahre.

Tabelle 3.3.22.2.4.1: Verordnung von Fluorouracil im Alter von <18 Jahren (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	ILU+OLU
< 1 min	0,00000%	0,00000%	0,00000%	0,000%
1 < 14 min	0,00136%	0,00000%	0,00135%	0,001%
14 < 18 min	0,00136%	0,00135%	0,00135%	0,003%
< 1 max	0,00000%	0,00000%	0,00000%	0,000%
1 < 14 max	0,04080%	0,00000%	0,04042%	0,040%
14 < 18 max	0,04080%	0,04042%	0,04042%	0,081%
AGEGROUP	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	ILU+OLU
0 < 18 min	0,00273%	0,00135%	0,00270%	0,004%
0 < 18 max	0,08160%	0,04042%	0,08085%	0,121%

3.3.22.2.5 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen nach Geschlecht

Als Mindestalter wurden 14 Jahre angenommen. Gemäß Tab. 3.3.22.2.2.1 und Tab. 3.3.22.2.5.1 bestanden bei Kindern keine bedeutsamen Unterschiede zwischen den Geschlechtern im Off-

Label-Use bezüglich der Anwendungsgebiete, soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung erlaubt.

Tabelle 3.3.22.2.5.1: Verordnung von Fluorouracil bei Kindern und Jugendlichen als Anteil aller Verordnungen gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU), differenziert nach Geschlecht (max/min gemäß Datenschutzregelung; 1=w, 2=m).

AGEGROUP	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**
< 1 min	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%
1 < 14 min	1	0,002%	0,000%	0,002%	2	0,003%	0,000%	0,003%
14 < 18 min	1	0,000%	0,002%	0,000%	2	0,003%	0,000%	0,003%
< 1 max	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%
1 < 14 max	1	0,070%	0,000%	0,070%	2	0,098%	0,000%	0,096%
14 < 18 max	1	0,000%	0,070%	0,000%	2	0,098%	0,000%	0,096%
AGEGROUP	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**
0 < 18 min	1	0,002%	0,002%	0,002%	2	0,007%	0,000%	0,006%
0 < 18 max	1	0,070%	0,070%	0,070%	2	0,195%	0,000%	0,192%

Analysen der zugrunde liegenden Indikationen waren angesichts der geringen Anzahl Patienten in Verbindung mit der Datenschutzregelung unmöglich.

3.3.22.2.6 Analyse der Diagnosen in der Off-Label-Gruppe

In der OLU-Gruppe waren 643 Diagnosen mit 99.914 Nennungen bei einer Gruppengröße von 4.759 zu sichten. An Rang 3 fand sich der Kode C159 (Bösartige Neubildung: Ösophagus, nicht näher bezeichnet) entsprechend 33,6% der OLU-Gruppe. Deshalb wurden in der OLU-Gruppe die Kodes aus diesem Bereich gezielt gesichtet (Tab. 3.3.22.2.6.1). Dabei fanden sich weitere potenziell beabsichtigte Off-Label-Indikationen.

Tabelle 3.3.22.2.6.1: Verordnung von Fluorouracil außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): ausgewählte Diagnosen aus ICD-Kapitel C (4-Faches der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
C01	Bösartige Neubildung des Zungengrundes	288	1,5%	6,1%
C021	Bösartige Neubildung: Zungenrand	58	0,3%	1,2%
C028	Bösartige Neubildung: Zunge, mehrere Teilbereiche überlappend	46	0,2%	1,0%
C029	Bösartige Neubildung: Zunge, nicht näher bezeichnet	140	0,7%	2,9%
C040	Bösartige Neubildung: Vorderer Teil des Mundbodens	47	0,2%	1,0%
C041	Bösartige Neubildung: Seitlicher Teil des Mundbodens	35	0,2%	0,7%
C048	Bösartige Neubildung: Mundboden, mehrere Teilbereiche überlappend	100	0,5%	2,1%

C049	Bösartige Neubildung: Mundboden, nicht näher bezeichnet	201	1,1%	4,2%
C07	Bösartige Neubildung der Parotis	40	0,2%	0,8%
C098	Bösartige Neubildung: Tonsille, mehrere Teilbereiche überlappend	79	0,4%	1,7%
C099	Bösartige Neubildung: Tonsille, nicht näher bezeichnet	199	1,1%	4,2%
C102	Bösartige Neubildung: Seitenwand des Oropharynx	52	0,3%	1,1%
C108	Bösartige Neubildung: Oropharynx, mehrere Teilbereiche überlappend	238	1,3%	5,0%
C109	Bösartige Neubildung: Oropharynx, nicht näher bezeichnet	389	2,1%	8,2%
C118	Bösartige Neubildung: Nasopharynx, mehrere Teilbereiche überlappend	38	0,2%	0,8%
C119	Bösartige Neubildung: Nasopharynx, nicht näher bezeichnet	81	0,4%	1,7%
C12	Bösartige Neubildung des Recessus piriformis	47	0,2%	1,0%
C130	Bösartige Neubildung: Regio postcricoidea	36	0,2%	0,8%
C131	Bösartige Neubildung: Aryepiglottische Falte, hypopharyngeale Seite	35	0,2%	0,7%
C132	Bösartige Neubildung: Hinterwand des Hypopharynx	74	0,4%	1,6%
C138	Bösartige Neubildung: Hypopharynx, mehrere Teilbereiche überlappend	297	1,6%	6,2%
C139	Bösartige Neubildung: Hypopharynx, nicht näher bezeichnet	359	1,9%	7,5%
C140	Bösartige Neubildung: Pharynx, nicht näher bezeichnet	194	1,0%	4,1%
C148	Bösartige Neubildung: Lippe, Mundhöhle und Pharynx, mehrere Teilbereiche überlappend	39	0,2%	0,8%
C150	Bösartige Neubildung: Zervikaler Ösophagus	246	1,3%	5,2%
C151	Bösartige Neubildung: Thorakaler Ösophagus	618	3,3%	13,0%
C152	Bösartige Neubildung: Abdominaler Ösophagus	224	1,2%	4,7%
C153	Bösartige Neubildung: Ösophagus, oberes Drittel	265	1,4%	5,6%
C154	Bösartige Neubildung: Ösophagus, mittleres Drittel	390	2,1%	8,2%
C155	Bösartige Neubildung: Ösophagus, unteres Drittel	925	4,9%	19,4%
C158	Bösartige Neubildung: Ösophagus, mehrere Teilbereiche überlappend	327	1,7%	6,9%
C159	Bösartige Neubildung: Ösophagus, nicht näher bezeichnet	1599	8,5%	33,6%
C170	Bösartige Neubildung: Duodenum	88	0,5%	1,8%
C171	Bösartige Neubildung: Jejunum	43	0,2%	0,9%
C179	Bösartige Neubildung: Dünndarm, nicht näher bezeichnet	105	0,6%	2,2%
C210	Bösartige Neubildung: Anus, nicht näher bezeichnet	359	1,9%	7,5%

C211	Bösartige Neubildung: Analkanal	346	1,8%	7,3%
C218	Bösartige Neubildung: Rektum, Anus und Analkanal, mehrere Teilbereiche überlappend	147	0,8%	3,1%
C220	Leberzellkarzinom	55	0,3%	1,2%
C221	Intrahepatisches Gallengangskarzinom	258	1,4%	5,4%
C229	Bösartige Neubildung: Leber, nicht näher bezeichnet	113	0,6%	2,4%
C23	Bösartige Neubildung der Gallenblase	139	0,7%	2,9%
C240	Bösartige Neubildung: Extrahepatischer Gallengang	172	0,9%	3,6%
C260	Bösartige Neubildung: Intestinaltrakt, Teil nicht näher bezeichnet	31	0,2%	0,7%
C320	Bösartige Neubildung: Glottis	102	0,5%	2,1%
C321	Bösartige Neubildung: Supraglottis	91	0,5%	1,9%
C323	Bösartige Neubildung: Larynxknorpel	35	0,2%	0,7%
C328	Bösartige Neubildung: Larynx, mehrere Teilbereiche überlappend	139	0,7%	2,9%
C329	Bösartige Neubildung: Larynx, nicht näher bezeichnet	408	2,2%	8,6%
C341	Bösartige Neubildung: Oberlappen (-Bronchus)	63	0,3%	1,3%
C348	Bösartige Neubildung: Bronchus und Lunge, mehrere Teilbereiche überlappend	33	0,2%	0,7%
C349	Bösartige Neubildung: Bronchus oder Lunge, nicht näher bezeichnet	266	1,4%	5,6%
C443	Sonstige bösartige Neubildungen: Haut sonstiger und nicht näher bezeichneter Teile des Gesichtes	41	0,2%	0,9%
C445	Sonstige bösartige Neubildungen: Haut des Rumpfes	211	1,1%	4,4%
C449	Bösartige Neubildung der Haut, nicht näher bezeichnet	190	1,0%	4,0%
C482	Bösartige Neubildung: Peritoneum, nicht näher bezeichnet	32	0,2%	0,7%
C519	Bösartige Neubildung: Vulva, nicht näher bezeichnet	45	0,2%	0,9%
C538	Bösartige Neubildung: Cervix uteri, mehrere Teilbereiche überlappend	30	0,2%	0,6%
C539	Bösartige Neubildung: Cervix uteri, nicht näher bezeichnet	70	0,4%	1,5%
C55	Bösartige Neubildung des Uterus, Teil nicht näher bezeichnet	36	0,2%	0,8%
C56	Bösartige Neubildung des Ovars	79	0,4%	1,7%
C61	Bösartige Neubildung der Prostata	182	1,0%	3,8%
C64	Bösartige Neubildung der Niere, ausgenommen Nierenbecken	33	0,2%	0,7%
C679	Bösartige Neubildung: Harnblase, nicht näher bezeichnet	43	0,2%	0,9%
C760	Bösartige Neubildung ungenau bezeichneter Lokalisationen: Kopf, Gesicht und Hals	68	0,4%	1,4%

C770	Sekundäre und nicht näher bezeichnete bösartige Neubildung: Lymphknoten des Kopfes, des Gesichtes und des Halses	883	4,7%	18,6%
C771	Sekundäre und nicht näher bezeichnete bösartige Neubildung: Intrathorakale Lymphknoten	459	2,4%	9,6%
C772	Sekundäre und nicht näher bezeichnete bösartige Neubildung: Intraabdominale Lymphknoten	389	2,1%	8,2%
C774	Sekundäre und nicht näher bezeichnete bösartige Neubildung: Inguinale Lymphknoten und Lymphknoten der unteren Extremität	88	0,5%	1,8%
C775	Sekundäre und nicht näher bezeichnete bösartige Neubildung: Intrapelvine Lymphknoten	76	0,4%	1,6%
C778	Sekundäre und nicht näher bezeichnete bösartige Neubildung: Lymphknoten mehrerer Regionen	172	0,9%	3,6%
C779	Sekundäre und nicht näher bezeichnete bösartige Neubildung: Lymphknoten, nicht näher bezeichnet	515	2,7%	10,8%
C780	Sekundäre bösartige Neubildung der Lunge	852	4,5%	17,9%
C781	Sekundäre bösartige Neubildung des Mediastinums	41	0,2%	0,9%
C782	Sekundäre bösartige Neubildung der Pleura	57	0,3%	1,2%
C786	Sekundäre bösartige Neubildung des Retroperitoneums und des Peritoneums	290	1,5%	6,1%
C787	Sekundäre bösartige Neubildung der Leber und der intrahepatischen Gallengänge	826	4,4%	17,4%
C788	Sekundäre bösartige Neubildung sonstiger und nicht näher bezeichneter Verdauungsorgane	66	0,3%	1,4%
C792	Sekundäre bösartige Neubildung der Haut	60	0,3%	1,3%
C793	Sekundäre bösartige Neubildung des Gehirns und der Hirnhäute	46	0,2%	1,0%
C795	Sekundäre bösartige Neubildung des Knochens und des Knochenmarkes	384	2,0%	8,1%
C797	Sekundäre bösartige Neubildung der Nebenniere	46	0,2%	1,0%
C7988	Sekundäre bösartige Neubildung sonstiger näher bezeichneter Lokalisationen	248	1,3%	5,2%
C799	Sekundäre bösartige Neubildung nicht näher bezeichneter Lokalisation	297	1,6%	6,2%
C800	Bösartige Neubildung, primäre Lokalisation unbekannt, so bezeichnet	456	2,4%	9,6%
C809	Bösartige Neubildung, nicht näher bezeichnet	725	3,8%	15,2%
C859	Non-Hodgkin-Lymphom, nicht näher bezeichnet	70	0,4%	1,5%
C97	Bösartige Neubildungen als Primärtumoren an mehreren Lokalisationen	117	0,6%	2,5%
			18922	4759

Die gefundenen Nennungen aus ICD-Kapitel C könnten 100% des apparenten Off-Label-Use erklären, wobei unspezifische Kodes wie C809 (Bösartige Neubildung, nicht näher bezeichnet) nichts zur Quanfizierung beitragen konnten. Auch sind die Kodes nicht durchgehend disjunkt. Metastasen wurden bei 122% kodiert; indem ein Patient von Metastasen an mehreren Lokalisationen betroffen sein kann, waren die Nennungen der disjunkten Kodes aber nicht schlicht additiv interpretierbar. Es blieb unbekannt, inwieweit die für die Metastasen verantwortlichen Primärtumoren kodiert worden waren. Letztlich war eine Quantifizierung des Anteils der Patienten mit sekundären Neubildungen folglich unmöglich, so daß nur qualitativ angenommen werden konnte, wonach ein bedeutsamer Teil der Patienten von Metastasen betroffen war, also an fortgeschrittenen Malignomen litt.

Wurden bei den Primärtumoren (Tab. 3.3.22.2.6.1) nur der maximale Anteil der OLU-Gruppe zu jeder disjunkten Lokalisation addiert, so ergaben sich 110% der OLU-Gruppe. Insofern dürfte der Off-Label-Use durch diese Primärtumoren Tab. 3.3.22.2.6.1) vollständig aufgeklärt worden sein. Damit hätte der Off-Label-Use insbesondere Ösophaguskarzinomen gegolten, dann auch Kopf-Hals-Tumoren, Kehlkopfkarzinomen, primären Malignomen der Leber und Gallengänge, Malignomen des Dünndarms, der Lunge und Bronchien, der Haut sowie des männlichen und weiblichen Urogenitaltrakts. Für alle diese Malignome wird Fluorouracil in der Literatur diskutiert. Diese Malignome stellen überwiegend seltene Krankheiten dar.

Beim Vergleich der Häufigkeiten (Anteil an der Gruppe) der Nennungen aller ICD-Kodes der OLU-Gruppe mit den Häufigkeiten derselben Kodes der ILU-Gruppe wurden 32 Kodes der OLU-Gruppe in der ILU-Gruppe nicht angetroffen. Die 611 angetroffenen Kodes bedeuten, daß in der ILU-Gruppe diese Diagnosen als Komorbiditäten oder Diagnosewechsel im Beobachtungszeitraum vertreten waren, die in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use hätten motiviert haben können, sofern es sich nicht um scheinbaren Off-Label-Use infolge unvollständiger Kodierung handelte. 339 Kodes (einschließlich der in der ILU-Gruppe nicht angetroffenen Kodes) waren in der OLU-Gruppe häufiger als in der ILU-Gruppe, 304 Kodes in der ILU-Gruppe (Abb. 3.3.22.2.6.1). Formallogisch kann nicht davon ausgegangen werden, nur die in der OLU-Gruppe häufigeren Diagnosen kämen als Motiv für einen Off-Label-Use in Frage, denn z.B. eine Komorbidität in der ILU-Gruppe kann sehr wohl in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use initiiert haben.

Die als potenziell den Off-Label-Use motivierend identifizierten primären Malignome bestätigten sich bei Vergleich der Häufigkeiten in der ILU-Gruppe (Tab. 3.3.22.2.6.2). Dabei bestätigten auch die Häufigkeiten von Metastasen, daß es sich in beiden Gruppen jedenfalls in erheblichem Umfang um fortgeschrittene Malignome handelte (Tab. 3.3.22.2.6.2).

Tabelle 3.3.22.2.6.2: Verordnung von Fluorouracil außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Vergleich mit den Häufigkeiten in der ILU-Gruppe (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) der Diagnosen im ICD-Kapitel C

ICD_CODE	Differenz Anteil in OLU-Gruppe minus ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an OLU-Gruppe	ErsterWert von ICD_TITEL_2010/2011
C01	6,05%	0,00%	6,05%	Bösartige Neubildung des Zungengrundes
C021	1,22%	0,00%	1,22%	Bösartige Neubildung: Zungenrand
C028	0,97%	0,00%	0,97%	Bösartige Neubildung: Zunge, mehrere Teilbereiche überlappend
C029	2,94%	0,00%	2,94%	Bösartige Neubildung: Zunge, nicht näher bezeichnet

C040	0,99%	0,00%	0,99%	Bösartige Neubildung: Vorderer Teil des Mundbodens
C041	0,74%	0,00%	0,74%	Bösartige Neubildung: Seitlicher Teil des Mundbodens
C048	2,10%	0,00%	2,10%	Bösartige Neubildung: Mundboden, mehrere Teilbereiche überlappend
C049	4,17%	0,05%	4,22%	Bösartige Neubildung: Mundboden, nicht näher bezeichnet
C07	0,84%	0,00%	0,84%	Bösartige Neubildung der Parotis
C098	1,66%	0,00%	1,66%	Bösartige Neubildung: Tonsille, mehrere Teilbereiche überlappend
C099	4,18%	0,00%	4,18%	Bösartige Neubildung: Tonsille, nicht näher bezeichnet
C102	1,09%	0,00%	1,09%	Bösartige Neubildung: Seitenwand des Oropharynx
C108	5,00%	0,00%	5,00%	Bösartige Neubildung: Oropharynx, mehrere Teilbereiche überlappend
C109	8,13%	0,05%	8,17%	Bösartige Neubildung: Oropharynx, nicht näher bezeichnet
C118	0,80%	0,00%	0,80%	Bösartige Neubildung: Nasopharynx, mehrere Teilbereiche überlappend
C119	1,70%	0,00%	1,70%	Bösartige Neubildung: Nasopharynx, nicht näher bezeichnet
C12	0,99%	0,00%	0,99%	Bösartige Neubildung des Recessus piriformis
C130	0,76%	0,00%	0,76%	Bösartige Neubildung: Regio postcricoidea
C131	0,74%	0,00%	0,74%	Bösartige Neubildung: Aryepiglottische Falte, hypopharyngeale Seite
C132	1,55%	0,00%	1,55%	Bösartige Neubildung: Hinterwand des Hypopharynx
C138	6,24%	0,00%	6,24%	Bösartige Neubildung: Hypopharynx, mehrere Teilbereiche überlappend
C139	7,49%	0,06%	7,54%	Bösartige Neubildung: Hypopharynx, nicht näher bezeichnet
C140	4,08%	0,00%	4,08%	Bösartige Neubildung: Pharynx, nicht näher bezeichnet
C148	0,82%	0,00%	0,82%	Bösartige Neubildung: Lippe, Mundhöhle und Pharynx, mehrere Teilbereiche überlappend
C150	5,03%	0,14%	5,17%	Bösartige Neubildung: Zervikaler Ösophagus
C151	12,61%	0,38%	12,99%	Bösartige Neubildung: Thorakaler Ösophagus
C152	4,26%	0,45%	4,71%	Bösartige Neubildung: Abdominaler Ösophagus
C153	5,48%	0,09%	5,57%	Bösartige Neubildung: Ösophagus, oberes Drittel
C154	8,01%	0,19%	8,19%	Bösartige Neubildung: Ösophagus, mittleres Drittel
C155	17,81%	1,63%	19,44%	Bösartige Neubildung: Ösophagus, unteres Drittel

C158	6,56%	0,31%	6,87%	Bösartige Neubildung: Ösophagus, mehrere Teilbereiche überlappend
C159	31,38%	2,22%	33,60%	Bösartige Neubildung: Ösophagus, nicht näher bezeichnet
C170	1,56%	0,29%	1,85%	Bösartige Neubildung: Duodenum
C171	0,80%	0,10%	0,90%	Bösartige Neubildung: Jejunum
C179	1,75%	0,46%	2,21%	Bösartige Neubildung: Dünndarm, nicht näher bezeichnet
C210	6,64%	0,90%	7,54%	Bösartige Neubildung: Anus, nicht näher bezeichnet
C211	6,38%	0,89%	7,27%	Bösartige Neubildung: Analkanal
C218	1,57%	1,52%	3,09%	Bösartige Neubildung: Rektum, Anus und Analkanal, mehrere Teilbereiche überlappend
C220	0,84%	0,32%	1,16%	Leberzellkarzinom
C221	5,25%	0,18%	5,42%	Intrahepatisches Gallengangskarzinom
C229	1,16%	1,22%	2,37%	Bösartige Neubildung: Leber, nicht näher bezeichnet
C23	2,86%	0,06%	2,92%	Bösartige Neubildung der Gallenblase
C240	3,36%	0,25%	3,61%	Bösartige Neubildung: Extrahepatischer Gallengang
C260	-5,54%	6,19%	0,65%	Bösartige Neubildung: Intestinaltrakt, Teil nicht näher bezeichnet
C320	2,08%	0,06%	2,14%	Bösartige Neubildung: Glottis
C321	1,91%	0,00%	1,91%	Bösartige Neubildung: Supraglottis
C323	0,74%	0,00%	0,74%	Bösartige Neubildung: Larynxknorpel
C328	2,92%	0,00%	2,92%	Bösartige Neubildung: Larynx, mehrere Teilbereiche überlappend
C329	8,46%	0,11%	8,57%	Bösartige Neubildung: Larynx, nicht näher bezeichnet
C341	0,96%	0,36%	1,32%	Bösartige Neubildung: Oberlappen (-Bronchus)
C348	0,53%	0,17%	0,69%	Bösartige Neubildung: Bronchus und Lunge, mehrere Teilbereiche überlappend
C349	3,88%	1,71%	5,59%	Bösartige Neubildung: Bronchus oder Lunge, nicht näher bezeichnet
C443	0,26%	0,60%	0,86%	Sonstige bösartige Neubildungen: Haut sonstiger und nicht näher bezeichneter Teile des Gesichtes
C445	3,74%	0,70%	4,43%	Sonstige bösartige Neubildungen: Haut des Rumpfes
C449	2,30%	1,69%	3,99%	Bösartige Neubildung der Haut, nicht näher bezeichnet
C482	-1,12%	1,80%	0,67%	Bösartige Neubildung: Peritoneum, nicht näher bezeichnet
C519	0,87%	0,08%	0,95%	Bösartige Neubildung: Vulva, nicht näher bezeichnet
C538	0,57%	0,06%	0,63%	Bösartige Neubildung: Cervix uteri, mehrere Teilbereiche überlappend
C539	1,07%	0,41%	1,47%	Bösartige Neubildung: Cervix uteri, nicht näher bezeichnet

C55	0,43%	0,33%	0,76%	Bösartige Neubildung des Uterus, Teil nicht näher bezeichnet
C56	0,61%	1,05%	1,66%	Bösartige Neubildung des Ovars
C61	1,39%	2,43%	3,82%	Bösartige Neubildung der Prostata
C64	-0,10%	0,80%	0,69%	Bösartige Neubildung der Niere, ausgenommen Nierenbecken
C679	0,06%	0,84%	0,90%	Bösartige Neubildung: Harnblase, nicht näher bezeichnet
C760	1,43%	0,00%	1,43%	Bösartige Neubildung ungenau bezeichneter Lokalisationen: Kopf, Gesicht und Hals
C770	17,67%	0,89%	18,55%	Sekundäre und nicht näher bezeichnete bösartige Neubildung: Lymphknoten des Kopfes, des Gesichtes und des Halses
C771	7,64%	2,01%	9,64%	Sekundäre und nicht näher bezeichnete bösartige Neubildung: Intrathorakale Lymphknoten
C772	-6,27%	14,44%	8,17%	Sekundäre und nicht näher bezeichnete bösartige Neubildung: Intraabdominale Lymphknoten
C774	1,46%	0,39%	1,85%	Sekundäre und nicht näher bezeichnete bösartige Neubildung: Inguinale Lymphknoten und Lymphknoten der unteren Extremität
C775	-1,36%	2,96%	1,60%	Sekundäre und nicht näher bezeichnete bösartige Neubildung: Intrapelvine Lymphknoten
C778	1,79%	1,83%	3,61%	Sekundäre und nicht näher bezeichnete bösartige Neubildung: Lymphknoten mehrerer Regionen
C779	4,09%	6,73%	10,82%	Sekundäre und nicht näher bezeichnete bösartige Neubildung: Lymphknoten, nicht näher bezeichnet
C780	4,86%	13,04%	17,90%	Sekundäre bösartige Neubildung der Lunge
C781	0,60%	0,26%	0,86%	Sekundäre bösartige Neubildung des Mediastinums
C782	0,15%	1,05%	1,20%	Sekundäre bösartige Neubildung der Pleura
C786	-2,85%	8,94%	6,09%	Sekundäre bösartige Neubildung des Retroperitoneums und des Peritoneums
C787	-8,35%	25,71%	17,36%	Sekundäre bösartige Neubildung der Leber und der intrahepatischen Gallengänge
C788	0,11%	1,28%	1,39%	Sekundäre bösartige Neubildung sonstiger und nicht näher bezeichneter Verdauungsorgane
C792	0,24%	1,02%	1,26%	Sekundäre bösartige Neubildung der Haut
C793	0,04%	0,93%	0,97%	Sekundäre bösartige Neubildung des Gehirns und der Hirnhäute
C795	3,12%	4,95%	8,07%	Sekundäre bösartige Neubildung des Knochens und des Knochenmarkes
C797	0,35%	0,61%	0,97%	Sekundäre bösartige Neubildung der Nebenniere

C7988	1,73%	3,48%	5,21%	Sekundäre bösartige Neubildung sonstiger näher bezeichneter Lokalisationen
C799	1,33%	4,91%	6,24%	Sekundäre bösartige Neubildung nicht näher bezeichneter Lokalisation
C800	7,29%	2,29%	9,58%	Bösartige Neubildung, primäre Lokalisation unbekannt, so bezeichnet
C809	8,12%	7,12%	15,23%	Bösartige Neubildung, nicht näher bezeichnet
C859	0,86%	0,61%	1,47%	Non-Hodgkin-Lymphom, nicht näher bezeichnet
C97	0,93%	1,53%	2,46%	Bösartige Neubildungen als Primärtumoren an mehreren Lokalisationen

Zu den – disjunkten - Diagnosen mit den größten Unterschieden der Häufigkeiten gehörten Malignome des Ösophagus und der Kopf-Hals-Region (Tab. 3.3.22.2.6.3), vereinbar mit beabsichtigtem Off-Label-Use.

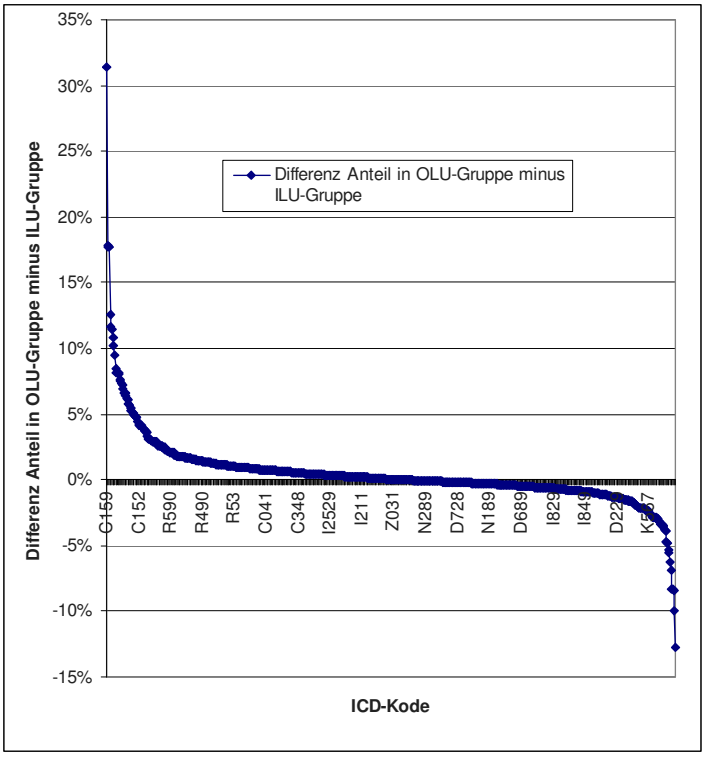


Abbildung 3.3.22.2.6.1: Verordnung von Fluorouracil außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) der Diagnosen

Tabelle 3.3.22.2.6.3: Verordnung von Fluorouracil außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Die 20 Diagnosen mit den größten Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) der Diagnosen (268% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	Differenz Anteil in OLU-Gruppe minus ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an ILU total	ErsterWert von Anteil an OLU-Gruppe	ErsterWert von ICD_TITEL_2010/2011
C159	31,38%	2,22%	33,60%	Bösartige Neubildung: Ösophagus, nicht näher bezeichnet
C155	17,81%	1,63%	19,44%	Bösartige Neubildung: Ösophagus, unteres Drittel
R139	17,67%	2,10%	19,77%	Sonstige und nicht näher bezeichnete Dysphagie
C770	17,67%	0,89%	18,55%	Sekundäre und nicht näher bezeichnete bösartige Neubildung: Lymphknoten des Kopfes, des Gesichtes und des Halses
C151	12,61%	0,38%	12,99%	Bösartige Neubildung: Thorakaler Ösophagus
F171	11,65%	6,54%	18,20%	Psychische und Verhaltensstörungen durch Tabak: Schädlicher Gebrauch
Z431	11,47%	0,43%	11,89%	Versorgung eines Gastrostomas
Z931	10,81%	0,37%	11,18%	Vorhandensein eines Gastrostomas
K222	10,26%	0,78%	11,03%	Ösophagusverschluss
R633	9,49%	2,85%	12,33%	Ernährungsprobleme und unsachgemäße Ernährung
C329	8,46%	0,11%	8,57%	Bösartige Neubildung: Larynx, nicht näher bezeichnet
F102	8,13%	1,71%	9,83%	Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol: Abhängigkeitssyndrom
C109	8,13%	0,05%	8,17%	Bösartige Neubildung: Oropharynx, nicht näher bezeichnet
C809	8,12%	7,12%	15,23%	Bösartige Neubildung, nicht näher bezeichnet
C154	8,01%	0,19%	8,19%	Bösartige Neubildung: Ösophagus, mittleres Drittel
C771	7,64%	2,01%	9,64%	Sekundäre und nicht näher bezeichnete bösartige Neubildung: Intrathorakale Lymphknoten
C139	7,49%	0,06%	7,54%	Bösartige Neubildung: Hypopharynx, nicht näher bezeichnet
C800	7,29%	2,29%	9,58%	Bösartige Neubildung, primäre Lokalisation unbekannt, so bezeichnet
Z430	7,18%	0,21%	7,40%	Versorgung eines Tracheostomas
Z923	6,87%	8,00%	14,88%	Bestrahlung in der Eigenanamnese

Als seltene Krankheiten – jenseits der von den zugelassenen Anwendungsgebieten bereits erfassten - als Motiv für einen Off-Label-Use wurden insbesondere Ösophaguskarzinome, dann auch Kopf-Hals-Tumoren, Kehlkopfkarzinomen, primären Malignomen der Leber und

Gallengänge, Malignomen des Dünndarms, sowie des männlichen und weiblichen Urogenitaltrakts identfiziert. Für alle diese Malignome wird Fluorouracil in der Literatur diskutiert.

3.3.22.3 Bewertung:

Der Off-Label-Use von Fluorouracil belief sich wahrscheinlich auf etwa 6%. Durch Off-Label-Use bei Ösophaguskarzinomen Kopf-Hals-Tumoren, Kehlkopfkarzinomen, primären Malignomen der Leber und Gallengänge, Malignomen des Dünndarms, der Lunge und Bronchien, der Haut sowie des männlichen und weiblichen Urogenitaltrakts wurde der Off-Label-Use wahrscheinlich vollständig aufgeklärt.

Das weibliche Geschlecht hatte einen Anteil von etwa 58%, was vermutlich dem Anteil des Brustkrebs bei In-Label-Use zuzuschreiben ist. Eine detaillierte Analyse wäre möglich, aber angesichts der Vielzahl unterschiedlicher Malignome hier mit unvertretbarem Aufwand verbunden. Entsprechendes gilt für die Altersverteilung.

Das Mindestalter von 14 jahren wurde kaum unterschritten, soweit die Datenschutzregel eine Abschätzung erlaubte.

3.3.22.3.1 OLU-Relevanz aus Perspektive seltener Krankheiten

Als seltene Krankheiten – jenseits der von den zugelassenen Anwendungsgebieten bereits erfassten - als Motiv für einen Off-Label-Use von Fluorouracil wurden insbesondere Ösophaguskarzinome, dann auch Kopf-Hals-Tumoren, Kehlkopfkarzinome, primären Malignome der Leber und Gallengänge, Malignome des Dünndarms, sowie des männlichen und weiblichen Urogenitaltrakts identfiziert. Für alle diese Malignome wird Fluorouracil in der Literatur diskutiert.

3.3.22.3.2 OLU-Relevanz aus quantitativer Perspektive

Fluorouracil wurde bei etwa 6% off-label i.w. bei seltenen Krankheiten eingesetzt.

3.3.23 Gemcitabin (L01BC05)

3.3.23.1 Anwendungsgebiete (2006/2009/2015):

- Gemcitabin ist in Kombination mit Cisplatin zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten *Harnblasenkarzinoms* angezeigt.
- Gemcitabin ist zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Adenokarzinom des *Pankreas* angezeigt.
- Gemcitabin ist in Kombination mit Cisplatin als Erstlinientherapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nichtkleinzelligen *Bronchialkarzinom* (NSCLC) angezeigt. Eine Gemcitabin-Monotherapie kann bei älteren Patienten oder solchen mit einem Performance Status 2 in Betracht gezogen werden.
- Gemcitabin ist in Kombination mit Carboplatin zur Behandlung von Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem epithelialen *Ovarialkarzinom*, bei Patientinnen mit einem Rezidiv nach einer rezidivfreien Zeit von mindestens 6 Monaten nach einer platinbasierten Erstlinientherapie angezeigt.
- Gemcitabin ist angezeigt in Kombination mit Paclitaxel für die Behandlung von Patientinnen mit nicht operablem, lokal rezidiviertem oder metastasiertem *Brustkrebs*, bei denen es nach einer adjuvanten/neoadjuvanten Chemotherapie zu einem Rezidiv kam. Die vorausgegangene Chemotherapie sollte ein Anthracyclin enthalten haben, sofern dieses nicht klinisch kontraindiziert war.

Die optimale Behandlungsdauer ist nicht exakt festgeschrieben; die Zahl der wöchentlichen Zyklen variiert zwischen den unterschiedlichen Malignomen.

Als Mindestalter wurden 18 Jahre angenommen („Gemcitabin wird für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren aufgrund unzureichender Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit nicht empfohlen.“).

Operationalisierung der Anwendungsgebiete:

- C25.- Bösartige Neubildung des Pankreas
- C34.- Bösartige Neubildung der Bronchien und der Lunge
- C50.- Bösartige Neubildung der Brustdrüse [Mamma]
- C56 Bösartige Neubildung des Ovars
- (C67- Bösartige Neubildung der Harnblase)

Kritik der Operationalisierung

Die Operationalisierung wurde nur als befriedigend bewertet, weil die histopathologischen Merkmale und weiteren Nebenbedingungen nicht gewürdigt werden konnten. Bei der Operationalisierung war der Kode C67- vergessen worden, so daß er nicht in das Datenbankabfrageskript aufgenommen werden konnte.

3.3.23.2. Ergebnisse:

3.3.23.2.1 Übersicht: Verordnungen nach Altersgruppen

Mit Gemcitabin wurden n=26.542 (OLU ILU) bzw. n=25.627 (ILU IOLU) Patienten behandelt (Tab. 3.3.23.2.1.1). Bei 99,95% der Patienten standen der Auswertung ambulant und ggf. anläßlich eines stationären Aufenthaltes im Beobachtungszeitraum kodierte Diagnosen, bei dem Rest ausschließlich anläßlich eines stationären Aufenthaltes kodierte Diagnosen zur Verfügung.

Patienten mit IOLU machten etwa 86% der OLU-Patienten aus, weshalb auf gesonderte Sichtung der Diagnosen in der IOLU-Gruppe verzichtet wurde. In erster Betrachtung gemäß Operationalisierung betrug ILU 75%, OLU 25% und IOLU 22%.

Tabelle 3.3.23.2.1.1: Verordnung von Gemcitabin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU)

	CNT_D_PSID **_IOLU**	CNT_D_PSID **_ILU**	CNT_D_PSID **_OLU**	Anteil IOLU an OLU	Anteil ambulant
	5640	19987	6555	86,04%	
total	25627		26542		
total	22,0%	75,3%	24,7%		
ambulant	5855	19737	6793	86,19%	
	25592		26530		
	22,9%	74,4%	25,6%		99,95%

Die drei Gruppen (ILU, OLU, IOLU) wiesen – soweit die Datenschutzregelung dies ermessen lässt – ähnliche Altersverteilungen mit Häufungen in der 6. bis 8. Dekade auf (Tab. 3.3.23.2.1.2, Abb. 3.3.23.2.2.1).

Tabelle 3.3.23.2.1.2: Verordnung von Gemcitabin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	CNT_D_PSID **_IOLU**	CNT_D_PSID **_ILU**	CNT_D_PSID **_OLU**
< 1			
1 < 14	30		30
14 < 18	30		30
18 < 30	59	30	63
30 < 40	83	158	96
40 < 50	356	1235	432
50 < 60	985	3705	1148
60 < 70	1531	6125	1818
70 < 80	2141	7300	2431
80 < 90	473	1418	550
90 < 100	30	30	30
>= 100			
subtotal min	5631	19943	6541
subtotal max	5718	20001	6628
total min	25574		26484
total max	25719		26629
total min	22,0%	75,3%	24,7%
total max	22,2%	75,1%	24,9%

3.3.23.2.2 Übersicht: Verordnungen nach Geschlecht und Altersgruppen

Bei einem Anteil von etwa 51% des weiblichen Geschlechtes („1“) lag die Quote des OLU beim männlichen Geschlecht um relativ etwa 35% höher (Tab. 3.3.23.2.2.1, Abb. 3.3.23.2.2.1), soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung erlaubte.

Tabelle 3.3.23.2.2.1: Verordnung von Gemcitabin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht (1=w, 2=m)

AGEGROUP	SEX	CNT_D_PSID_**IOLU**	CNT_D_PSID_**ILU**	CNT_D_PSID_**OLU**	SEX	CNT_D_PSID_**IOLU**	CNT_D_PSID_**ILU**	CNT_D_PSID_**OLU**
< 1	1				2	0	0	0
1 < 14	1	30		30	2	0	0	30
14 < 18	1	30		30	2	30	0	30
18 < 30	1	30	30	32	2	30	30	31
30 < 40	1	45	135	52	2	38	30	44
40 < 50	1	156	864	184	2	200	371	248
50 < 60	1	434	2146	506	2	551	1559	642
60 < 70	1	589	3252	710	2	942	2873	1108
70 < 80	1	816	3797	936	2	1325	3503	1495
80 < 90	1	208	780	240	2	265	638	310
90 < 100	1	30	30	30	2	30	30	30
>= 100	1				2	0	0	0
subtotal min		2252	10976	2663		3324	8947	3881
subtotal max		2368	11034	2750		3411	9034	3968
total min		13228		13639		12271		12828
total max		13402		13784		12445		13002
total min		17,0%	80,5%	19,5%		27,1%	69,7%	30,3%
total max		17,7%	80,0%	20,0%		27,4%	69,5%	30,5%
total min								26467
total max								26786
total min				51,5%				48,5%
total max				51,5%				48,5%

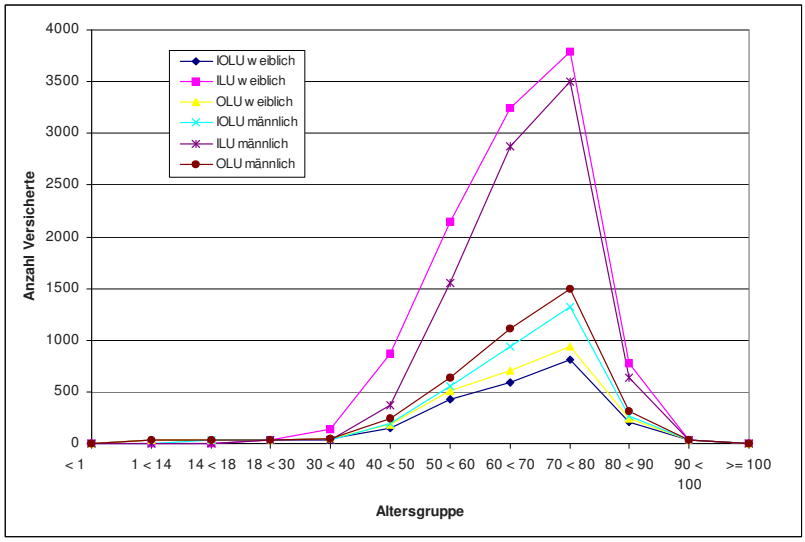


Abbildung 3.3.23.2.2.1: Verordnung von Gemcitabin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht

3.3.23.2.3 Analyse der Diagnosen in der In-Label-Gruppe

In der ILU-Gruppe fanden sich 43.489 Nennungen von 24 Kodes gemäß Operationalisierung, also mehr als dem Doppelten der Größe der ILU-Gruppe entsprechend (Tab. 3.3.23.2.3.1). Ursachen können nur Mehrfachkodierungen sein, also Komorbiditäten und oder infolge zwischen Ärzten und über die Quartale variierender Kodiergewohnheiten wechselnde Kodes, auch unterschiedliche Kodes zum selben Sachverhalt. Dennoch ist sicher, daß jedem Versicherten der ILU-Gruppe mindestens einmal einer dieser In-Label-Kodes zugeordnet wurde.

Tabelle 3.3.23.2.3.1: Verordnung von Gemcitabin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU): Versicherte mit Nennung der Indikationen

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen	Anteil an ILU total
C250	Bösartige Neubildung: Pankreaskopf	7198	16,6%	36,01%
C251	Bösartige Neubildung: Pankreaskörper	1747	4,0%	8,74%
C252	Bösartige Neubildung: Pankreasschwanz	1254	2,9%	6,27%
C253	Bösartige Neubildung: Ductus pancreaticus	119	0,3%	0,60%
C254	Bösartige Neubildung: Endokriner Drüsenanteil des Pankreas	98	0,2%	0,49%
C257	Bösartige Neubildung: Sonstige Teile des Pankreas	793	1,8%	3,97%
C258	Bösartige Neubildung: Pankreas, mehrere Teilbereiche überlappend	1134	2,6%	5,67%
C259	Bösartige Neubildung: Pankreas, nicht näher bezeichnet	8377	19,3%	41,91%
C340	Bösartige Neubildung: Hauptbronchus	1461	3,4%	7,31%
C341	Bösartige Neubildung: Oberlappen (-Bronchus)	3246	7,5%	16,24%
C342	Bösartige Neubildung: Mittellappen (-Bronchus)	414	1,0%	2,07%

C343	Bösartige Neubildung: Unterlappen (-Bronchus)	1763	4,1%	8,82%
C348	Bösartige Neubildung: Bronchus und Lunge, mehrere Teilbereiche überlappend	1635	3,8%	8,18%
C349	Bösartige Neubildung: Bronchus oder Lunge, nicht näher bezeichnet	6013	13,8%	30,08%
C500	Bösartige Neubildung: Brustwarze und Warzenhof	143	0,3%	0,72%
C501	Bösartige Neubildung: Zentraler Drüsenkörper der Brustdrüse	425	1,0%	2,13%
C502	Bösartige Neubildung: Oberer innerer Quadrant der Brustdrüse	208	0,5%	1,04%
C503	Bösartige Neubildung: Unterer innerer Quadrant der Brustdrüse	130	0,3%	0,65%
C504	Bösartige Neubildung: Oberer äußerer Quadrant der Brustdrüse	744	1,7%	3,72%
C505	Bösartige Neubildung: Unterer äußerer Quadrant der Brustdrüse	134	0,3%	0,67%
C506	Bösartige Neubildung: Recessus axillaris der Brustdrüse	197	0,5%	0,99%
C508	Bösartige Neubildung: Brustdrüse, mehrere Teilbereiche überlappend	1000	2,3%	5,00%
C509	Bösartige Neubildung: Brustdrüse, nicht näher bezeichnet	3216	7,4%	16,09%
C56	Bösartige Neubildung des Ovars	2040	4,7%	10,21%
			43489	
			ILU total	19987

3.3.23.2.4 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen

Als Mindestalter wurden 18 Jahre angenommen. Gemäß Tabellen 3.3.23.2.2.1 und 3.3.23.2.4.1 waren, soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung zulässt, zwischen 0,08%o bis 2,3%o der Patienten (entsprechend 2 bis 60 Patienten) jünger als 18 Jahre.

Tabelle 3.3.23.2.4.1: Verordnung von Gemcitabin im Alter von <18 Jahren (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	ILU+OLU
< 1 min	0,00000%	0,00000%	0,00000%	0,000%
1 < 14 min	0,00391%	0,00000%	0,00378%	0,004%
14 < 18 min	0,00391%	0,00000%	0,00378%	0,004%
< 1 max	0,00000%	0,00000%	0,00000%	0,000%
1 < 14 max	0,11665%	0,00000%	0,11266%	0,113%
14 < 18 max	0,11665%	0,00000%	0,11266%	0,113%
AGEGROUP	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	ILU+OLU
0 < 18 min	0,00782%	0,00000%	0,00755%	0,008%
0 < 18 max	0,23329%	0,00000%	0,22532%	0,225%

3.3.23.2.5 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen nach Geschlecht

Als Mindestalter wurden 18 Jahre angenommen. Gemäß Tab. 3.3.23.2.2.1 und Tab. 3.3.23.2.5.1 bestanden bei Kindern und Jugendlichen keine bedeutsamen Unterschiede zwischen den Geschlechtern im Off-Label-Use bezüglich der Anwendungsgebiete, soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung erlaubt.

Tabelle 3.3.23.2.5.1: Verordnung von Gemcitabin bei Kindern und Jugendlichen als Anteil aller Verordnungen gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU), differenziert nach Geschlecht (max/min gemäß Datenschutzregelung; 1=w, 2=m).

AGEGROUP	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**
< 1 min	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%
1 < 14 min	1	0,008%	0,000%	0,007%	2	0,000%	0,000%	0,008%
14 < 18 min	1	0,008%	0,000%	0,007%	2	0,008%	0,000%	0,008%
< 1 max	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%
1 < 14 max	1	0,224%	0,000%	0,218%	2	0,000%	0,000%	0,231%
14 < 18 max	1	0,224%	0,000%	0,218%	2	0,241%	0,000%	0,231%
AGEGROUP	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**
0 < 18 min	1	0,015%	0,000%	0,015%	2	0,008%	0,000%	0,016%
0 < 18 max	1	0,448%	0,000%	0,435%	2	0,241%	0,000%	0,461%

Analysen der zugrunde liegenden Indikationen waren angesichts der geringen Anzahl Patienten in Verbindung mit der Datenschutzregelung unmöglich.

3.3.23.2.6 Analyse der Diagnosen in der Off-Label-Gruppe

In der OLU-Gruppe waren 832 Diagnosen mit 182.176 Nennungen bei einer Gruppengröße von 6.555 zu sichten. An Rang 3 fand sich der Kode C679 (Bösartige Neubildung: Harnblase, nicht näher bezeichnet) entsprechend 34,4% der OLU-Gruppe. Neubildungen der Harnblase waren versehentlich nicht in die Operationalisierung aufgenommen worden; dieser Kode entsprach also einem In-Label-Use, so daß Rekonstruktionen erfolgen mussten. Deshalb wurden in der OLU-Gruppe die Kodes aus diesem Bereich gezielt gesichtet (Tab. 3.3.23.2.6.1). Dabei fanden sich weitere Kodes, die In-Label-Use darstellten, und potenziell beabsichtigte Off-Label-Indikationen. Der In-Label-Use bei Harnblasenkarzinom erklärte mindestens 34,4%, höchstens 62% der OLU-Gruppe, reduzierte also den Off-Label-Use auf 9% bis 16%.

Tabelle 3.3.23.2.6.1: Verordnung von Gemcitabin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): ausgewählte Diagnosen aus ICD-Kapitel C (4,5-Faches der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
C159	Bösartige Neubildung: Ösophagus, nicht näher bezeichnet	31	0,1%	0,5%
C169	Bösartige Neubildung: Magen, nicht näher bezeichnet	80	0,3%	1,2%
C187	Bösartige Neubildung: Colon sigmoideum	46	0,2%	0,7%

C189	Bösartige Neubildung: Kolon, nicht näher bezeichnet	184	0,6%	2,8%
C20	Bösartige Neubildung des Rektums	96	0,3%	1,5%
C220	Leberzellkarzinom	499	1,7%	7,6%
C221	Intrahepatisches Gallengangskarzinom	1462	4,9%	22,3%
C227	Sonstige näher bezeichnete Karzinome der Leber	106	0,4%	1,6%
C229	Bösartige Neubildung: Leber, nicht näher bezeichnet	477	1,6%	7,3%
C23	Bösartige Neubildung der Gallenblase	743	2,5%	11,3%
C240	Bösartige Neubildung: Extrahepatischer Gallengang	1028	3,5%	15,7%
C241	Bösartige Neubildung: Ampulla hepatopancreatica [Ampulla Vateri]	226	0,8%	3,4%
C248	Bösartige Neubildung: Gallenwege, mehrere Teilbereiche überlappend	164	0,6%	2,5%
C249	Bösartige Neubildung: Gallenwege, nicht näher bezeichnet	248	0,8%	3,8%
C260	Bösartige Neubildung: Intestinaltrakt, Teil nicht näher bezeichnet	30	0,1%	0,5%
C329	Bösartige Neubildung: Larynx, nicht näher bezeichnet	32	0,1%	0,5%
C384	Bösartige Neubildung: Pleura	73	0,2%	1,1%
C439	Bösartiges Melanom der Haut, nicht näher bezeichnet	121	0,4%	1,8%
C443	Sonstige bösartige Neubildungen: Haut sonstiger und nicht näher bezeichneter Teile des Gesichtes	57	0,2%	0,9%
C449	Bösartige Neubildung der Haut, nicht näher bezeichnet	170	0,6%	2,6%
C450	Mesotheliom der Pleura	72	0,2%	1,1%
C480	Bösartige Neubildung: Retroperitoneum	30	0,1%	0,5%
C482	Bösartige Neubildung: Peritoneum, nicht näher bezeichnet	150	0,5%	2,3%
C492	Bösartige Neubildung: Bindegewebe und andere Weichteilgewebe der unteren Extremität, einschließlich Hüfte	67	0,2%	1,0%
C494	Bösartige Neubildung: Bindegewebe und andere Weichteilgewebe des Abdomens	82	0,3%	1,3%
C499	Bösartige Neubildung: Bindegewebe und andere Weichteilgewebe, nicht näher bezeichnet	302	1,0%	4,6%
C538	Bösartige Neubildung: Cervix uteri, mehrere Teilbereiche überlappend	46	0,2%	0,7%
C539	Bösartige Neubildung: Cervix uteri, nicht näher bezeichnet	93	0,3%	1,4%
C541	Bösartige Neubildung: Endometrium	71	0,2%	1,1%
C542	Bösartige Neubildung: Myometrium	53	0,2%	0,8%
C548	Bösartige Neubildung: Corpus uteri, mehrere Teilbereiche überlappend	44	0,1%	0,7%

C549	Bösartige Neubildung: Corpus uteri, nicht näher bezeichnet	95	0,3%	1,4%
C55	Bösartige Neubildung des Uterus, Teil nicht näher bezeichnet	145	0,5%	2,2%
C579	Bösartige Neubildung: Weibliches Genitalorgan, nicht näher bezeichnet	52	0,2%	0,8%
C61	Bösartige Neubildung der Prostata	736	2,5%	11,2%
C621	Bösartige Neubildung: Deszendierter Hoden	36	0,1%	0,5%
C629	Bösartige Neubildung: Hoden, nicht näher bezeichnet	65	0,2%	1,0%
C639	Bösartige Neubildung: Männliches Genitalorgan, nicht näher bezeichnet	100	0,3%	1,5%
C64	Bösartige Neubildung der Niere, ausgenommen Nierenbecken	503	1,7%	7,7%
C65	Bösartige Neubildung des Nierenbeckens	583	2,0%	8,9%
C66	Bösartige Neubildung des Ureters	351	1,2%	5,4%
C670	Bösartige Neubildung: Trigonum vesicae	387	1,3%	5,9%
C671	Bösartige Neubildung: Apex vesicae	51	0,2%	0,8%
C672	Bösartige Neubildung: Laterale Harnblasenwand	542	1,8%	8,3%
C673	Bösartige Neubildung: Vordere Harnblasenwand	61	0,2%	0,9%
C674	Bösartige Neubildung: Hintere Harnblasenwand	193	0,7%	2,9%
C675	Bösartige Neubildung: Harnblasenhals	81	0,3%	1,2%
C676	Bösartige Neubildung: Ostium ureteris	68	0,2%	1,0%
C678	Bösartige Neubildung: Harnblase, mehrere Teilbereiche überlappend	1822	6,2%	27,8%
C679	Bösartige Neubildung: Harnblase, nicht näher bezeichnet	2258	7,6%	34,4%
C680	Bösartige Neubildung: Urethra	100	0,3%	1,5%
C688	Bösartige Neubildung: Harnorgane, mehrere Teilbereiche überlappend	63	0,2%	1,0%
C689	Bösartige Neubildung: Harnorgan, nicht näher bezeichnet	1527	5,2%	23,3%
C693	Bösartige Neubildung: Chorioidea	30	0,1%	0,5%
C762	Bösartige Neubildung ungenau bezeichneter Lokalisationen: Abdomen	69	0,2%	1,1%
C767	Bösartige Neubildung: Sonstige ungenau bezeichnete Lokalisationen	31	0,1%	0,5%
C770	Sekundäre und nicht näher bezeichnete bösartige Neubildung: Lymphknoten des Kopfes, des Gesichtes und des Halses	192	0,6%	2,9%
C771	Sekundäre und nicht näher bezeichnete bösartige Neubildung: Intrathorakale Lymphknoten	226	0,8%	3,4%
C772	Sekundäre und nicht näher bezeichnete bösartige Neubildung: Intraabdominale Lymphknoten	1172	4,0%	17,9%

C773	Sekundäre und nicht näher bezeichnete bösartige Neubildung: Axilläre Lymphknoten und Lymphknoten der oberen Extremität	31	0,1%	0,5%
C774	Sekundäre und nicht näher bezeichnete bösartige Neubildung: Inguinale Lymphknoten und Lymphknoten der unteren Extremität	145	0,5%	2,2%
C775	Sekundäre und nicht näher bezeichnete bösartige Neubildung: Intrapelvine Lymphknoten	705	2,4%	10,8%
C778	Sekundäre und nicht näher bezeichnete bösartige Neubildung: Lymphknoten mehrerer Regionen	426	1,4%	6,5%
C779	Sekundäre und nicht näher bezeichnete bösartige Neubildung: Lymphknoten, nicht näher bezeichnet	778	2,6%	11,9%
C780	Sekundäre bösartige Neubildung der Lunge	1261	4,3%	19,2%
C781	Sekundäre bösartige Neubildung des Mediastinums	32	0,1%	0,5%
C782	Sekundäre bösartige Neubildung der Pleura	152	0,5%	2,3%
C785	Sekundäre bösartige Neubildung des Dickdarmes und des Rektums	71	0,2%	1,1%
C786	Sekundäre bösartige Neubildung des Retroperitoneums und des Peritoneums	808	2,7%	12,3%
C787	Sekundäre bösartige Neubildung der Leber und der intrahepatischen Gallengänge	1910	6,5%	29,1%
C788	Sekundäre bösartige Neubildung sonstiger und nicht näher bezeichneter Verdauungsorgane	111	0,4%	1,7%
C790	Sekundäre bösartige Neubildung der Niere und des Nierenbeckens	37	0,1%	0,6%
C791	Sekundäre bösartige Neubildung der Harnblase sowie sonstiger und nicht näher bezeichneter Harnorgane	43	0,1%	0,7%
C792	Sekundäre bösartige Neubildung der Haut	132	0,4%	2,0%
C793	Sekundäre bösartige Neubildung des Gehirns und der Hirnhäute	100	0,3%	1,5%
C795	Sekundäre bösartige Neubildung des Knochens und des Knochenmarkes	923	3,1%	14,1%
C797	Sekundäre bösartige Neubildung der Nebenniere	94	0,3%	1,4%
C7982	Sekundäre bösartige Neubildung der Genitalorgane	34	0,1%	0,5%
C7988	Sekundäre bösartige Neubildung sonstiger näher bezeichneter Lokalisationen	469	1,6%	7,2%
C799	Sekundäre bösartige Neubildung nicht näher bezeichneter Lokalisation	544	1,8%	8,3%
C800	Bösartige Neubildung, primäre Lokalisation unbekannt, so bezeichnet	745	2,5%	11,4%
C809	Bösartige Neubildung, nicht näher bezeichnet	610	2,1%	9,3%

C811	Nodulär-sklerosierendes klassisches Hodgkin-Lymphom	30	0,1%	0,5%
C819	Hodgkin-Lymphom, nicht näher bezeichnet	149	0,5%	2,3%
C833	Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom	100	0,3%	1,5%
C851	B-Zell-Lymphom, nicht näher bezeichnet	87	0,3%	1,3%
C857	Sonstige näher bezeichnete Typen des Non-Hodgkin-Lymphoms	32	0,1%	0,5%
C859	Non-Hodgkin-Lymphom, nicht näher bezeichnet	321	1,1%	4,9%
C97	Bösartige Neubildungen als Primärtumoren an mehreren Lokalisationen	264	0,9%	4,0%
			29566	6555

Die disjunkten Kodes zu den Primärtumoren (Tab. 3.3.23.2.6.1) – ausschließlich der Neubildungen der Harnblase - erklärten etwa 124% der OLU-Gruppe. Die gefundenen Nennungen aus ICD-Kapitel C könnten also 100% des apparenten Off-Label-Use erklären. Metastasen wurden bei 159% kodiert; indem ein Patient von Metastasen an mehreren Lokalisationen betroffen sein kann, waren die Nennungen der disjunkten Kodes aber nicht schlicht additiv interpretierbar. Es blieb unbekannt, inwieweit die für die Metastasen verantwortlichen Primärtumoren kodiert worden waren. Letztlich war eine Quantifizierung des Anteils der Patienten mit sekundären Neubildungen folglich unmöglich, so daß nur qualitativ angenommen werden konnte, wonach ein bedeutsamer Teil der Patienten von Metastasen betroffen war, also an fortgeschrittenen Malignomen litt.

Wurden bei den Primärtumoren (Tab. 3.3.23.2.6.1) nur die eindeutig disjunkten Kodes der OLU-Gruppe addiert, so erklärten sich 100% der OLU-Gruppe. Insofern dürfte der Off-Label-Use durch diese Primärtumoren Tab. 3.3.23.2.6.1) vollständig aufgeklärt worden sein. Damit hätte der Off-Label-Use bösartige Neubildungen von Ösophagus, Magen, Kolon, Rektum, Leber, Gallenblase, extrahepatischen Gallengängen, Ampulla Vateri, Larynx, Haut (Melanom), Pleura (Mesotheliom), Retroperitoneum, Peritoneum, Bindegewebe der unteren Extremität, Cervix uteri, Endometrium, Myometrium, Prostata, Niere, Nierenbecken, Ureter, Aderhaut des Auges sowie Hodgkin- und Non-Hodgkin-Lymphomen gegolten. Für alle diese Malignome wird Gemcitabin in der Literatur diskutiert. Diese Malignome stellen überwiegend seltene Krankheiten dar.

Beim Vergleich der Häufigkeiten (Anteil an der Gruppe) der Nennungen aller ICD-Kodes der OLU-Gruppe mit den Häufigkeiten derselben Kodes der ILU-Gruppe wurden 35 Kodes der OLU-Gruppe in der ILU-Gruppe nicht angetroffen. Die 797 angetroffenen Kodes bedeuten, daß in der ILU-Gruppe diese Diagnosen als Komorbiditäten oder Diagnosewechsel im Beobachtungszeitraum vertreten waren, die in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use hätten motiviert haben können, sofern es sich nicht um scheinbaren Off-Label-Use infolge unvollständiger Kodierung handelte. 413 Kodes (einschließlich der in der ILU-Gruppe nicht angetroffenen Kodes) waren in der OLU-Gruppe häufiger als in der ILU-Gruppe, 419 Kodes in der ILU-Gruppe (Abb. 3.3.23.2.6.1). Formallogisch kann nicht davon ausgegangen werden, nur die in der OLU-Gruppe häufigeren Diagnosen kämen als Motiv für einen Off-Label-Use in Frage, denn z.B. eine Komorbidität in der ILU-Gruppe kann sehr wohl in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use initiiert haben.

Die als potenziell den Off-Label-Use motivierend identifizierten primären Malignome bestätigten sich bei Vergleich der Häufigkeiten in der ILU-Gruppe (Tab. 3.3.23.2.6.2).

Tabelle 3.3.23.2.6.2: Verordnung von Gemcitabin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Vergleich mit den Häufigkeiten in der ILU-Gruppe (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) der Diagnosen (Primärtumoren) im ICD-Kapitel C

ICD_CODE	Differenz Anteil in OLU-Gruppe minus ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an OLU-Gruppe	ErsterWert von ICD_TITEL_2010/2011
C159	0,30%	0,18%	0,47%	Bösartige Neubildung: "sophagus, nicht näher bezeichnet
C169	0,14%	1,08%	1,22%	Bösartige Neubildung: Magen, nicht näher bezeichnet
C187	0,11%	0,60%	0,70%	Bösartige Neubildung: Colon sigmoideum
C189	0,99%	1,82%	2,81%	Bösartige Neubildung: Kolon, nicht näher bezeichnet
C20	0,47%	0,99%	1,46%	Bösartige Neubildung des Rektums
C220	6,86%	0,75%	7,61%	Leberzellkarzinom
C221	20,16%	2,15%	22,30%	Intrahepatisches Gallengangskarzinom
C227	1,47%	0,15%	1,62%	Sonstige näher bezeichnete Karzinome der Leber
C229	5,86%	1,42%	7,28%	Bösartige Neubildung: Leber, nicht näher bezeichnet
C23	10,55%	0,78%	11,33%	Bösartige Neubildung der Gallenblase
C240	12,45%	3,23%	15,68%	Bösartige Neubildung: Extrahepatischer Gallengang
C241	1,15%	2,30%	3,45%	Bösartige Neubildung: Ampulla hepatopancreatica [Ampulla Vateri]
C248	2,17%	0,34%	2,50%	Bösartige Neubildung: Gallenwege, mehrere Teilbereiche überlappend
C249	3,22%	0,57%	3,78%	Bösartige Neubildung: Gallenwege, nicht näher bezeichnet
C260	0,18%	0,28%	0,46%	Bösartige Neubildung: Intestinaltrakt, Teil nicht näher bezeichnet
C329	0,06%	0,43%	0,49%	Bösartige Neubildung: Larynx, nicht näher bezeichnet
C384	-1,75%	2,86%	1,11%	Bösartige Neubildung: Pleura
C439	0,96%	0,89%	1,85%	Bösartige Melanom der Haut, nicht näher bezeichnet
C443	0,12%	0,75%	0,87%	Sonstige bösartige Neubildungen: Haut sonstiger und nicht näher bezeichneter Teile des Gesichtes
C449	0,41%	2,18%	2,59%	Bösartige Neubildung der Haut, nicht näher bezeichnet
C450	0,83%	0,27%	1,10%	Mesotheliom der Pleura
C480	0,46%	0,00%	0,46%	Bösartige Neubildung: Retroperitoneum
C482	-1,13%	3,42%	2,29%	Bösartige Neubildung: Peritoneum, nicht näher bezeichnet
C492	1,02%	0,00%	1,02%	Bösartige Neubildung: Bindegewebe und andere Weichteilgewebe der unteren Extremität, einschliesslich Hüfte

C494	1,25%	0,00%	1,25%	Bösartige Neubildung: Bindegewebe und andere Weichteilgewebe des Abdomens
C499	3,40%	1,21%	4,61%	Bösartige Neubildung: Bindegewebe und andere Weichteilgewebe, nicht näher bezeichnet
C538	0,70%	0,00%	0,70%	Bösartige Neubildung: Cervix uteri, mehrere Teilbereiche überlappend
C539	0,60%	0,82%	1,42%	Bösartige Neubildung: Cervix uteri, nicht näher bezeichnet
C541	0,45%	0,63%	1,08%	Bösartige Neubildung: Endometrium
C542	0,81%	0,00%	0,81%	Bösartige Neubildung: Myometrium
C548	0,67%	0,00%	0,67%	Bösartige Neubildung: Corpus uteri, mehrere Teilbereiche.überlappend
C549	0,95%	0,50%	1,45%	Bösartige Neubildung: Corpus uteri, nicht näher bezeichnet
C55	1,27%	0,94%	2,21%	Bösartige Neubildung des Uterus, Teil nicht näher bezeichnet
C579	0,48%	0,32%	0,79%	Bösartige Neubildung: Weibliches Genitalorgan, nicht näher bezeichnet
C61	8,07%	3,16%	11,23%	Bösartige Neubildung der Prostata
C621	0,55%	0,00%	0,55%	Bösartige Neubildung: Deszendierter Hoden
C629	0,82%	0,18%	0,99%	Bösartige Neubildung: Hoden, nicht näher bezeichnet
C639	1,53%	0,00%	1,53%	Bösartige Neubildung: Männliches Genitalorgan, nicht näher bezeichnet
C64	6,16%	1,52%	7,67%	Bösartige Neubildung der Niere, ausgenommen Nierenbecken
C65	8,44%	0,46%	8,89%	Bösartige Neubildung des Nierenbeckens
C66	5,35%	0,00%	5,35%	Bösartige Neubildung des Ureters
C670	5,73%	0,18%	5,90%	Bösartige Neubildung: Trigonum vesicae
C671	0,78%	0,00%	0,78%	Bösartige Neubildung: Apex vesicae
C672	7,97%	0,30%	8,27%	Bösartige Neubildung: Laterale Harnblasenwand
C673	0,93%	0,00%	0,93%	Bösartige Neubildung: Vordere Harnblasenwand
C674	2,94%	0,00%	2,94%	Bösartige Neubildung: Hintere Harnblasenwand
C675	1,24%	0,00%	1,24%	Bösartige Neubildung: Harnblasenhals
C676	1,04%	0,00%	1,04%	Bösartige Neubildung: Ostium ureteris
C678	26,78%	1,01%	27,80%	Bösartige Neubildung: Harnblase, mehrere Teilbereiche überlappend
C679	32,28%	2,17%	34,45%	Bösartige Neubildung: Harnblase, nicht näher bezeichnet
C680	1,53%	0,00%	1,53%	Bösartige Neubildung: Urethra
C688	0,96%	0,00%	0,96%	Bösartige Neubildung: Harnorgane, mehrere Teilbereiche überlappend
C689	22,10%	1,20%	23,30%	Bösartige Neubildung: Harnorgan, nicht näher bezeichnet
C693	0,46%	0,00%	0,46%	Bösartige Neubildung: Chorioidea

C762	0,40%	0,65%	1,05%	Bösartige Neubildung ungenau bezeichneter Lokalisationen: Abdomen
C767	-0,10%	0,58%	0,47%	Bösartige Neubildung: Sonstige ungenau bezeichnete Lokalisationen
C811	0,46%	0,00%	0,46%	Nodulär-sklerosierendes klassisches Hodgkin-Lymphom
C819	2,11%	0,17%	2,27%	Hodgkin-Lymphom, nicht näher bezeichnet
C833	1,53%	0,00%	1,53%	Diffuses grosszelliges B-Zell-Lymphom
C851	1,33%	0,00%	1,33%	B-Zell-Lymphom, nicht näher bezeichnet
C857	0,49%	0,00%	0,49%	Sonstige näher bezeichnete Typen des Non-Hodgkin-Lymphoms
C859	3,84%	1,06%	4,90%	Non-Hodgkin-Lymphom, nicht näher bezeichnet
C97	1,56%	2,47%	4,03%	Bösartige Neubildungen als Primärtumoren an mehreren Lokalisationen

Zu den – disjunkten - Diagnosen mit den größten Unterschieden der Häufigkeiten gehörten Malignome von Gallengängen und Gallenblase (Tab. 3.3.23.2.6.3), vereinbar mit beabsichtigtem Off-Label-Use.

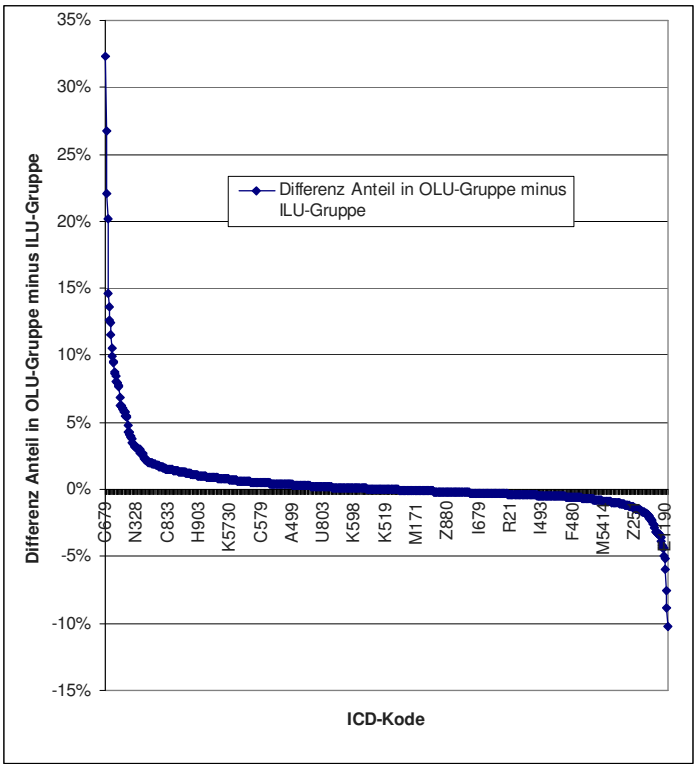


Abbildung 3.3.23.2.6.1: Verordnung von Gemcitabin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) der Diagnosen

Tabelle 3.3.23.2.6.3: Verordnung von Gemcitabin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Die 10 Diagnosen mit den größten Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) der Diagnosen (208% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	Differenz Anteil in OLU-Gruppe minus ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an ILU total	ErsterWert von Anteil an OLU-Gruppe	ErsterWert von ICD_TITEL_2010/2011
C679	32,28%	2,17%	34,45%	Bösartige Neubildung: Harnblase, nicht näher bezeichnet
C678	26,78%	1,01%	27,80%	Bösartige Neubildung: Harnblase, mehrere Teilbereiche überlappend
C689	22,10%	1,20%	23,30%	Bösartige Neubildung: Harnorgan, nicht näher bezeichnet
C221	20,16%	2,15%	22,30%	Intrahepatisches Gallengangskarzinom
N390	14,64%	14,27%	28,91%	Harnwegsinfektion, Lokalisation nicht näher bezeichnet
N133	13,63%	3,10%	16,74%	Sonstige und nicht näher bezeichnete Hydronephrose
Z906	12,60%	0,21%	12,81%	Verlust anderer Teile des Harntraktes
C240	12,45%	3,23%	15,68%	Bösartige Neubildung: Extrahepatischer Gallengang
R31	11,50%	3,01%	14,51%	Nicht näher bezeichnete Hämaturie
C23	10,55%	0,78%	11,33%	Bösartige Neubildung der Gallenblase

Als – überwiegend seltene - Krankheiten – jenseits der von den zugelassenen Anwendungsgebieten bereits erfassten - als Motiv für einen Off-Label-Use wurden bösartige Neubildungen von Ösophagus, Magen, Kolon, Rektum, Leber, Gallenblase, extrahepatischen Gallengängen, Ampulla Vateri, Larynx, Haut (Melanom), Pleura (Mesotheliom), Retroperitoneum, Peritoneum, Bindegewebe der unteren Extremität, Cervix uteri, Endometrium, Myometrium, Prostata, Niere, Nierenbecken, Ureter, Aderhaut des Auges sowie Hodgkin- und Non-Hodgkin-Lymphome identfiziert. Für alle diese Malignome wird Gemcitabin in der Literatur diskutiert..

3.3.23.3 Bewertung:

Nach Rekonstruktionen wegen des fehlenden Einbezugs der Neubildungen der Harnblase in die Operationalisierung belief sich der Off-Label-Use von Gemcitabin auf 9% bis 16%. Durch Off-Label-Use bei bösartigen Neubildungen von Ösophagus, Magen, Kolon, Rektum, Leber, Gallenblase, extrahepatischen Gallengängen, Ampulla Vateri, Larynx, Haut (Melanom), Pleura (Mesotheliom), Retroperitoneum, Peritoneum, Bindegewebe der unteren Extremität, Cervix uteri, Endometrium, Myometrium, Prostata, Niere, Nierenbecken, Ureter, Aderhaut des Auges sowie Hodgkin- und Non-Hodgkin-Lymphomen wurde der Off-Label-Use wahrscheinlich vollständig aufgeklärt.

Das weibliche Geschlecht hatte einen Anteil von etwa 52%, was einer detaillierten Analyse grundsätzlich zugänglich wäre, aber angesichts der Vielzahl unterschiedlicher Malignome hier mit unvertretbarem Aufwand verbunden. Entsprechendes gilt für die Altersverteilung.

Das Mindestalter von 18 jahren wurde kaum (gemäß Datenschutzregelung bei 2 bis 60 Patienten) unterschritten.

3.3.23.3.1 OLU-Relevanz aus Perspektive seltener Krankheiten

Als seltene Krankheiten – jenseits der von den zugelassenen Anwendungsgebieten bereits erfassten - als Motiv für einen Off-Label-Use von Gemcitabin wurden bösartige Neubildungen von Ösophagus, Leber, Gallenblase, extrahepatischen Gallengängen, Ampulla Vateri, Larynx, Pleura (Mesotheliom), Retroperitoneum, Peritoneum, Bindegewebe der unteren Extremität, Cervix uteri, Endometrium, Myometrium, Niere (Hypernephrom), Nierenbecken, Ureter, Aderhaut des Auges sowie Hodgkin- und Non-Hodgkin-Lymphome identfiziert. Für anscheinend alle diese Malignome wird Gemcitabin in der Literatur diskutiert..

3.3.23.3.2 OLU-Relevanz aus quantitativer Perspektive

Gemcitabin wurde bei 9% bis 16% off-label i.w. bei seltenen Krankheiten eingesetzt.

3.3.24 Hydroxycarbamid (L01XX05)

3.3.24.1 Anwendungsgebiete (2008/2010):

Hydroxycarbamid ist angezeigt zur Behandlung von Patienten mit:

- chronisch myeloischer Leukämie (CML) in der chronischen oder akzelerierten Phase der Krankheit
- essentieller Thrombozythämie oder Polycythämia vera mit hohem Risiko für thromboembolische Komplikationen.
- Zur Prävention rekurrierender schmerzhafter vasookklusiver Krisen einschließlich akutem Thoraxsyndrom bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern über 2 Jahren mit symptomatischer Sichelzellanämie

Die zugelassenen Anwendungsgebiete unterscheiden sich zwischen unterschiedlichen Fertigarzneimitteln.

Die optimale Behandlungsdauer ist nicht festgeschrieben.

Als Mindestalter wurden 2 Jahre angenommen, wobei sich verschiedene Fertigarzneimittel unterscheiden.

Operationalisierung der Anwendungsgebiete:

- C92.1- Chronische myeloische Leukämie [CML], BCR/ABL-positiv
- D47.3 Essentielle (hämorrhagische) Thrombozythämie
- D45 Polycythaemia vera
- D57.- Sichelzellenkrankheiten

Kritik der Operationalisierung

Die Operationalisierung wurde als gut bewertet; jedoch war bei der Operationalisierung die Sichelzellanämie entgangen infolge der unterschiedlichen Anwendungsgebiete verschiedener Fertigarzneimittel.

3.3.24.2. Ergebnisse:

3.3.24.2.1 Übersicht: Verordnungen nach Altersgruppen

Mit Hydroxycarbamid wurden n=22.070 (OLU+ILU) bzw. n=20.304 (ILU+IOLU) Patienten behandelt (Tab. 3.3.24.2.1.1). Bei 99,90% der Patienten standen der Auswertung ambulant und ggf. anläßlich eines stationären Aufenthaltes im Beobachtungszeitraum kodierte Diagnosen, bei dem Rest ausschließlich anläßlich eines stationären Aufenthaltes kodierte Diagnosen zur Verfügung. Patienten mit IOLU machten 67% der OLU-Patienten aus. In erster Betrachtung gemäß Operationalisierung betrug ILU 75%, OLU 25% und IOLU 18%.

Tabelle 3.3.24.2.1.1: Verordnung von Hydroxycarbamid im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU)

	CNT_D_PSID **_IOLU**	CNT_D_PSID **_ILU**	CNT_D_PSID **_OLU**	Anteil IOLU an OLU	Anteil ambulant
	3657	16647	5423	67,43%	
total	20304		22070		
total	18,0%	75,4%	24,6%		
ambulant	4158	15925	6124	67,90%	
	20083		22049		
	20,7%	72,2%	27,8%		99,90%

Die Altersverteilungen der drei Gruppen (ILU, OLU, IOLU) waren vergleichbar mit Gipfeln in der 7. Dekade (Tab. 3.3.24.2.1.2, Abb. 3.3.24.2.2.1), soweit die Datenschutzregelung eine Einschätzung erlaubte.

Tabelle 3.3.24.2.1.2: Verordnung von Hydroxycarbamid im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	CNT_D_PSID **_IOLU**	CNT_D_PSID **_ILU**	CNT_D_PSID **_OLU**
< 1			
1 < 14	78	30	115
14 < 18	30		30
18 < 30	65	47	87
30 < 40	64	161	83
40 < 50	202	761	273
50 < 60	342	1788	492
60 < 70	644	3448	981
70 < 80	1300	6414	1920
80 < 90	857	3669	1309
90 < 100	83	354	133
>= 100		30	30
subtotal min	3636	16644	5395
subtotal max	3665	16702	5453
total min	20280		22039
total max	20367		22155
total min	17,9%	75,5%	24,5%
total max	18,0%	75,4%	24,6%

3.3.24.2.2 Übersicht: Verordnungen nach Geschlecht und Altersgruppen

Bei einem Anteil von etwa 60% (Datenschutzregelung) des weiblichen Geschlechtes („1“) war die Quote des OLU bezüglich des Anwendungsgebietes beim männlichen Geschlecht um etwa relativ 10% höher (Tab. 3.3.24.2.2.1, Abb. 3.3.24.2.2.1), soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung erlaubte.

Tabelle 3.3.24.2.2.1: Verordnung von Hydroxycarbamid im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht (1=w, 2=m)

AGEGROUP	SEX	CNT_D_PSID_**IOLU**	CNT_D_PSID_**ILU**	CNT_D_PSID_**OLU**	SEX	CNT_D_PSID_**IOLU**	CNT_D_PSID_**ILU**	CNT_D_PSID_**OLU**
< 1	1				2	0	0	0
1 < 14	1	37		58	2	41	30	57
14 < 18	1	30		30	2	30	0	30
18 < 30	1	30	30	43	2	35	30	44
30 < 40	1	31	88	41	2	33	73	42
40 < 50	1	118	417	160	2	84	344	113
50 < 60	1	173	953	255	2	169	835	237
60 < 70	1	314	1877	493	2	330	1571	488
70 < 80	1	698	3822	1051	2	602	2592	869
80 < 90	1	577	2624	896	2	280	1045	413
90 < 100	1	62	295	104	2	30	59	30
>= 100	1		30	30	2	0	0	0
subtotal min		2012	10078	3103		1576	6521	2265
subtotal max		2070	10136	3161		1634	6579	2323
total min		12090		13181		8097		8786
total max		12206		13297		8213		8902
total min		16,6%	76,5%	23,5%		19,5%	74,2%	25,8%
total max		17,0%	76,2%	23,8%		19,9%	73,9%	26,1%
total min								21967
total max								22199
total min				60,0%				40,0%
total max				59,9%				40,1%

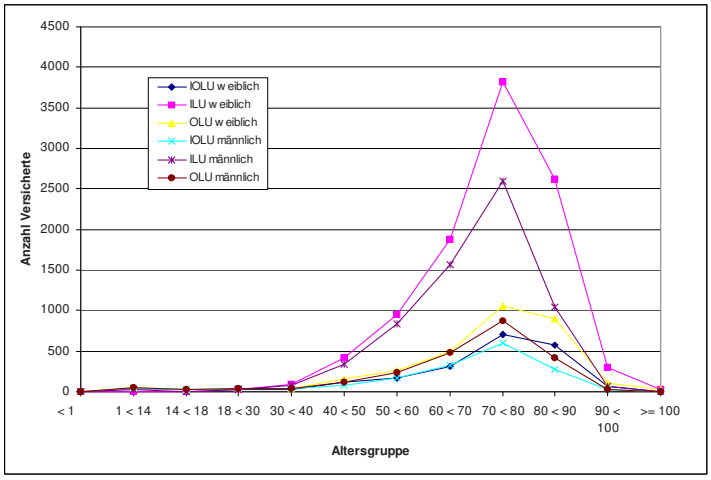


Abbildung 3.3.24.2.2.1: Verordnung von Hydroxycarbamid im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht

3.3.24.2.3 Analyse der Diagnosen in der In-Label-Gruppe

In der ILU-Gruppe fanden sich 18.769 Nennungen von 5 Kodes gemäß Operationalisierung, also die Größe der ILU-Gruppe wenig übersteigend (Tab. 3.3.24.2.3.1). Ursachen können nur Mehrfachkodierungen sein, also Komorbiditäten und oder infolge zwischen Ärzten und über die Quartale variierender Kodiergewohnheiten wechselnde Kodes, auch unterschiedliche Kodes zum selben Sachverhalt. Dennoch ist sicher, daß jedem Versicherten der ILU-Gruppe mindestens einmal einer dieser In-Label-Kodes zugeordnet wurde. Kodes zu Thrombozythämien führten.

Tabelle 3.3.24.2.3.1: Verordnung von Hydroxycarbamid im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU): Versicherte mit Nennung der Indikationen

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen	Anteil an ILU total
C921	Chronische myeloische Leukämie	346	1,8%	2,08%
C9210	Chronische myeloische Leukämie: Ohne Angabe einer kompletten Remission	1896	10,1%	11,39%
C9211	Chronische myeloische Leukämie: In kompletter Remission	114	0,6%	0,68%
D45	Polycythaemia vera	7389	39,4%	44,39%
D473	Essentielle (hämorrhagische) Thrombozythämie	9024	48,1%	54,21%
			18769	
			ILU total	16647

3.3.24.2.4 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen

Als Mindestalter wurden 2 Jahre angenommen. Diese Altersgrenze konnte nicht gewürdigt werden, weil die Datenbankabfragen aus Effizienzgründen standardisiert sein mussten. Gemäß Tabellen 3.3.24.2.2.1 und 3.3.24.2.4.1 waren, soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung zulässt, 0,5% bis 0,7% der Patienten jünger als 14 Jahre entsprechend 116 bis 145 Patienten.

Tabelle 3.3.24.2.4.1: Verordnung von Hydroxycarbamid im Alter von <18 Jahren (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	ILU+OLU
< 1 min	0,00000%	0,00000%	0,00000%	0,000%
1 < 14 min	0,38462%	0,00454%	0,52180%	0,526%
14 < 18 min	0,00493%	0,00000%	0,00454%	0,005%
< 1 max	0,00000%	0,00000%	0,00000%	0,000%
1 < 14 max	0,38297%	0,13541%	0,51907%	0,654%
14 < 18 max	0,14730%	0,00000%	0,13541%	0,135%
AGEGROUP	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	ILU+OLU
0 < 18 min	0,38955%	0,00454%	0,52634%	0,531%
0 < 18 max	0,53027%	0,13541%	0,65448%	0,790%

3.3.24.2.5 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen nach Geschlecht

Als Mindestalter wurden 2 Jahre angenommen. Diese Altersgrenze konnte nicht gewürdigt werden, weil die Datenbankabfragen aus Effizienzgründen standardisiert sein mussten. Gemäß

Tab. 3.3.24.2.2.1 und Tab. 3.3.24.2.5.1 wurde das Alter von 14 Jahren bei beiden Geschlechtern gleichermaßen unterschritten, soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung erlaubte.

Tabelle 3.3.24.2.5.1: Verordnung von Hydroxycarbamid bei Kindern und Jugendlichen als Anteil aller Verordnungen gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU), differenziert nach Geschlecht (max/min gemäß Datenschutzregelung; 1=w, 2=m).

AGEGROUP	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**
< 1 min	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%
1 < 14 min	1	0,306%	0,000%	0,440%	2	0,506%	0,011%	0,649%
14 < 18 min	1	0,008%	0,000%	0,008%	2	0,012%	0,000%	0,011%
< 1 max	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%
1 < 14 max	1	0,303%	0,000%	0,436%	2	0,499%	0,337%	0,640%
14 < 18 max	1	0,246%	0,000%	0,226%	2	0,365%	0,000%	0,337%
AGEGROUP	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**
0 < 18 min	1	0,314%	0,000%	0,448%	2	0,519%	0,011%	0,660%
0 < 18 max	1	0,549%	0,000%	0,662%	2	0,864%	0,337%	0,977%

3.3.24.2.6 Analyse der Diagnosen in der Off-Label-Gruppe

In der OLU-Gruppe waren 650 Diagnosen mit 107.375 Nennungen zu sichten. Bei 9,3% der OLU-Gruppe war eine Sichelzellanämie kodiert, womit sich der Off-Label-Use auf 22,3% reduzierte. An Rang 1 fand sich Kode (Chronische myeloproliferative Krankheit) mit 66,1% der OLU-Gruppe, weshalb dieser ICD-Kapitel C und D gezielt gesichtet wurden (Tab. 3.3.24.2.6.1). Der Begriff Chronische myeloproliferative Krankheit stellt einen Oberbegriff für eine Reihe Krankheiten mit monoklonaler Proliferation einer myeloischer Stammzellen dar, dem u.a. Chronisch myeloische Leukämien (CML; C92.1), Polycythaemia vera (PV; D45), Essentielle Thrombozythämie (ET; D47.3), Osteomyelofibrose (D47.4) untergeordnet werden, so daß es sich um unscharfe Kodierung eines In-Label-Use gehandelt haben konnte. Dies war nicht weiter aufklärbar. Bei konservativer Betrachtung konnte sich dadurch der Off-Label-Use auf 6% (und auch darunter) reduzieren. Bei myelodysplastischen Syndromen und akuten myeloischen Leukämien sowie chronisch lymphatischen Leukämien wird in der Literatur der Einsatz von Hydroxycarbamid diskutiert.

Unter den nicht quantifizierten Diagnosen fanden sich darüber hinaus Thalassämien (Tab. 3.3.24.2.6.2), für die in der Literatur Hydroxycarbamid diskutiert wird.

Tabelle 3.3.24.2.6.1: Verordnung von Hydroxycarbamid außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): die quantifizierten Diagnosen aus ICD-Kapitel C und (Auswahl) Kapitel D

ICD_ CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennung-en insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
C189	Bösartige Neubildung: Kolon, nicht näher bezeichnet	32	0,4%	0,6%
C439	Bösartiges Melanom der Haut, nicht näher bezeichnet	94	1,1%	1,7%
C443	Sonstige bösartige Neubildungen: Haut sonstiger und nicht näher bezeichneter Teile des Gesichtes	145	1,8%	2,7%
C449	Bösartige Neubildung der Haut, nicht näher bezeichnet	289	3,5%	5,3%

C509	Bösartige Neubildung: Brustdrüse, nicht näher bezeichnet	168	2,0%	3,1%
C61	Bösartige Neubildung der Prostata	218	2,6%	4,0%
C64	Bösartige Neubildung der Niere, ausgenommen Nierenbecken	37	0,4%	0,7%
C679	Bösartige Neubildung: Harnblase, nicht näher bezeichnet	55	0,7%	1,0%
C719	Bösartige Neubildung: Gehirn, nicht näher bezeichnet	93	1,1%	1,7%
C795	Sekundäre bösartige Neubildung des Knochens und des Knochenmarkes	35	0,4%	0,6%
C809	Bösartige Neubildung, nicht näher bezeichnet	67	0,8%	1,2%
C859	Non-Hodgkin-Lymphom, Typ nicht näher bezeichnet	74	0,9%	1,4%
C9110	Chronische lymphatische Leukämie: Ohne Angabe einer kompletten Remission	157	1,9%	2,9%
C9200	Akute myeloische Leukämie: Ohne Angabe einer kompletten Remission	192	2,3%	3,5%
C9270	Sonstige myeloische Leukämie: Ohne Angabe einer kompletten Remission	77	0,9%	1,4%
C9290	Myeloische Leukämie, nicht näher bezeichnet: Ohne Angabe einer kompletten Remission	129	1,6%	2,4%
C9310	Chronische Monozytenleukämie: Ohne Angabe einer kompletten Remission	40	0,5%	0,7%
C9420	Akute Megakaryoblastenleukämie: Ohne Angabe einer kompletten Remission	31	0,4%	0,6%
C9460	Myelodysplastische und myeloproliferative Krankheit, nicht klassifizierbar, Ohne Angabe einer kompletten Remission	201	2,4%	3,7%
C9590	Leukämie, nicht näher bezeichnet: Ohne Angabe einer kompletten Remission	365	4,4%	6,7%
C969	Bösartige Neubildung des lymphatischen, blutbildenden und verwandten Gewebes, nicht näher bezeichnet	80	1,0%	1,5%
C97	Bösartige Neubildungen als Primärtumoren an mehreren Lokalisationen	32	0,4%	0,6%
D432	Neubildung unsicheren oder unbekannten Verhaltens: Gehirn, nicht näher bezeichnet	34	0,4%	0,6%
D467	Sonstige myelodysplastische Syndrome	185	2,2%	3,4%
D469	Myelodysplastisches Syndrom, nicht näher bezeichnet	787	9,5%	14,5%
D471	Chronische myeloproliferative Krankheit	3587	43,4%	66,1%
D472	Monoklonale Gammopathie	30	0,4%	0,6%
D474	Osteomyelofibrose	376	4,5%	6,9%
D485	Neubildung unsicheren oder unbekannten Verhaltens: Haut	69	0,8%	1,3%
D489	Neubildung unsicheren oder unbekannten Verhaltens, nicht näher bezeichnet	84	1,0%	1,5%
D570	Sichelzellenanämie mit Krisen	257	3,1%	4,7%
D571	Sichelzellenanämie ohne Krisen	249	3,0%	4,6%
Gesamt Ergebnis		107375	8269	5423

Tabelle 3.3.24.2.6.2 Verordnung von Hydroxycarbamid außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): die nicht fizierten Diagnosen aus ICD-Kapitel C und (Auswahl) Kapitel D

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011
C313	Bösartige Neubildung: Sinus sphenoidalis [Keilbeinhöhle]
C710	Bösartige Neubildung: Zerebrum, ausgenommen Hirnlappen und Ventrikel
C711	Bösartige Neubildung: Frontallappen
C712	Bösartige Neubildung: Temporallappen
C718	Bösartige Neubildung: Gehirn, mehrere Teilbereiche überlappend
C719	Bösartige Neubildung: Gehirn, nicht näher bezeichnet
C792	Sekundäre bösartige Neubildung der Haut
C793	Sekundäre bösartige Neubildung des Gehirns und der Hirnhäute
C7988	Sekundäre bösartige Neubildung sonstiger näher bezeichneter Lokalisationen
C920	Akute myeloische Leukämie
C9200	Akute myeloische Leukämie: Ohne Angabe einer kompletten Remission
C9370	Sonstige Monozytenleukämie: Ohne Angabe einer kompletten Remission
C944	Akute Panmyelose
C9440	Akute Panmyelose: Ohne Angabe einer kompletten Remission
C9450	Akute Myelofibrose: Ohne Angabe einer kompletten Remission
C9500	Akute Leukämie nicht näher bezeichneten Zelltyps: Ohne Angabe einer kompletten Remission
C962	Bösartiger Mastzelltumor
D1810	Lymphangiom: Hygroma colli cysticum
D430	Neubildung unsicheren oder unbekannten Verhaltens: Gehirn, supratentoriell
D432	Neubildung unsicheren oder unbekannten Verhaltens: Gehirn, nicht näher bezeichnet
D469	Myelodysplastisches Syndrom, nicht näher bezeichnet
D470	Histiozyten- und Mastzelltumor unsicheren oder unbekannten Verhaltens
D471	Chronische myeloproliferative Krankheit
D560	Alpha-Thalassämie
D561	Beta-Thalassämie
D568	Sonstige Thalassämien
D569	Thalassämie, nicht näher bezeichnet
D570	Sichelzellenanämie mit Krisen
D571	Sichelzellenanämie ohne Krisen
D572	Doppelt heterozygote Sichelzellenkrankheiten
D573	Sichelzellen-Erbanlage
D578	Sonstige Sichelzellenkrankheiten
D589	Hereditäre hämolytische Anämie, nicht näher bezeichnet
D599	Erworbene hämolytische Anämie, nicht näher bezeichnet
D752	Essentielle Thrombozytose

Beim Vergleich der Häufigkeiten (Anteil an der Gruppe) der Nennungen aller ICD-Kodes der OLU-Gruppe mit den Häufigkeiten derselben Kodes der ILU-Gruppe wurden 4 Kodes der OLU-Gruppe in der ILU-Gruppe nicht angetroffen. Diese betrafen insbesondere Malignome und Sicherzellanämien. Die angetroffenen Kodes bedeuten, daß in der ILU-Gruppe diese Diagnosen als Komorbiditäten oder Diagnosewechsel im Beobachtungszeitraum vertreten waren, die in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use hätten motiviert haben können, sofern es sich nicht um scheinbaren Off-Label-Use infolge unvollständiger Kodierung handelte. 101 Kodes (einschließlich der in der ILU-Gruppe nicht angetroffenen) waren in der OLU-Gruppe häufiger als in der ILU-

Gruppe, 549 Kodes in der ILU-Gruppe (Abb. 3.3.24.6.1). Formallogisch kann nicht davon ausgegangen werden, nur die in der OLU-Gruppe häufigeren Diagnosen kämen als Motiv für einen Off-Label-Use in Frage, denn z.B. eine Komorbidität in der ILU-Gruppe kann sehr wohl in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use initiiert haben. Ist ein Kode aber in der OLU-Gruppe häufiger vertreten, so darf dies als einen beabsichtigten Off-Label-Use stützend interpretiert werden. Insbesondere Chronische myeloproliferative Krankheiten, myelodysplastsiche Syndrome, Sicherzellanämien wurden in der OLU-Gruppe häufiger als in der ILU-Gruppe genannt (Tab. 3.3.24.2.6.3).

Tabelle 3.3.24.2.6.3: Verordnung von Hydroxycarbamid außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Vergleich mit den Häufigkeiten in der ILU-Gruppe (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe): Die 20 Diagnosen mit den größten Differenzen (137% der ILU-Gruppe, 204% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	Differenz Anteil in OLU-Gruppe minus ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an ILU total	ErsterWert von Anteil an OLU-Gruppe	ErsterWert von ICD_TITEL_2010/2011
D471	13,80%	52,34%	66,14%	Chronische myeloproliferative Krankheit
D758	8,59%	6,83%	15,42%	Sonstige näher bezeichnete Krankheiten des Blutes und der blutbildenden Organe
D469	6,65%	7,86%	14,51%	Myelodysplastisches Syndrom, nicht näher bezeichnet
D649	4,84%	9,50%	14,35%	Anämie, nicht näher bezeichnet
D570	4,74%	0,00%	4,74%	Sichelzellenanämie mit Krisen
D571	4,59%	0,00%	4,59%	Sichelzellenanämie ohne Krisen
D474	4,53%	2,40%	6,93%	Osteomyelofibrose
D630	3,02%	3,30%	6,32%	Anämie bei Neubildungen
C9200	2,57%	0,97%	3,54%	Akute myeloische Leukämie: Ohne Angabe einer kompletten Remission
D6958	1,88%	1,38%	3,26%	Sonstige sekundäre Thrombozytopenien, nicht als transfusionsrefraktär bezeichnet
D467	1,83%	1,58%	3,41%	Sonstige myelodysplastische Syndrome
C719	1,71%	0,00%	1,71%	Bösartige Neubildung: Gehirn, nicht näher bezeichnet
C9590	1,37%	5,36%	6,73%	Leukämie, nicht näher bezeichnet: Ohne Angabe einer kompletten Remission
B99	1,16%	2,49%	3,65%	Sonstige und nicht näher bezeichnete Infektionskrankheiten
D638	1,10%	1,10%	2,19%	Anämie bei sonstigen chronischen, anderenorts klassifizierten Krankheiten
E876	1,05%	8,50%	9,55%	Hypokaliämie
C9460	0,98%	2,73%	3,71%	Myelodysplastische und myeloproliferative Krankheit, nicht klassifizierbar, Ohne Angabe einer kompletten Remission
D6961	0,97%	4,67%	5,64%	Thrombozytopenie, nicht näher bezeichnet: Nicht als transfusionsrefraktär bezeichnet
D6110	0,94%	0,94%	1,88%	Aplastische Anämie infolge zytostatischer Therapie

D759	0,86%	24,72%	25,58%	Krankheit des Blutes und der blutbildenden Organe, nicht näher bezeichnet

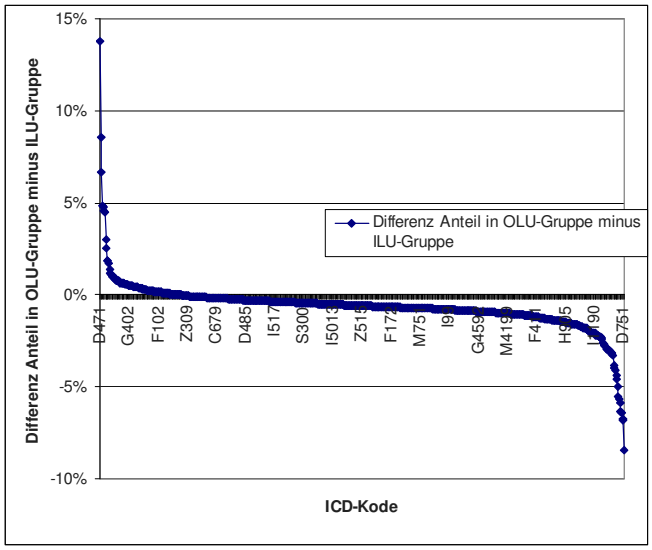


Abbildung 3.3.24.2.6.1: Verordnung von Hydroxycarbamid außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) der Diagnosen

3.3.24.3 Bewertung:

Der Off-Label-Use von Hydroxycarbamid belief sich nach Rekonstruktion für die bei der Operationalisierung des In-Label-Use nicht berücksichtigten Sichelzellanämien auf 22,3%, akzeptiert man den Sammelbegriff Myeloproliferative Krankheit im Sinne einer unscharfen Kodierung als In-Label-Use, auf 6%. Als Kandidaten, die den weiteren Off-Label-Use motiviert haben könnten, wurden myelodysplastische Syndrome, diverse Leukämietypen und Thalassämien identifizeirt. In der Literatur werden diese Indikationen für Hydroxycarbamid diskutiert

Das weibliche Geschlecht hatte einen Anteil von etwa 60% (Datenschutzregelung), was angesichts der Heterogenität der Indikation nur mit unvertretbarem Aufwand hätte aufgeklärt werden können. Die Häufigkeit und Geschlechtswendigkeit der Essentiellen (hämorrhagischen) Thrombozythämie wäre aber mit dem Befund vereinbar.

Das Mindestalter von 2 Jahren konnte nicht gewürdigt werden. Etwa 0,6% entsprechend 116 bis 145 Patienten waren jünger als 14 Jahre, soweit die Datenschutzregelung eine Aussage erlaubte.

3.3.24.3.1 OLU-Relevanz aus Perspektive seltener Krankheiten

Als seltene Krankheiten, die einen Off-Label-Use von Hydroxycarbamid motiviert haben konnten, wurden mutmaßlich Myeloproliferative Krankheiten, myelodysplastische Syndrome, diverse Leukämietypen und Thalassämien identifiziert; für die Hydroxycarbamid in der Literatur diskutiert wird.

3.3.24.3.2 OLU-Relevanz aus quantitativer Perspektive

Der Off-Label-Use von Hydroxycarbamid belief sich nach Rekonstruktion für die bei der Operationalisierung des In-Label-Use nicht berücksichtigten Sichelzellanämien auf 22,3%.

3.3.25 Imatinib (L01XE01)

3.3.25.1 Anwendungsgebiete (2001/2006/2016):

Glivec ist angezeigt zur Behandlung von

- Erwachsenen und Kindern mit neu diagnostizierter Philadelphia-Chromosom (bcr-abl)-positiver (Ph+) chronischer myeloischer Leukämie (CML), für die eine Knochenmarktransplantation als Erstbehandlungsmöglichkeit nicht in Betracht gezogen wird.
- Erwachsenen und Kindern mit Ph+ CML in der chronischen Phase nach Versagen einer Interferon-Alpha-Therapie, in der akzelerierten Phase oder in der Blastenkrise.
- Erwachsenen und Kindern mit neu diagnostizierter Philadelphia-Chromosom-positiver akuter lymphatischer Leukämie (Ph+ ALL) in Kombination mit einer Chemotherapie.
- Erwachsenen mit rezidivierter oder refraktärer Ph+ ALL als Monotherapie.
- Erwachsenen mit myelodysplastischen/myeloproliferativen Erkrankungen (MDS/MPD) in Verbindung mit Genumlagerungen des PDGF-Rezeptors (platelet-derived growth factor).
- Erwachsenen mit fortgeschrittenem hypereosinophilem Syndrom (HES) und/oder chronischer eosinophiler Leukämie (CEL) mit FIP1L1-PDGFRα-Umlagerung.

Die Wirkung von Glivec auf das Ergebnis einer Knochenmarktransplantation wurde nicht untersucht.

Glivec ist angezeigt zur

- Behandlung c-Kit-(CD 117)-positiver nicht resezierbarer und/oder metastasierter maligner gastrointestinaler Stromatumoren (GIST) bei Erwachsenen.
- adjuvanten Behandlung Erwachsener mit signifikantem Risiko eines Rezidivs nach Resektion c-Kit-(CD 117)-positiver GIST. Patienten mit einem niedrigen oder sehr niedrigen Rezidivrisiko sollten keine adjuvante Behandlung erhalten.
- Behandlung Erwachsener mit nicht resezierbarem Dermatofibrosarcoma protuberans (DFSP) und Erwachsener mit rezidivierendem und/oder metastasiertem DFSP, die für eine chirurgische Behandlung nicht in Frage kommen.

Die optimale Behandlungsdauer ist nicht festgeschrieben.

Als Mindestalter wurden 2 Jahre angenommen.

Operationalisierung der Anwendungsgebiete:

- C15.9 Bösartige Neubildung des Ösophagus, nicht näher bezeichnet
- C16.9 Bösartige Neubildung des Magens, nicht näher bezeichnet
- C17.9 Bösartige Neubildung des Dünndarmes, nicht näher bezeichnet
- C18.9 Bösartige Neubildung des Kolons, nicht näher bezeichnet
- C26.9 Bösartige Neubildung sonstiger und ungenau bezeichneter Verdauungsorgane, Ungenau bezeichnete Lokalisationen des Verdauungssystems
- C44.- Sonstige bösartige Neubildungen der Haut
- C48.2 Bösartige Neubildung des Retroperitoneums und des Peritoneums, Peritoneum, nicht näher bezeichnet
- C91.0- Akute lymphatische Leukämie [ALL]
- C92.1- Chronische myeloische Leukämie [CML], BCR/ABL-positiv

- D46.6 Myelodysplastisches Syndrom mit isolierter del(5q)-Chromosomenanomalie
- D47.1 Chronische myeloproliferative Krankheit
- D47.5 Chronische Eosinophilen-Leukämie [Hypereosinophiles Syndrom]

Kritik der Operationalisierung

Die Operationalisierung wurde nur als befriedigend bewertet, weil die Histologie, Krankheitsstadien und Nebenbedingungen nicht gewürdigt werden konnten.

3.3.25.2. Ergebnisse:

3.3.25.2.1 Übersicht: Verordnungen nach Altersgruppen

Mit Imatinib wurden n=9.616 (OLU+ILU) bzw. n=9.364 (ILU+IOLU) Patienten behandelt (Tab. 3.3.25.2.1.1). Bei 99,95% der Patienten standen der Auswertung ambulant und ggf. anläßlich eines stationären Aufenthaltes im Beobachtungszeitraum kodierte Diagnosen, bei dem Rest ausschließlich anläßlich eines stationären Aufenthaltes kodierte Diagnosen zur Verfügung. Patienten mit IOLU machten 67% der OLU-Patienten aus. In erster Betrachtung gemäß Operationalisierung betrug ILU 92%, OLU 8% und IOLU 6%.

Tabelle 3.3.25.2.1.1: Verordnung von Imatinib im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU)

	CNT_D_PSID **_IOLU**	CNT_D_PSID **_ILU**	CNT_D_PSID **_OLU**	Anteil IOLU an OLU	Anteil ambulant
	521	8843	773	67,40%	
total	9364		9616		
total	5,6%	92,0%	8,0%		
ambulant	672	8643	968	69,42%	
	9315		9611		
	7,2%	89,9%	10,1%		99,95%

Die Altersverteilungen der drei Gruppen (ILU, OLU, IOLU) waren vergleichbar mit Gipfeln in der 8. Dekade (Tab. 3.3.25.2.1.2, Abb. 3.3.25.2.2.1), soweit die Datenschutzregelung eine Einschätzung erlaubte.

Tabelle 3.3.25.2.1.2: Verordnung von Imatinib im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	CNT_D_PSID **_IOLU**	CNT_D_PSID **_ILU**	CNT_D_PSID **_OLU**
< 1			
1 < 14	30	46	30
14 < 18	30	30	30
18 < 30	30	205	35
30 < 40	34	454	42
40 < 50	64	1158	105

50 < 60	95	1583	136
60 < 70	118	2073	182
70 < 80	127	2437	197
80 < 90	50	831	66
90 < 100	30	33	30
>= 100			
subtotal min	492	8821	766
subtotal max	608	8850	853
total min	9313		9587
total max	9458		9703
total min	5,3%	92,0%	8,0%
total max	6,4%	91,2%	8,8%

3.3.25.2.2 Übersicht: Verordnungen nach Geschlecht und Altersgruppen

Bei einem Anteil von etwa 46% (Datenschutzregelung) des weiblichen Geschlechtes („1“) war die Quote des OLU bezüglich des Anwendungsgebietes bei beiden Geschlechtern vergleichbar (Tab. 3.3.25.2.2.1, Abb. 3.3.25.2.2.1), soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung erlaubte.

Tabelle 3.3.25.2.2.1: Verordnung von Imatinib im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht (1=w, 2=m)

AGEGROUP	SEX	CNT_D_PSID_**IOLU**	CNT_D_PSID_**ILU**	CNT_D_PSID_**OLU**	SEX	CNT_D_PSID_**IOLU**	CNT_D_PSID_**ILU**	CNT_D_PSID_**OLU**
< 1	1				2	0	0	0
1 < 14	1	30	30	30	2	30	30	30
14 < 18	1		30		2	30	30	30
18 < 30	1	30	80	30	2	30	125	30
30 < 40	1	30	177	30	2	30	277	30
40 < 50	1	30	496	42	2	38	662	63
50 < 60	1	44	731	65	2	51	852	71
60 < 70	1	53	944	77	2	65	1129	105
70 < 80	1	57	1154	90	2	70	1283	107
80 < 90	1	30	451	39	2	30	380	30
90 < 100	1	30	30	30	2	0	30	30
>= 100	1				2	0	0	0
subtotal min		160	4036	317		229	4711	352
subtotal max		334	4123	433		374	4798	526
total min		4196		4353		4940		5063
total max		4457		4556		5172		5324
total min		3,8%	92,7%	7,3%		4,6%	93,0%	7,0%
total max		7,5%	90,5%	9,5%		7,2%	90,1%	9,9%
total min								9416
total max								9880
total min				46,2%				53,8%
total max				46,1%				53,9%

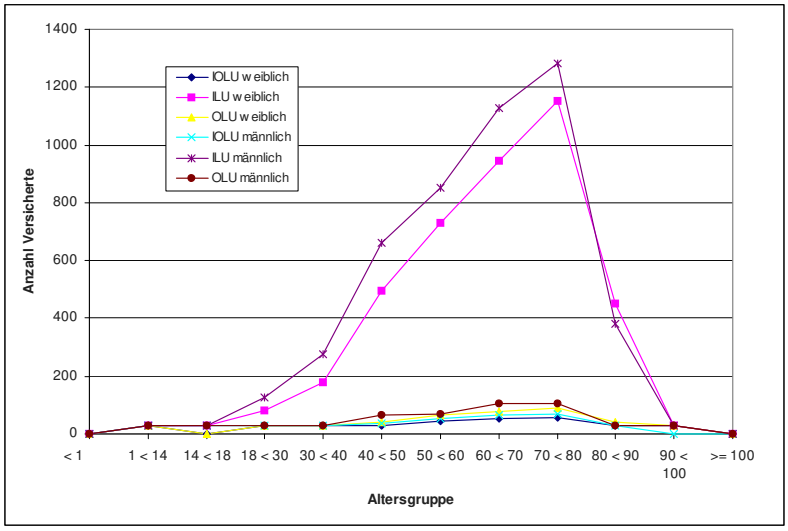


Abbildung 3.3.25.2.2.1: Verordnung von Imatinib im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht

3.3.25.2.3 Analyse der Diagnosen in der In-Label-Gruppe

In der ILU-Gruppe fanden sich 14.749 Nennungen von 24 Kodes gemäß Operationalisierung, also die Größe der ILU-Gruppe fast zweifach übersteigend (Tab. 3.3.25.2.3.1). Ursachen können nur Mehrfachkodierungen sein, also Komorbiditäten und oder infolge zwischen Ärzten und über die Quartale variierender Kodiergewohnheiten wechselnde Kodes, auch unterschiedliche Kodes zum selben Sachverhalt. Dennoch ist sicher, daß jedem Versicherten der ILU-Gruppe mindestens einmal einer dieser In-Label-Kodes zugeordnet wurde. Kodes zur Chronisch myeloischen Leukämie führten deutlich.

Tabelle 3.3.25.2.3.1: Verordnung von Imatinib im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU): Versicherte mit Nennung der Indikationen

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen	Anteil an ILU total
C159	Bösartige Neubildung: Ösophagus, nicht näher bezeichnet	51	0,3%	0,58%
C169	Bösartige Neubildung: Magen, nicht näher bezeichnet	1264	8,6%	14,29%
C179	Bösartige Neubildung: Dünndarm, nicht näher bezeichnet	595	4,0%	6,73%
C189	Bösartige Neubildung: Kolon, nicht näher bezeichnet	375	2,5%	4,24%
C269	Bösartige Neubildung: Ungenau bezeichnete Lokalisationen des Verdauungssystems	1166	7,9%	13,19%
C440	Sonstige bösartige Neubildungen: Lippenhaut	30	0,2%	0,34%
C441	Sonstige bösartige Neubildungen: Haut des Augenlides, einschließlich Kanthus	30	0,2%	0,34%
C442	Sonstige bösartige Neubildungen: Haut des Ohres und des äußeren Gehörganges	30	0,2%	0,34%

C443	Sonstige bösartige Neubildungen: Haut sonstiger und nicht näher bezeichneter Teile des Gesichtes	180	1,2%	2,04%
C444	Sonstige bösartige Neubildungen: Behaarte Kopfhaut und Haut des Halses	36	0,2%	0,41%
C445	Sonstige bösartige Neubildungen: Haut des Rumpfes	56	0,4%	0,63%
C446	Sonstige bösartige Neubildungen: Haut der oberen Extremität, einschließlich Schulter	39	0,3%	0,44%
C447	Sonstige bösartige Neubildungen: Haut der unteren Extremität, einschließlich Hüfte	30	0,2%	0,34%
C448	Sonstige bösartige Neubildungen: Haut, mehrere Teilbereiche überlappend	30	0,2%	0,34%
C449	Bösartige Neubildung der Haut, nicht näher bezeichnet	381	2,6%	4,31%
C482	Bösartige Neubildung: Peritoneum, nicht näher bezeichnet	166	1,1%	1,88%
C910	Akute lymphoblastische Leukämie	83	0,6%	0,94%
C9100	Akute lymphoblastische Leukämie: Ohne Angabe einer kompletten Remission	353	2,4%	3,99%
C9101	Akute lymphoblastische Leukämie: In kompletter Remission	109	0,7%	1,23%
C921	Chronische myeloische Leukämie	1889	12,8%	21,36%
C9210	Chronische myeloische Leukämie: Ohne Angabe einer kompletten Remission	6060	41,1%	68,53%
C9211	Chronische myeloische Leukämie: In kompletter Remission	1075	7,3%	12,16%
D471	Chronische myeloproliferative Krankheit	687	4,7%	7,77%
D475	Chronische Eosinophilen-Leukämie [Hypereosinophiles Syndrom]	34	0,2%	0,38%
			14749	
			ILU total	8843

3.3.25.2.4 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen

Als Mindestalter wurden 2 Jahre angenommen. Diese Altersgrenze konnte wegen der standardisierten Datenbankabfragen nicht gewürdigt werden. Gemäß Tabellen 3.3.25.2.2.1 und 3.3.25.2.4.1 waren, soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung zulässt, 4%o bis 8%o der Patienten jünger als 14 Jahre entsprechend 47 bis 76 Patienten.

Tabelle 3.3.25.2.4.1: Verordnung von Imatinib im Alter von <18 Jahren (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	ILU+OLU
< 1 min	0,00000%	0,00000%	0,00000%	0,000%
1 < 14 min	0,01074%	0,47982%	0,01043%	0,490%
14 < 18 min	0,01074%	0,01043%	0,01043%	0,021%
< 1 max	0,00000%	0,00000%	0,00000%	0,000%
1 < 14 max	0,31719%	0,47408%	0,30918%	0,783%
14 < 18 max	0,31719%	0,30918%	0,30918%	0,618%

3.3.25.2.5 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen nach Geschlecht

Als Mindestalter wurden 2 Jahre angenommen. Diese Altersgrenze konnte wegen der standardisierten Datenbankabfragen nicht gewürdigt werden. Gemäß Tab. 3.3.25.2.2.1 und Tab. 3.3.25.2.5.1 wurde das Alter von 14 Jahren bei beiden Geschlechtern in vergleichbarem Umfang unterschritten, soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung erlaubte.

Tabelle 3.3.25.2.5.1: Verordnung von Imatinib bei Kindern und Jugendlichen als Anteil aller Verordnungen gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU), differenziert nach Geschlecht (max/min gemäß Datenschutzregelung; 1=w, 2=m).

AGEGROUP	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**
< 1 min	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%
1 < 14 min	1	0,024%	0,023%	0,023%	2	0,020%	0,020%	0,020%
14 < 18 min	1	0,000%	0,023%	0,000%	2	0,020%	0,020%	0,020%
< 1 max	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%
1 < 14 max	1	0,673%	0,658%	0,658%	2	0,580%	0,563%	0,563%
14 < 18 max	1	0,000%	0,658%	0,000%	2	0,580%	0,563%	0,563%

3.3.25.2.6 Analyse der Diagnosen in der Off-Label-Gruppe

In der OLU-Gruppe waren 59 Diagnosen mit 4.439 Nennungen zu sichten. An Rang 3 fand sich Kode C499 (Bösartige Neubildung: Bindegewebe und andere Weichteilgewebe, nicht näher bezeichnet) mit 23% der OLU-Gruppe, an Rang 10 Kode C494 (Bösartige Neubildung: Bindegewebe und andere Weichteilgewebe des Abdomens) mit 16% der OLU-Gruppe (Tab. 3.3.25.2.6.1). Sarkome und Prostatakarzinome werden in der Literatur für Imatinib diskutiert. Die gefundenen primären Neubildungen konnten den Off-Label-Use nicht aufklären.

Tabelle 3.3.25.2.6.1: Verordnung von Imatinib außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): die Diagnosen aus ICD-Kapitel C und ausgewählte Diagnosen aus ICD-Kapitel D

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
C171	Bösartige Neubildung: Jejunum	30	3,7%	3,9%
C494	Bösartige Neubildung: Bindegewebe und andere Weichteilgewebe des Abdomens	121	15,0%	15,7%
C499	Bösartige Neubildung: Bindegewebe und andere Weichteilgewebe, nicht näher bezeichnet	175	21,7%	22,6%
C61	Bösartige Neubildung der Prostata	33	4,1%	4,3%
C787	Sekundäre bösartige Neubildung der Leber und der intrahepatischen Gallengänge	127	15,8%	16,4%
C809	Bösartige Neubildung, nicht näher bezeichnet	31	3,8%	4,0%
D371	Neubildung unsicheren oder unbekannten Verhaltens: Magen	107	13,3%	13,8%
D372	Neubildung unsicheren oder unbekannten Verhaltens: Dünndarm	85	10,5%	11,0%

D481	Neubildung unsicheren oder unbekannten Verhaltens: Bindegewebe und andere Weichteilgewebe	30	3,7%	3,9%
D489	Neubildung unsicheren oder unbekannten Verhaltens, nicht näher bezeichnet	67	8,3%	8,7%
			806	773

Beim Vergleich der Häufigkeiten (Anteil an der Gruppe) der Nennungen aller ICD-Kodes der OLU-Gruppe mit den Häufigkeiten derselben Kodes der ILU-Gruppe wurden alle Kodes der OLU-Gruppe in der ILU-Gruppe angetroffen. Die angetroffenen Kodes bedeuten, daß in der ILU-Gruppe diese Diagnosen als Komorbiditäten oder Diagnosewechsel im Beobachtungszeitraum vertreten waren, die in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use hätten motiviert haben können, sofern es sich nicht um scheinbaren Off-Label-Use infolge unvollständiger Kodierung handelte. 14 Kodes waren in der OLU-Gruppe häufiger als in der ILU-Gruppe, 45 Kodes in der ILU-Gruppe (Abb. 3.3.25.2.6.1). Formallogisch kann nicht davon ausgegangen werden, nur die in der OLU-Gruppe häufigeren Diagnosen kämen als Motiv für einen Off-Label-Use in Frage, denn z.B. eine Komorbidität in der ILU-Gruppe kann sehr wohl in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use initiiert haben. Ist ein Kode aber in der OLU-Gruppe häufiger vertreten, so darf dies als einen beabsichtigten Off-Label-Use stützend interpretiert werden. Sarkome und Neubildungen unsicheren oder unbekannten Verhaltens wurden in der OLU-Gruppe häufiger als in der ILU-Gruppe genannt (Tab. 3.3.25.2.6.2). Die disjunkten Kodes zu primären Malignomen konnten den Off-Label-Use nicht vollständig aufklären.

Tabelle 3.3.25.2.6.2: Verordnung von Imatinib außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Vergleich mit den Häufigkeiten in der ILU-Gruppe (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe): Die Diagnosen aus ICD-Kapitel C und D, soweit sie primäre Neubildungen betreffen (44% der ILU-Gruppe, 104% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	Differenz Anteil in OLU-Gruppe minus ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an ILU total	ErsterWert von Anteil an OLU-Gruppe	ErsterWert von ICD_TITEL_2010/2011
C499	17,31%	5,33%	22,64%	Bösartige Neubildung: Bindegewebe und andere Weichteilgewebe, nicht näher bezeichnet
C494	11,48%	4,17%	15,65%	Bösartige Neubildung: Bindegewebe und andere Weichteilgewebe des Abdomens
C787	7,68%	8,75%	16,43%	Sekundäre bösartige Neubildung der Leber und der intrahepatischen Gallengänge
D371	7,51%	6,33%	13,84%	Neubildung unsicheren oder unbekannten Verhaltens: Magen
D372	7,46%	3,54%	11,00%	Neubildung unsicheren oder unbekannten Verhaltens: Dünndarm
D489	4,31%	4,35%	8,67%	Neubildung unsicheren oder unbekannten Verhaltens, nicht näher bezeichnet
D481	2,41%	1,47%	3,88%	Neubildung unsicheren oder unbekannten Verhaltens: Bindegewebe und andere Weichteilgewebe
C171	1,90%	1,98%	3,88%	Bösartige Neubildung: Jejunum

C809	1,01%	3,00%	4,01%	Bösartige Neubildung, nicht näher bezeichnet
C61	-0,84%	5,11%	4,27%	Bösartige Neubildung der Prostata

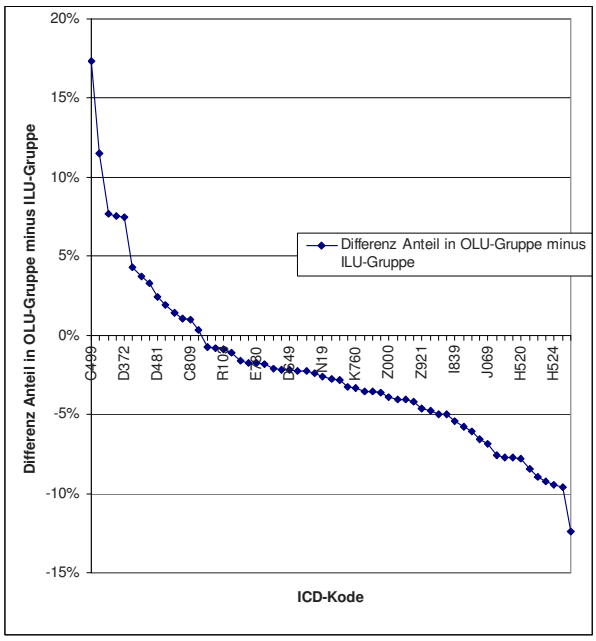


Abbildung 3.3.25.2.6.1: Verordnung von Imatinib außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) der Diagnosen

Unter den infolge der Datenschutzregelung nicht quantifizierten, in der OLU-Gruppe genannten Kodes zu primären Malignomen fanden sich neben Sarkomen Neubildungen des Darmes, des Thymus, des Peritoneums, des Retroperitoneums, des Gehirns, sowie Kodes zur Akuten myeloischen Leukämie, zum Bösartigen Mastzelltumor und zu Neubildungen unsicheren oder unbekannten Verhaltens des Gastrointestinaltraktes (Tab. 3.3.25.2.6.3). GIST sind in der ICD-10-GM nicht spezifisch kodierbar. Die gemäß alphabetischem Verzeichnis empfohlenen und zur Operationalisierung des In-Label-Use herangezogenen Kodes sind unspezifisch. Es ist nicht auszuschließen, daß die gefundenen Kodes zu bösartigen Neubildungen und solchen unsicheren Verhaltens des Intestinaltrakts einer nicht mit dem alphabetischen Verzeichnis konformen, also unscharfen Kodierung von GIST entsprachen, also einem In-Label-Use. Bei den Hirntumoren kann es sich um Glioblastome gehandelt haben, für die in der Literatur Imatinib diskutiert wird.

Tabelle 3.3.25.2.6.3: Verordnung von Imatinib außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): die nicht quantifizierten Diagnosen aus ICD-Kapitel C und soweit sie Malignome betreffen – Kapitel D

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011
C163	Bösartige Neubildung: Antrum pyloricum
C170	Bösartige Neubildung: Duodenum
C171	Bösartige Neubildung: Jejunum
C172	Bösartige Neubildung: Ileum
C178	Bösartige Neubildung: Dünndarm, mehrere Teilbereiche überlappend
C20	Bösartige Neubildung des Rektums
C260	Bösartige Neubildung: Intestinaltrakt, Teil nicht näher bezeichnet
C260	Bösartige Neubildung: Intestinaltrakt, Teil nicht näher bezeichnet

C37	Bösartige Neubildung des Thymus
C4101	Bösartige Neubildung des Knochens und des Gelenkknorpels: Kraniofazial
C412	Bösartige Neubildung des Knochens und des Gelenkknorpels: Wirbelsäule
C414	Bösartige Neubildung des Knochens und des Gelenkknorpels: Beckenknochen
C418	Bösartige Neubildung: Knochen und Gelenkknorpel, mehrere Teilbereiche überlappend
C419	Bösartige Neubildung: Knochen und Gelenkknorpel, nicht näher bezeichnet
C480	Bösartige Neubildung: Retroperitoneum
C481	Bösartige Neubildung: Näher bezeichnete Teile des Peritoneums
C494	Bösartige Neubildung: Bindegewebe und andere Weichteilgewebe des Abdomens
C495	Bösartige Neubildung: Bindegewebe und andere Weichteilgewebe des Beckens
C498	Bösartige Neubildung: Bindegewebe und andere Weichteilgewebe, mehrere Teilbereiche überlappend
C499	Bösartige Neubildung: Bindegewebe und andere Weichteilgewebe, nicht näher bezeichnet
C712	Bösartige Neubildung: Temporallappen
C713	Bösartige Neubildung: Parietallappen
C715	Bösartige Neubildung: Hirnventrikel
C716	Bösartige Neubildung: Zerebellum
C719	Bösartige Neubildung: Gehirn, nicht näher bezeichnet
C780	Sekundäre bösartige Neubildung der Lunge
C787	Sekundäre bösartige Neubildung der Leber und der intrahepatischen Gallengänge
C797	Sekundäre bösartige Neubildung der Nebenniere
C7988	Sekundäre bösartige Neubildung sonstiger näher bezeichneter Lokalisationen
C809	Bösartige Neubildung, nicht näher bezeichnet
C9201	Akute myeloische Leukämie: In kompletter Remission
C962	Bösartiger Mastzelltumor
D019	Carcinoma in situ: Verdauungsorgan, nicht näher bezeichnet
D169	Gutartige Neubildung: Knochen und Gelenkknorpel, nicht näher bezeichnet
D371	Neubildung unsicheren oder unbekannten Verhaltens: Magen
D372	Neubildung unsicheren oder unbekannten Verhaltens: Dünndarm
D375	Neubildung unsicheren oder unbekannten Verhaltens: Rektum
D3770	Neubildung unsicheren oder unbekannten Verhaltens: Pankreas
D3778	Neubildung unsicheren oder unbekannten Verhaltens: Sonstige Verdauungsorgane
D379	Neubildung unsicheren oder unbekannten Verhaltens: Verdauungsorgan, nicht näher bezeichnet
D432	Neubildung unsicheren oder unbekannten Verhaltens: Gehirn, nicht näher bezeichnet
D470	Histiozyten- und Mastzelltumor unsicheren oder unbekannten Verhaltens
D481	Neubildung unsicheren oder unbekannten Verhaltens: Bindegewebe und andere Weichteilgewebe
D489	Neubildung unsicheren oder unbekannten Verhaltens, nicht näher bezeichnet

3.3.25.3 Bewertung:

Der Off-Label-Use von Imatinib belief sich auf bis 8%. Da gastrointestinale Stromatumoren (GIST) in der ICD-10-GM nicht spezifisch kodiert werden können, ist nicht auszuschließen, daß sie in Einzelfällen nicht konform mit dem alphabetischen Verzichenis kodiert wurden. Damit würde der Off-Label-Use etwa unter 8% liegen. Der Off-Label-Use galt ansonsten mutmaßlich Sarkomen

sowie bösartigen Neubildungen insbesondere des Gehirns und hier vermutlich Glioblastomen. Wie vollständig der Off-Label-Use aufgeklärt wurde, musste offen bleiben.

Das weibliche Geschlecht hatte einen Anteil von etwa 46% (Datenschutzregelung), was sich angesichts der Heterogenität der Anwendungen nicht ohne unvertretbaren Aufwand interpretieren ließ.

Das Mindestalter von 2 Jahren konnte aus methodischen Gründen nicht gewürdigt werden. 47 bis 76 Patienten waren jünger als 14 Jahre, soweit die Datenschutzregelung eine Aussage erlaubte.

3.3.25.3.1 OLU-Relevanz aus Perspektive seltener Krankheiten

Als seltene Krankheiten, die einen Off-Label-Use von Imatinib motiviert haben konnten, wurden mutmaßlich insbesondere Sarkome und Glioblastome identifiziert; für die Imatinib in der Literatur diskutiert wird.

3.3.25.3.2 OLU-Relevanz aus quantitativer Perspektive

Der Off-Label-Use von Imatinib belief sich auf bis zu 8%.

3.3.26 Irinotecan (L01XX19)

3.3.26.1 Anwendungsgebiete (2007/2011/2016):

Irinotecan ist angezeigt zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem kolorektalen Karzinom:

- in Kombination mit 5-Fluorouracil und Folinsäure bei Patienten ohne vorausgegangene Chemotherapie im Stadium einer fortgeschrittenen Erkrankung
- als Monotherapie bei Patienten, die auf eine Vorbehandlung mit einem etablierten 5-Fluorouracil-haltigen Regime nicht angesprochen haben.

In Kombination mit Cetuximab ist Irinotecan zur Behandlung von Patienten mit EGFR (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor)-exprimierendem metastasiertem kolorektalem Karzinom nach Versagen einer Irinotecan-haltigen zytotoxischen Therapie angezeigt.

In Kombination mit 5-Fluorouracil, Folinsäure und Bevacizumab wird Irinotecan als Erstlinientherapie bei Patienten mit metastasiertem Karzinom des Kolons oder Rektums angezeigt.

Die verschiedenen Fertigarzneimittel unterscheiden sich in den Formulierungen der Abwendungsgebiete.

Die optimale Behandlungsdauer ist nicht festgeschrieben.

Als Mindestalter wurden 14 Jahre angenommen („Irinotecan darf bei Kindern nicht angewendet werden.“).

Operationalisierung der Anwendungsgebiete:

- C18.- Bösartige Neubildung des Kolons
- C19 Bösartige Neubildung am Rektosigmoid, Übergang
- C20 Bösartige Neubildung des Rektums

Kritik der Operationalisierung

Die Operationalisierung wurde als nur befriedigend bewertet, weil die Krankheitsstadien und Nebenbedingungen nicht gewürdigt werden konnten. 2016 wurde ein Fertigarzneimittel mit spezifischer galenischer Formulierung zugelassen „Zur Behandlung des metastasierten Adenokarzinoms des Pankreas in Kombination

mit 5-Fluorouracil (5-FU) und Leucovorin (LV) bei erwachsenen Patienten, deren Erkrankung unter einer Gemcitabin-basierten Therapie fortgeschritten ist“, was also im Beobachtungszeitraum 2010 und 2011 einem Off-Label-Use entsprochen hätte und für andere Fertigarzneimittel mit dem Wirkstoff Irinotecan einen Off-Label-Use darstellt.

3.3.26.2. Ergebnisse:

3.3.26.2.1 Übersicht: Verordnungen nach Altersgruppen

Mit Irinotecan wurden n=16.512 (OLU+ILU) bzw. n=16.262 (ILU+IOLU) Patienten behandelt (Tab. 3.3.26.2.1.1). Bei 99,95% der Patienten standen der Auswertung ambulant und ggf. anläßlich eines stationären Aufenthaltes im Beobachtungszeitraum kodierte Diagnosen, bei dem Rest

ausschließlich anläßlich eines stationären Aufenthaltes kodierte Diagnosen zur Verfügung. Patienten mit IOLU machten 89% der OLU-Patienten aus. In erster Betrachtung gemäß Operationalisierung betrug ILU 86%, OLU 14% und IOLU 13%.

Tabelle 3.3.26.2.1.1: Verordnung von Irinotecan im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU)

	CNT_D_PSID **_IOLU**	CNT_D_PSID **_ILU**	CNT_D_PSID **_OLU**	Anteil IOLU an OLU	Anteil ambulant
	2034	14228	2284	89,05%	
total	16262		16512		
total	12,5%	86,2%	13,8%		
ambulant	2093	14146	2357	88,80%	
	16239		16503		
	12,9%	85,7%	14,3%		99,95%

Die Altersverteilungen der drei Gruppen (ILU, OLU, IOLU) waren vergleichbar mit Gipfeln in der 8. Dekade (Tab. 3.3.26.2.1.2, Abb. 3.3.26.2.2.1), soweit die Datenschutzregelung eine Einschätzung erlaubte.

Tabelle 3.3.26.2.1.2: Verordnung von Irinotecan im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	CNT_D_PSID **_IOLU**	CNT_D_PSID **_ILU**	CNT_D_PSID **_OLU**
< 1			
1 < 14	30		30
14 < 18	30		30
18 < 30	30	30	30
30 < 40	52	132	62
40 < 50	270	863	298
50 < 60	495	2494	532
60 < 70	605	4500	685
70 < 80	503	5287	576
80 < 90	66	916	79
90 < 100		30	
>= 100			
subtotal min	1994	14194	2235
subtotal max	2081	14252	2322
total min	16188		16429
total max	16333		16574
total min	12,3%	86,4%	13,6%
total max	12,7%	86,0%	14,0%

3.3.26.2.2 Übersicht: Verordnungen nach Geschlecht und Altersgruppen

Bei einem Anteil von etwa 38% (Datenschutzregelung) des weiblichen Geschlechtes („1“) war die Quote des OLU bezüglich des Anwendungsgebietes bei beiden Geschlechtern vergleichbar (Tab. 3.3.26.2.2.1, Abb. 3.3.26.2.2.1), soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung erlaubte.

Tabelle 3.3.26.2.2.1: Verordnung von Irinotecan im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht (1=w, 2=m)

AGEGROUP	SEX	CNT_D_PSID_**IOLU**	CNT_D_PSID_**ILU**	CNT_D_PSID_**OLU**	SEX	CNT_D_PSID_**IOLU**	CNT_D_PSID_**ILU**	CNT_D_PSID_**OLU**
< 1	1				2	0	0	0
1 < 14	1	30		30	2	30	0	30
14 < 18	1	30		30	2	30	0	30
18 < 30	1	30	30	30	2	30	30	30
30 < 40	1	30	61	30	2	30	71	35
40 < 50	1	112	406	131	2	158	457	167
50 < 60	1	204	989	223	2	291	1505	309
60 < 70	1	230	1553	254	2	375	2947	431
70 < 80	1	165	1948	195	2	338	3339	381
80 < 90	1	30	394	34	2	37	522	45
90 < 100	1		30		2	0	30	0
>= 100	1				2	0	0	0
subtotal min		716	5353	841		1203	8843	1371
subtotal max		861	5411	957		1319	8901	1458
total min		6069		6194		10046		10214
total max		6272		6368		10220		10359
total min		11,8%	86,4%	13,6%		12,0%	86,6%	13,4%
total max		13,7%	85,0%	15,0%		12,9%	85,9%	14,1%
total min								16408
total max								16727
total min				37,7%				62,3%
total max				38,1%				61,9%

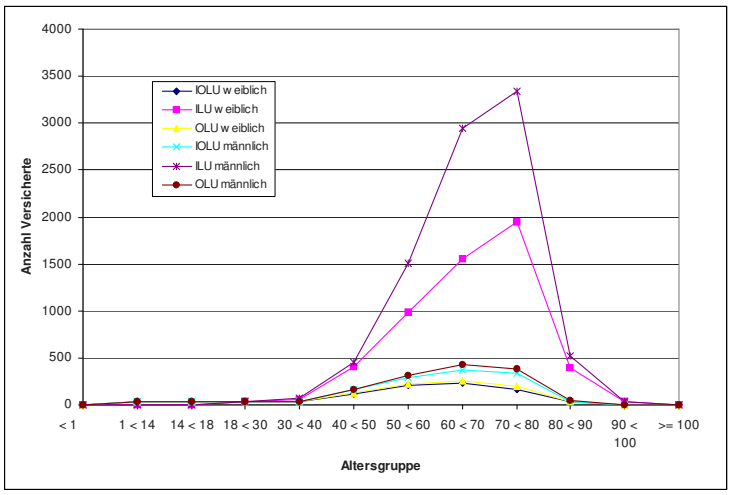


Abbildung 3.3.26.2.2.1: Verordnung von Irinotecan im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht

3.3.26.2.3 Analyse der Diagnosen in der In-Label-Gruppe

In der ILU-Gruppe fanden sich 30.881 Nennungen von 12 Kodes gemäß Operationalisierung, also die Größe der ILU-Gruppe mehr als zweifach übersteigend (Tab. 3.3.26.2.3.1). Ursachen können nur Mehrfachkodierungen sein, also Komorbiditäten und oder infolge zwischen Ärzten und über die Quartale variierender Kodiergewohnheiten wechselnde Kodes, auch unterschiedliche Kodes zum selben Sachverhalt. Dennoch ist sicher, daß jedem Versicherten der ILU-Gruppe mindestens einmal einer dieser In-Label-Kodes zugeordnet wurde. Die Kodes galten ausschließlich kolorektalen bösartigen Neubildungen.

Tabelle 3.3.26.2.3.1: Verordnung von Irinotecan im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU): Versicherte mit Nennung der Indikationen

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen	Anteil an ILU total
C180	Bösartige Neubildung: Zäkum	1522	4,9%	10,70%
C181	Bösartige Neubildung: Appendix vermiformis	187	0,6%	1,31%
C182	Bösartige Neubildung: Colon ascendens	2476	8,0%	17,40%
C183	Bösartige Neubildung: Flexura coli dextra [hepatica]	462	1,5%	3,25%
C184	Bösartige Neubildung: Colon transversum	1060	3,4%	7,45%
C185	Bösartige Neubildung: Flexura coli sinistra [lienalis]	474	1,5%	3,33%
C186	Bösartige Neubildung: Colon descendens	1158	3,7%	8,14%
C187	Bösartige Neubildung: Colon sigmoideum	4858	15,7%	34,14%
C188	Bösartige Neubildung: Kolon, mehrere Teilbereiche überlappend	798	2,6%	5,61%
C189	Bösartige Neubildung: Kolon, nicht näher bezeichnet	9028	29,2%	63,45%
C19	Bösartige Neubildung am Rektosigmoid, Übergang	2184	7,1%	15,35%
C20	Bösartige Neubildung des Rektums	6674	21,6%	46,91%

			30881	
			ILU total	14228

3.3.26.2.4 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen

Als Mindestalter wurden 14 Jahre angenommen. Gemäß Tabellen 3.3.26.2.2.1 und 3.3.26.2.4.1 waren, soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung zulässt, 0,06%o bis 1,8%o der Patienten jünger als 14 Jahre entsprechend 2 bis 60 Patienten.

Tabelle 3.3.26.2.4.1: Verordnung von Irinotecan im Alter von <18 Jahren (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	ILU+OLU
< 1 min	0,00000%	0,00000%	0,00000%	0,000%
1 < 14 min	0,00618%	0,00000%	0,00609%	0,006%
14 < 18 min	0,00618%	0,00000%	0,00609%	0,006%
< 1 max	0,00000%	0,00000%	0,00000%	0,000%
1 < 14 max	0,18368%	0,00000%	0,18101%	0,181%
14 < 18 max	0,18368%	0,00000%	0,18101%	0,181%

3.3.26.2.5 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen nach Geschlecht

Als Mindestalter wurden 14 Jahre angenommen. Gemäß Tab. 3.3.26.2.2.1 und Tab. 3.3.26.2.5.1 wurde das Alter von 14 Jahren bei beiden Geschlechtern gleichermaßen unterschritten, soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung erlaubte.

Tabelle 3.3.26.2.5.1: Verordnung von Irinotecan bei Kindern und Jugendlichen als Anteil aller Verordnungen gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU), differenziert nach Geschlecht (max/min gemäß Datenschutzregelung; 1=w, 2=m).

AGEGROUP	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**
< 1 min	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%
1 < 14 min	1	0,016%	0,000%	0,016%	2	0,010%	0,000%	0,010%
14 < 18 min	1	0,016%	0,000%	0,016%	2	0,010%	0,000%	0,010%
< 1 max	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%
1 < 14 max	1	0,478%	0,000%	0,471%	2	0,294%	0,000%	0,290%
14 < 18 max	1	0,478%	0,000%	0,471%	2	0,294%	0,000%	0,290%

3.3.26.2.6 Analyse der Diagnosen in der Off-Label-Gruppe

In der OLU-Gruppe waren 311 Diagnosen mit 38.728 Nennungen zu sichten. An Rang 3 fand sich Kode C169 (Bösartige Neubildung: Magen, nicht näher bezeichnet) mit 37,6% der OLU-Gruppe. Disjunkte Kodes zu primären bösartigen Neubildungen konnten mindestens 103% der OLU-Gruppe erklären (Tab. 3.3.26.2.6.1). Sie betrafen bösartige Neubildungen von Ösophagus, Magen, Duodenum, Pankreas, Leber, Gallengängen, Lungen, Peritoneum, Brustdrüse, Ovarien, Prostata, Gehirn. (Tab. 3.3.26.2.6.1). Für alle diese bösartige Neubildungen (im Gehirn mutmaßlich Glioblastome) wird Irinotecan in der Literatur diskutiert.

Tabelle 3.3.26.2.6.1: Verordnung von Irinotecan außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): die quantifizierten Diagnosen aus ICD-Kapitel C und (Auszug) D

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
C151	Bösartige Neubildung: Thorakaler Ösophagus	59	0,6%	2,6%
C152	Bösartige Neubildung: Abdominaler Ösophagus	45	0,5%	2,0%
C155	Bösartige Neubildung: Ösophagus, unteres Drittel	159	1,7%	7,0%
C158	Bösartige Neubildung: Ösophagus, mehrere Teilbereiche überlappend	54	0,6%	2,4%
C159	Bösartige Neubildung: Ösophagus, nicht näher bezeichnet	296	3,2%	13,0%
C160	Bösartige Neubildung: Kardia	441	4,8%	19,3%
C162	Bösartige Neubildung: Corpus ventriculi	270	2,9%	11,8%
C163	Bösartige Neubildung: Antrum pyloricum	179	2,0%	7,8%
C168	Bösartige Neubildung: Magen, mehrere Teilbereiche überlappend	229	2,5%	10,0%
C169	Bösartige Neubildung: Magen, nicht näher bezeichnet	859	9,4%	37,6%
C170	Bösartige Neubildung: Duodenum	66	0,7%	2,9%
C229	Bösartige Neubildung: Leber, nicht näher bezeichnet	32	0,3%	1,4%
C240	Bösartige Neubildung: Extrahepatischer Gallengang	35	0,4%	1,5%
C250	Bösartige Neubildung: Pankreaskopf	376	4,1%	16,5%
C251	Bösartige Neubildung: Pankreaskörper	135	1,5%	5,9%
C252	Bösartige Neubildung: Pankreasschwanz	108	1,2%	4,7%
C257	Bösartige Neubildung: Sonstige Teile des Pankreas	34	0,4%	1,5%
C258	Bösartige Neubildung: Pankreas, mehrere Teilbereiche überlappend	71	0,8%	3,1%
C259	Bösartige Neubildung: Pankreas, nicht näher bezeichnet	487	5,3%	21,3%
C349	Bösartige Neubildung: Bronchus oder Lunge, nicht näher bezeichnet	122	1,3%	5,3%
C482	Bösartige Neubildung: Peritoneum, nicht näher bezeichnet	125	1,4%	5,5%
C509	Bösartige Neubildung: Brustdrüse, nicht näher bezeichnet	77	0,8%	3,4%
C56	Bösartige Neubildung des Ovars	38	0,4%	1,7%
C61	Bösartige Neubildung der Prostata	63	0,7%	2,8%
C711	Bösartige Neubildung: Frontallappen	74	0,8%	3,2%
C712	Bösartige Neubildung: Temporallappen	34	0,4%	1,5%
C719	Bösartige Neubildung: Gehirn, nicht näher bezeichnet	183	2,0%	8,0%
C770	Sekundäre und nicht näher bezeichnete bösartige Neubildung: Lymphknoten des Kopfes, des Gesichtes und des Halses	41	0,4%	1,8%
C771	Sekundäre und nicht näher bezeichnete bösartige Neubildung: Intrathorakale Lymphknoten	152	1,7%	6,7%

C772	Sekundäre und nicht näher bezeichnete bösartige Neubildung: Intraabdominale Lymphknoten	507	5,5%	22,2%
C778	Sekundäre und nicht näher bezeichnete bösartige Neubildung: Lymphknoten mehrerer Regionen	92	1,0%	4,0%
C779	Sekundäre und nicht näher bezeichnete bösartige Neubildung: Lymphknoten, nicht näher bezeichnet	228	2,5%	10,0%
C780	Sekundäre bösartige Neubildung der Lunge	414	4,5%	18,1%
C782	Sekundäre bösartige Neubildung der Pleura	44	0,5%	1,9%
C786	Sekundäre bösartige Neubildung des Retroperitoneums und des Peritoneums	560	6,1%	24,5%
C787	Sekundäre bösartige Neubildung der Leber und der intrahepatischen Gallengänge	881	9,6%	38,6%
C788	Sekundäre bösartige Neubildung sonstiger und nicht näher bezeichneter Verdauungsorgane	93	1,0%	4,1%
C793	Sekundäre bösartige Neubildung des Gehirns und der Hirnhäute	40	0,4%	1,8%
C795	Sekundäre bösartige Neubildung des Knochens und des Knochenmarkes	233	2,5%	10,2%
C796	Sekundäre bösartige Neubildung des Ovars	57	0,6%	2,5%
C797	Sekundäre bösartige Neubildung der Nebenniere	41	0,4%	1,8%
C7988	Sekundäre bösartige Neubildung sonstiger näher bezeichneter Lokalisationen	109	1,2%	4,8%
C799	Sekundäre bösartige Neubildung nicht näher bezeichneter Lokalisation	190	2,1%	8,3%
C800	Bösartige Neubildung, primäre Lokalisation unbekannt, so bezeichnet	175	1,9%	7,7%
C809	Bösartige Neubildung, nicht näher bezeichnet	240	2,6%	10,5%
D371	Neubildung unsicheren oder unbekannten Verhaltens: Magen	45	0,5%	2,0%
D376	Neubildung unsicheren oder unbekannten Verhaltens: Leber, Gallenblase und Gallengänge	81	0,9%	3,5%
D377	Neubildung unsicheren oder unbekannten Verhaltens: Sonstige Verdauungsorgane	76	0,8%	3,3%
D3770	Sonstige Verdauungsorgane: Pankreas	34	0,4%	1,5%
D381	Neubildung unsicheren oder unbekannten Verhaltens: Trachea, Bronchus und Lunge	36	0,4%	1,6%
D432	Neubildung unsicheren oder unbekannten Verhaltens: Gehirn, nicht näher bezeichnet	38	0,4%	1,7%
D489	Neubildung unsicheren oder unbekannten Verhaltens, nicht näher bezeichnet	95	1,0%	4,2%
			9153	2284

Beim Vergleich der Häufigkeiten (Anteil an der Gruppe) der Nennungen aller ICD-Kodes der OLU-Gruppe mit den Häufigkeiten derselben Kodes der ILU-Gruppe wurden 21 Kodes der OLU-Gruppe in der ILU-Gruppe nicht angetroffen. Diese betrafen insbesondere Malignome des Gastrointestinaltraktes. Die angetroffenen Kodes bedeuten, daß in der ILU-Gruppe diese Diagnosen als Komorbiditäten oder Diagnosewechsel im Beobachtungszeitraum vertreten waren, die in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use hätten motiviert haben können, sofern es sich nicht um scheinbaren Off-Label-Use infolge unvollständiger Kodierung handelte. 131 Kodes (einschließlich der in der ILU-Gruppe nicht angetroffenen) waren in der OLU-Gruppe häufiger als in der ILU-

Gruppe, 180 Kodes in der ILU-Gruppe (Abb. 3.3.26.6.1). Formallogisch kann nicht davon ausgegangen werden, nur die in der OLU-Gruppe häufigeren Diagnosen kämen als Motiv für einen Off-Label-Use in Frage, denn z.B. eine Komorbidität in der ILU-Gruppe kann sehr wohl in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use initiiert haben. Ist ein Kode aber in der OLU-Gruppe häufiger vertreten, so darf dies als einen beabsichtigten Off-Label-Use stützend interpretiert werden. Bösartige Neubildungen von Ösophagus, Magen, Duodenum, Pankreas, Leber, Gallengängen, Lungen, Peritoneum, Brustdrüse, Gehirn wurden in der OLU-Gruppe häufiger als in der ILU-Gruppe genannt (Tab. 3.3.26.2.6.2), nicht aber solche von Ovarien und Prostata, so daß es sich hier eher um Komorbiditäten gehandelt haben könnte.

Tabelle 3.3.26.2.6.2: Verordnung von Irinotecan außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Vergleich mit den Häufigkeiten in der ILU-Gruppe (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe): Die Diagnosen aus ICD-Kapitel C und (Auswahl) D

ICD_CODE	Differenz Anteil in OLU-Gruppe minus ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an ILU total	ErsterWert von Anteil an OLU-Gruppe	ErsterWert von ICD_TITEL_2010/2011
C169	36,35%	1,26%	37,61%	Bösartige Neubildung: Magen, nicht näher bezeichnet
C259	20,94%	0,38%	21,32%	Bösartige Neubildung: Pankreas, nicht näher bezeichnet
C160	19,09%	0,22%	19,31%	Bösartige Neubildung: Kardia
C250	16,20%	0,26%	16,46%	Bösartige Neubildung: Pankreaskopf
C159	12,96%	0,00%	12,96%	Bösartige Neubildung: Ösophagus, nicht näher bezeichnet
C162	11,82%	0,00%	11,82%	Bösartige Neubildung: Corpus ventriculi
C168	10,03%	0,00%	10,03%	Bösartige Neubildung: Magen, mehrere Teilbereiche überlappend
C719	8,01%	0,00%	8,01%	Bösartige Neubildung: Gehirn, nicht näher bezeichnet
C163	7,84%	0,00%	7,84%	Bösartige Neubildung: Antrum pyloricum
C155	6,96%	0,00%	6,96%	Bösartige Neubildung: Ösophagus, unteres Drittel
C786	5,93%	18,59%	24,52%	Sekundäre bösartige Neubildung des Retroperitoneums und des Peritoneums
C251	5,91%	0,00%	5,91%	Bösartige Neubildung: Pankreaskörper
C252	4,73%	0,00%	4,73%	Bösartige Neubildung: Pankreasschwanz
C800	4,16%	3,50%	7,66%	Bösartige Neubildung, primäre Lokalisation unbekannt, so bezeichnet
C772	4,01%	18,19%	22,20%	Sekundäre und nicht näher bezeichnete bösartige Neubildung: Intraabdominale Lymphknoten
C771	3,37%	3,28%	6,65%	Sekundäre und nicht näher bezeichnete bösartige Neubildung: Intrathorakale Lymphknoten
C711	3,24%	0,00%	3,24%	Bösartige Neubildung: Frontallappen
C258	3,11%	0,00%	3,11%	Bösartige Neubildung: Pankreas, mehrere Teilbereiche überlappend

C170	2,68%	0,21%	2,89%	Bösartige Neubildung: Duodenum
C151	2,58%	0,00%	2,58%	Bösartige Neubildung: Thorakaler Ösophagus
C158	2,36%	0,00%	2,36%	Bösartige Neubildung: Ösophagus, mehrere Teilbereiche überlappend
C795	2,03%	8,17%	10,20%	Sekundäre bösartige Neubildung des Knochens und des Knochenmarkes
D377	2,01%	1,31%	3,33%	Neubildung unsicheren oder unbekannten Verhaltens: Sonstige Verdauungsorgane
C152	1,97%	0,00%	1,97%	Bösartige Neubildung: Abdominaler Ösophagus
D371	1,97%	0,00%	1,97%	Neubildung unsicheren oder unbekannten Verhaltens: Magen
C809	1,93%	8,58%	10,51%	Bösartige Neubildung, nicht näher bezeichnet
C482	1,80%	3,67%	5,47%	Bösartige Neubildung: Peritoneum, nicht näher bezeichnet
D432	1,66%	0,00%	1,66%	Neubildung unsicheren oder unbekannten Verhaltens: Gehirn, nicht näher bezeichnet
C240	1,53%	0,00%	1,53%	Bösartige Neubildung: Extrahepatischer Gallengang
C788	1,51%	2,56%	4,07%	Sekundäre bösartige Neubildung sonstiger und nicht näher bezeichneter Verdauungsorgane
C257	1,49%	0,00%	1,49%	Bösartige Neubildung: Sonstige Teile des Pankreas
C712	1,49%	0,00%	1,49%	Bösartige Neubildung: Temporallappen
D3770	1,49%	0,00%	1,49%	Neubildung unsicheren oder unbekannten Verhaltens der Mundhöhle und der Verdauungsorgane - Sonstige Verdauungsorgane: Pankreas
C349	1,47%	3,87%	5,34%	Bösartige Neubildung: Bronchus oder Lunge, nicht näher bezeichnet
C509	1,24%	2,13%	3,37%	Bösartige Neubildung: Brustdrüse, nicht näher bezeichnet
C778	1,13%	2,90%	4,03%	Sekundäre und nicht näher bezeichnete bösartige Neubildung: Lymphknoten mehrerer Regionen
C770	0,71%	1,09%	1,80%	Sekundäre und nicht näher bezeichnete bösartige Neubildung: Lymphknoten des Kopfes, des Gesichtes und des Halses
C796	0,67%	1,83%	2,50%	Sekundäre bösartige Neubildung des Ovars
D376	0,64%	2,91%	3,55%	Neubildung unsicheren oder unbekannten Verhaltens: Leber, Gallenblase und Gallengänge
C779	0,61%	9,37%	9,98%	Sekundäre und nicht näher bezeichnete bösartige Neubildung: Lymphknoten, nicht näher bezeichnet
D489	0,42%	3,74%	4,16%	Neubildung unsicheren oder unbekannten Verhaltens, nicht näher bezeichnet
C797	0,21%	1,58%	1,80%	Sekundäre bösartige Neubildung der Nebenniere

C782	0,01%	1,91%	1,93%	Sekundäre bösartige Neubildung der Pleura
C56	-0,20%	1,86%	1,66%	Bösartige Neubildung des Ovars
C793	-0,24%	2,00%	1,75%	Sekundäre bösartige Neubildung des Gehirns und der Hirnhäute
C7988	-0,82%	5,59%	4,77%	Sekundäre bösartige Neubildung sonstiger näher bezeichneter Lokalisationen
C61	-1,05%	3,81%	2,76%	Bösartige Neubildung der Prostata
D381	-1,32%	2,90%	1,58%	Neubildung unsicheren oder unbekannten Verhaltens: Trachea, Bronchus und Lunge
C229	-1,68%	3,08%	1,40%	Bösartige Neubildung: Leber, nicht näher bezeichnet
C799	-2,74%	11,06%	8,32%	Sekundäre bösartige Neubildung nicht näher bezeichneter Lokalisation
C780	-20,95%	39,08%	18,13%	Sekundäre bösartige Neubildung der Lunge
C787	-30,50%	69,08%	38,57%	Sekundäre bösartige Neubildung der Leber und der intrahepatischen Gallengänge

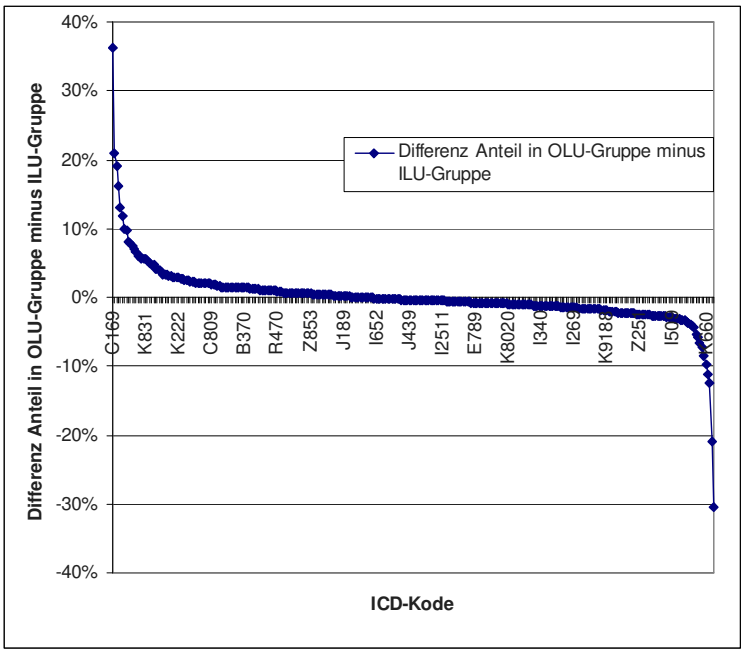


Abbildung 3.3.26.2.6.1: Verordnung von Irinotecan außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) der Diagnosen

3.3.26.3 Bewertung:

Der Off-Label-Use von Irinotecan belief sich auf 13,8%. Als Kandidaten, die den Off-Label-Use motiviert haben könnten, wurden bösartige Neubildungen Ösophagus, Magen, Duodenum, Pankreas, Leber, Gallengängen, Lungen, Peritoneum, Brustdrüse, Ovarien, Prostata und Gehirn (hier mutmaßlich Glioblastome) identifiziert. In der Literatur werden diese Indikationen für Irinotecan diskutiert.

Das weibliche Geschlecht hatte einen Anteil von etwa 38% (Datenschutzregelung), was mit der zugelassenen Indikation kolorektales Karzinom vereinbar wäre.

Das Mindestalter von 14 Jahren wurde bei 0,06%o bis 1,8%o der Patienten entsprechend 2 bis 60 Patienten unterschritten, soweit die Datenschutzregelung eine Aussage erlaubte.

3.3.26.3.1 OLU-Relevanz aus Perspektive seltener Krankheiten

Als seltene Krankheiten, die einen Off-Label-Use von Irinotecan motiviert haben konnten, wurden Ösophagus, Duodenum, Pankreas, Leber, Gallengängen, Ovarien, und Gehirn (hier mutmaßlich Glioblastome) identifiziert; für die Irinotecan in der Literatur diskutiert wird.

3.3.26.3.2 OLU-Relevanz aus quantitativer Perspektive

Der Off-Label-Use von Irinotecan belief sich auf 13,8%.

3.3.27 Melphalan (L01AA03)

3.3.27.1 Anwendungsgebiete (2005/2014):

- Multiples Myelom (Plasmozytom)
- fortgeschrittenes Ovarialkarzinom nach Versagen der Standardtherapie.

Die optimale Behandlungsdauer ist nicht formal festgeschrieben.

Ein Mindestalter ist nicht vorgegeben („Kinder und Jugendliche: Melphalan soll im Hinblick auf eine erhöhte Knochenmarkstoxizität bei kurz vorangegangener Radio- oder Chemotherapie nur mit Vorsicht angewendet werden." Und „In konventioneller Dosierung ist Melphalan bei Kindern nur selten Indiziert. Dosierungsempfehlungen können nicht gegeben werden.")

Operationalisierung der Anwendungsgebiete:

- C90.0- Multiples Myelom
- C56 Bösartige Neubildung des Ovars

Kritik der Operationalisierung

Die Operationalisierung wurde nur als befriedigend bewertet, weil die Nebenbedingung beim Ovarialkarzinom nicht gewürdigt werden konnte.

3.3.27.2. Ergebnisse:

3.3.27.2.1 Übersicht: Verordnungen nach Altersgruppen

Mit Melphalan wurden n=3.819 (OLU+ILU) bzw. n=3.790 (ILU+IOLU) Patienten behandelt (Tab. 3.3.27.2.1.1). Bei 99,90% der Patienten standen der Auswertung ambulant und ggf. anläßlich eines stationären Aufenthaltes im Beobachtungszeitraum kodierte Diagnosen, bei dem Rest ausschließlich anläßlich eines stationären Aufenthaltes kodierte Diagnosen zur Verfügung. Patienten mit IOLU machten etwa 89% der OLU-Patienten aus, weshalb auf gesonderte Sichtung der Diagnosen in der IOLU-Gruppe verzichtet wurde. In erster Betrachtung gemäß Operationalisierung betrug ILU 93%, OLU 7% und IOLU 7%.

Tabelle 3.3.27.2.1.1: Verordnung von Melphalan im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU)

	CNT_D_PSID **_IOLU**	CNT_D_PSID **_ILU**	CNT_D_PSID **_OLU**	Anteil IOLU an OLU	Anteil ambulant
	246	3544	275	89,45%	
total	3790		3819		
total	6,5%	92,8%	7,2%		
ambulant	274	3512	303	90,43%	
	3786		3815		
	7,2%	92,1%	7,9%		99,90%

Die drei Gruppen (ILU, OLU, IOLU) wiesen – soweit die Datenschutzregelung dies ermessen lässt – ähnliche Altersverteilungen mit Häufungen in der 7. bis 9. Dekade auf (Tab. 3.3.27.2.1.2, Abb. 3.3.27.2.2.1).

Tabelle 3.3.27.2.1.2: Verordnung von Melphalan im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	CNT_D_PSID **_IOLU**	CNT_D_PSID **_ILU**	CNT_D_PSID **_OLU**
< 1			
1 < 14	30		30
14 < 18	30		30
18 < 30	30		30
30 < 40	30	30	30
40 < 50	30	30	30
50 < 60	30	113	30
60 < 70	48	512	54
70 < 80	114	2127	127
80 < 90	50	756	57
90 < 100	30	30	30
>= 100			
subtotal min	219	3511	245
subtotal max	422	3598	448
total min	3730		3756
total max	4020		4046
total min	5,9%	93,5%	6,5%
total max	10,5%	88,9%	11,1%

3.3.27.2.2 Übersicht: Verordnungen nach Geschlecht und Altersgruppen

Bei einem Anteil von etwa 50% des weiblichen Geschlechtes („1“) war die Quote des OLU beim weiblichen Geschlecht relativ um etwa 18% höher (Tab. 3.3.27.2.2.1, Abb. 3.3.27.2.2.1).

Tabelle 3.3.27.2.2.1: Verordnung von Melphalan im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht (1=w, 2=m)

AGEGROUP	SEX	CNT_D_PSID_**IOLU**	CNT_D_PSID_**ILU**	CNT_D_PSID_**OLU**	SEX	CNT_D_PSID_**IOLU**	CNT_D_PSID_**ILU**	CNT_D_PSID_**OLU**
< 1	1				2	0	0	0
1 < 14	1				2	30	0	30
14 < 18	1				2	30	0	30
18 < 30	1	30		30	2	0	0	0
30 < 40	1	30	30	30	2	30	0	30
40 < 50	1	30	30	30	2	30	30	30
50 < 60	1	30	55	30	2	30	58	30
60 < 70	1	30	266	30	2	30	246	30
70 < 80	1	51	1059	57	2	63	1068	70
80 < 90	1	31	400	35	2	30	356	30
90 < 100	1	30	30	30	2	0	30	0

>= 100	1				2	0	0	0
subtotal min		88	1783	98		70	1730	77
subtotal max		262	1870	272		273	1788	280
total min		1871		1881		1800		1807
total max		2132		2142		2061		2068
total min		4,7%	94,8%	5,2%		3,9%	95,7%	4,3%
total max		12,3%	87,3%	12,7%		13,2%	86,5%	13,5%
total min								3688
total max								4210
total min				51,0%				49,0%
total max				50,9%				49,1%

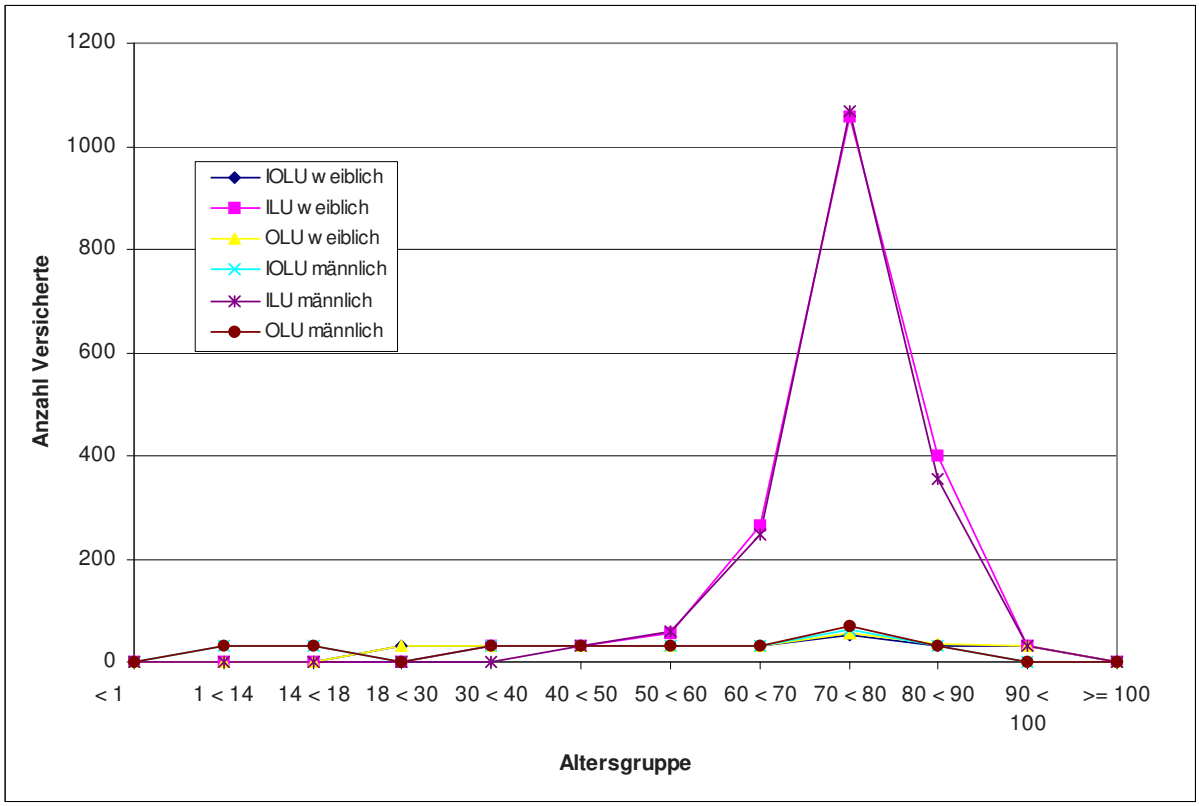


Abbildung 3.3.27.2.2.1: Verordnung von Melphalan im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht

3.3.27.2.3 Analyse der Diagnosen in der In-Label-Gruppe

In der ILU-Gruppe fanden sich 4.760 Nennungen von 4 Kodes gemäß Operationalisierung, also mehr als der Größe der ILU-Gruppe (Tab. 3.3.27.2.3.1) entsprechend. Dies kann nur Folge von wechselnden Kodierungen durch wechselnde kodierende Ärzte innerhalb der Beobachtungsperiode sein, ändert aber nichts daran, daß jeder Patient nur einmal mit einer der operationalisierenden Diagnosen kodiert worden war.

Tabelle 3.3.27.2.3.1: Verordnung von Melphalan im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU): Versicherte mit Nennung der Indikationen

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen	Anteil an ILU total
C56	Bösartige Neubildung des Ovars	30	0,6%	0,85%
C900	Plasmozytom [Multiples Myelom]	1093	23,0%	30,84%
C9000	Plasmozytom [Multiples Myelom]: Ohne Angabe einer kompletten Remission	3511	73,8%	99,07%
C9001	Plasmozytom [Multiples Myelom]: In kompletter Remission	126	2,6%	3,56%
			4760	
			ILU total	3544

3.3.27.2.4 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen

Ein Mindestalter gemäß zugelassenen Anwendungsgebieten ist nicht vorgegeben, so daß es bezüglich des Alters keinen Off-Label-Use geben kann. Gemäß Tabellen 3.3.27.2.2.1 und 3.3.27.2.4.1 waren, soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung zulässt, etwa 0,5%o bis 1,5% der Patienten (was 2 bis 60 Patienten entspricht) jünger als 18 Jahre.

Tabelle 3.3.27.2.4.1: Verordnung von Melphalan im Alter von <18 Jahren (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	ILU+OLU
< 1 min	0,00000%	0,00000%	0,00000%	0,000%
1 < 14 min	0,02681%	0,00000%	0,02662%	0,027%
14 < 18 min	0,02681%	0,00000%	0,02662%	0,027%
< 1 max	0,00000%	0,00000%	0,00000%	0,000%
1 < 14 max	0,74627%	0,00000%	0,74147%	0,741%
14 < 18 max	0,74627%	0,00000%	0,74147%	0,741%
AGEGROUP	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	ILU+OLU
0 < 18 min	0,05362%	0,00000%	0,05325%	0,053%
0 < 18 max	1,49254%	0,00000%	1,48295%	1,483%

3.3.27.2.5 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen nach Geschlecht

Ein Mindestalter gemäß zugelassenen Anwendungsgebieten ist nicht vorgegeben, so daß es bezüglich des Alters keinen Off-Label-Use geben kann. Gemäß Tab. 3.3.27.2.2.1 und Tab. 3.3.27.2.5.1 erfolgte der Off-Label-Use bezüglich des Anwendungsgebietes ausschließlich beim männlichen Geschlecht in dieser Altersgruppe, soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung erlaubt.

Tabelle 3.3.27.2.5.1: Verordnung von Melphalan bei Kindern und Jugendlichen als Anteil aller Verordnungen gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU), differenziert nach Geschlecht (max/min gemäß Datenschutzregelung; 1=w, 2=m).

AGEGROUP	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**
< 1 min	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%
1 < 14 min	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,056%	0,000%	0,055%
14 < 18 min	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,056%	0,000%	0,055%
< 1 max	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%
1 < 14 max	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	1,456%	0,000%	1,451%
14 < 18 max	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	1,456%	0,000%	1,451%
AGEGROUP	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**
0 < 18 min	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,111%	0,000%	0,111%
0 < 18 max	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	2,911%	0,000%	2,901%

Angesichts der geringen Anzahl Versicherter und der Datenschutzregelung waren Analysen der Diagnosen in diesen Altersgruppen unmöglich; d.h. infolge der Datenschutzregelung standen keine Daten zu Patienten jünger als 18 Jahre zur Verfügung.

3.3.27.2.6 Analyse der Diagnosen in der Off-Label-Gruppe

In der OLU-Gruppe waren 13 Diagnosen mit 698 Nennungen bei einer Gruppengröße von 275 zu sichten. An Rang 3 fand sich der Kode D471 (Chronische myeloproliferative Krankheit; 50 Nennungen) entsprechend 18,2% der OLU-Gruppe, an Rang 6 der Kode D473 (Essentielle (hämorrhagische) Thrombozythämie; 13% der OLU-Gruppe), an Rang 9 der Kode D472 (Monoklonale Gammopathie) entsprechend 12% der OLU-Gruppe, an Rang 11 der Kode E859 (Amyloidose, nicht näher bezeichnet) entsprechend 11,3% der OLU-Gruppe (Tab. 3.3.27.2.6.1). Die Idiopathische (essentielle) hämorrhagische Thrombozythämie ist eine seltene Krankheit. Die gefundenen Gammopathien könnten als Plasmozytomen (in-label-use) oder Amyloidosen assoziiert interpretiert werden. Die Kodes aus dem Bereich E85 (Amyloidosen) könnten aber AL-Amyloidosen gelten, für die Melphalan ebenfalls diskutiert wird und die den seltenen Krankheiten zugeordnet sind. Allerdings kann nicht entschieden werden, ob die hier gefundenen Amyloidosen nicht doch den Plasmozytomen assoziiert waren (gemäß Literatur gilt das für etwa 10% der AL-Amyloidosen). Diese Kodes könnten, wenn sie denn additiv zu interpretieren wären, allenfalls 55% des Off-Label-Use erklären. Dabei ist zu berücksichtigen, daß die Datenschutzregelung eine vollständige Aufklärung des Off-Label-Use ausschließen kann.

Tabelle 3.3.27.2.6.1: Verordnung von Melphalan außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): die genannten Diagnosen

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
I1090	Essentielle Hypertonie, nicht näher bezeichnet: Ohne Angabe einer hypertensiven Krise	176	25,2%	64,0%
I1000	Benigne essentielle Hypertonie: Ohne Angabe einer hypertensiven Krise	121	17,3%	44,0%
D471	Chronische myeloproliferative Krankheit	50	7,2%	18,2%
N40	Prostatahyperplasie	48	6,9%	17,5%

E790	Hyperurikämie ohne Zeichen von entzündlicher Arthritis oder tophischer Gicht	41	5,9%	14,9%
D473	Essentielle (hämorrhagische) Thrombozythämie	36	5,2%	13,1%
E876	Hypokaliämie	34	4,9%	12,4%
H524	Presbyopie	34	4,9%	12,4%
D472	Monoklonale Gammopathie	33	4,7%	12,0%
I259	Chronische ischämische Herzkrankheit, nicht näher bezeichnet	33	4,7%	12,0%
E859	Amyloidose, nicht näher bezeichnet	31	4,4%	11,3%
H522	Astigmatismus	31	4,4%	11,3%
E780	Reine Hypercholesterinämie	30	4,3%	10,9%
Gesamt Ergebnis		698	698	275

Beim Vergleich der Häufigkeiten (Anteil an der Gruppe) der Nennungen aller ICD-Kodes der OLU-Gruppe mit den Häufigkeiten derselben Kodes der ILU-Gruppe wurden 2 Kodes (D471 Chronische myeloproliferative Krankheit und D473 Essentielle (hämorrhagische) Thrombozythämie) der OLU-Gruppe in der ILU-Gruppe nicht angetroffen. Die 11 angetroffenen Kodes bedeuten, daß in der ILU-Gruppe diese Diagnosen als Komorbiditäten oder Diagnosewechsel im Beobachtungszeitraum vertreten waren, die in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use hätten motiviert haben können, sofern es sich nicht um scheinbaren Off-Label-Use infolge unvollständiger Kodierung handelte. 3 Kodes (einschließlich der in der ILU-Gruppe nicht angetroffenen Kodes) waren in der OLU-Gruppe häufiger als in der ILU-Gruppe, 10 Kodes in der ILU-Gruppe (Abb. 3.3.27.2.6.1). Formallogisch kann nicht davon ausgegangen werden, nur die in der OLU-Gruppe häufigeren Diagnosen kämen als Motiv für einen Off-Label-Use in Frage, denn z.B. eine Komorbidität in der ILU-Gruppe kann sehr wohl in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use initiiert haben.

Zu den Diagnosen mit den größten Unterschieden der Häufigkeiten gehörten D471 (Chronische myeloproliferative Krankheit), D473 (Essentielle (hämorrhagische) Thrombozythämie) und E859 (Amyloidose, nicht näher bezeichnet) (Tab. 3.3.27.2.6.2).

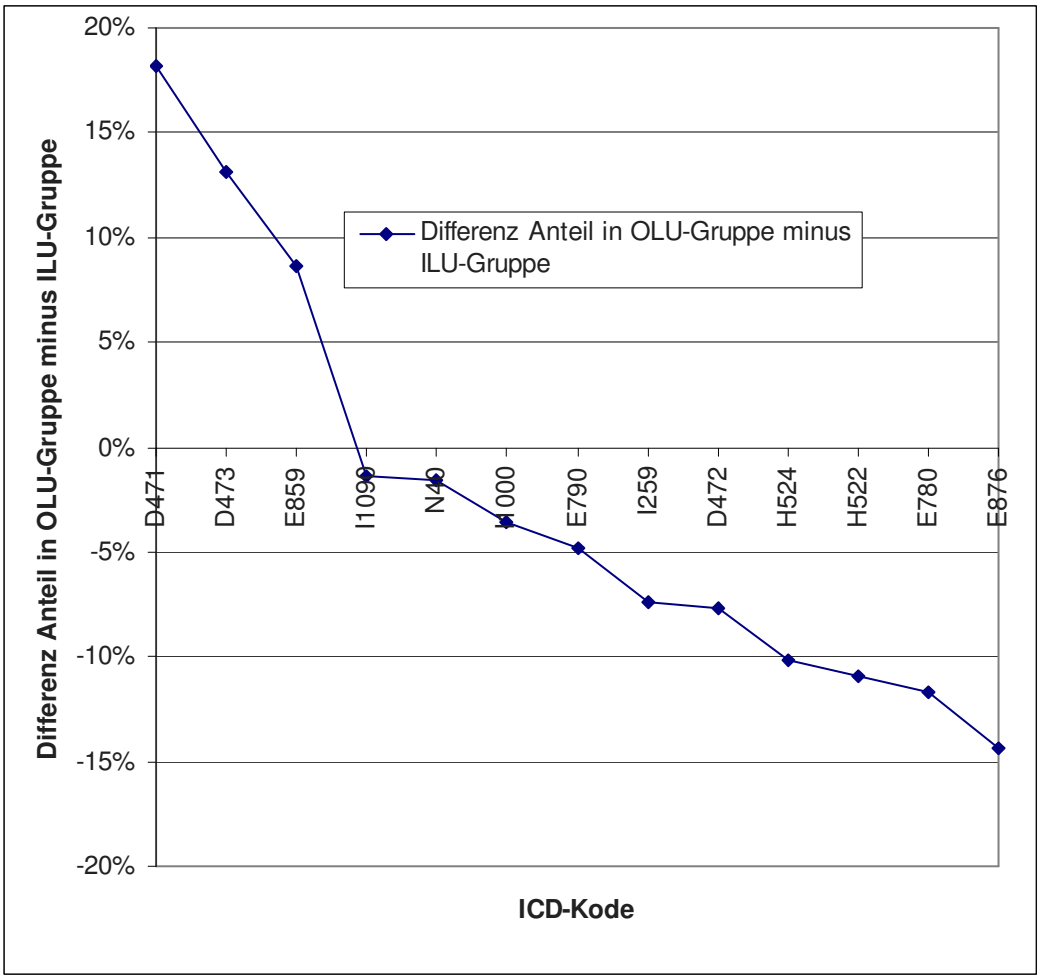


Abbildung 3.3.27.2.6.1: Verordnung von Melphalan außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) der Diagnosen

Tabelle 3.3.27.2.6.2: Verordnung von Melphalan außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Die Diagnosen mit den Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) der Diagnosen (254% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	Differenz Anteil in OLU-Gruppe minus ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an ILU total	ErsterWert von Anteil an OLU-Gruppe	ErsterWert von ICD_TITEL_2010/2011
D471	18,18%	0,00%	18,18%	Chronische myeloproliferative Krankheit
D473	13,09%	0,00%	13,09%	Essentielle (hämorrhagische) Thrombozythämie
E859	8,62%	2,65%	11,27%	Amyloidose, nicht näher bezeichnet
I1090	-1,38%	65,38%	64,00%	Essentielle Hypertonie, nicht näher bezeichnet: Ohne Angabe einer hypertensiven Krise
N40	-1,62%	19,07%	17,45%	Prostatahyperplasie

I1000	-3,60%	47,60%	44,00%	Benigne essentielle Hypertonie: Ohne Angabe einer hypertensiven Krise
E790	-4,79%	19,70%	14,91%	Hyperurikämie ohne Zeichen von entzündlicher Arthritis oder tophischer Gicht
I259	-7,44%	19,44%	12,00%	Chronische ischämische Herzkrankheit, nicht näher bezeichnet
D472	-7,64%	19,64%	12,00%	Monoklonale Gammopathie
H524	-10,15%	22,52%	12,36%	Presbyopie
H522	-10,96%	22,23%	11,27%	Astigmatismus
E780	-11,69%	22,60%	10,91%	Reine Hypercholesterinämie
E876	-14,39%	26,75%	12,36%	Hypokaliämie

3.3.27.3 Bewertung:

Die Operationalisierbarkeit des In-Label-Use erwies sich als gut, soweit die Nebenbedingung beim Ovarialkarzinom vernachlässigt wird. Ohne Bedarf an Rekonstrukionen belief sich der Off-Label-Use auf 7%. Dieser konnte durch die seltenen Krankheiten D471 (Chronische myeloproliferative Krankheit), D473 (Essentielle (hämorrhagische) Thrombozythämie), D472 (Monoklonale Gammopathie) und E859 (Amyloidose, nicht näher bezeichnet) wahrscheinlich erklärt werden, soweit die Datenschutzregelung eine Aufklärung zuließ.

Das weibliche Geschlecht hatte einen Anteil von etwa 50%, was mit epidemiologischen Daten zum Plasmozytom (als Hauptindikation) vereinbar ist.

Ein Mindestalter wurde nicht festgelegt; etwa 0,5%o bis 1,5% (entsprechend 2 bis 60 Patienten), soweit die Datenschutzregel eine Abschätzung erlaubte, waren jünger als 18 Jahre.

3.3.27.3.1 OLU-Relevanz aus Perspektive seltener Krankheiten

Als seltene Krankheiten – jenseits der von den zugelassenen Anwendungsgebieten bereits erfassten - als Motiv für einen Off-Label-Use von Melphalan wurden Chronische myeloproliferative Krankheiten, Essentielle (hämorrhagische) Thrombozythämien Monoklonale Gammopathien und Amyloidosen entdeckt, die entsprechend auch in der Literatur diskutiert werden, wobei aber nicht auszuschließen ist, daß Monoklonale Gammopathien und Amyloidosen nicht kodierten Plasmozytomen (In-Label-Use) assoziiert waren.

3.3.27.3.2 OLU-Relevanz aus quantitativer Perspektive

Melphalan wurde möglicherweise bei 7% off-label bei anderen Malignomen und Amyloidosen eingesetzt.

3.3.28 Mercaptopurin (L01AA01)

3.3.28.1 Anwendungsgebiete (2009/2012/2015/2016):

- „Zur Induktionstherapie und Erhaltungstherapie bei akuter lymphatischer Leukämie (ALL). ... Mercaptopurin Tabletten werden in verschiedenen Kombinationsschemata zur Behandlung der akuten Leukämie verwendet". „Behandlung von akuter lymphoblastischer Leukämie (ALL) bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern."

Die optimale Behandlungsdauer ist nicht formal festgeschrieben („Die Dauer der Behandlung richtet sich nach der gewählten Kombinationstherapie.").

Ein Mindestalter ist nicht vorgegeben („Für Erwachsene und Kinder werden als Standarddosis 2,5 mg/kg Körpergewicht pro Tag oder 50 bis 75 mg/m2 Körperoberfläche pro Tag angewendet.").

Operationalisierung der Anwendungsgebiete:

- C91.0- Akute lymphatische Leukämie [ALL]

Kritik der Operationalisierung

Die Operationalisierung wurde nur als befriedigend bewertet, weil die Kombinantionsbehandlungen nicht gewürdigt werden konnten.

3.3.28.2. Ergebnisse:

3.3.28.2.1 Übersicht: Verordnungen nach Altersgruppen

Mit Mercaptopurin wurden n=5.911 (OLU+ILU) bzw. n=4.439 (ILU+IOLU) Patienten behandelt (Tab. 3.3.28.2.1.1). Bei 99,88% der Patienten standen der Auswertung ambulant und ggf. anläßlich eines stationären Aufenthaltes im Beobachtungszeitraum kodierte Diagnosen, bei dem Rest ausschließlich anläßlich eines stationären Aufenthaltes kodierte Diagnosen zur Verfügung. Patienten mit IOLU machten etwa 64% der OLU-Patienten aus, weshalb auf gesonderte Sichtung der Diagnosen in der IOLU-Gruppe verzichtet wurde. In erster Betrachtung gemäß Operationalisierung betrug ILU 31%, OLU 69% und IOLU 59%.

Tabelle 3.3.28.2.1.1: Verordnung von Mercaptopurin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter off-label-use (OLU) und als inzidenter off-label-use (IOLU)

	CNT_D_PSID_**IOLU**	CNT_D_PSID_**ILU**	CNT_D_PSID_**OLU**	Anteil IOLU an OLU	Anteil ambulant
	2626	1813	4098	64,08%	
total	4439		5911		
total	59,2%	30,7%	69,3%		
ambulant	2675	1745	4159	64,32%	
	4420		5904		
	60,5%	29,6%	70,4%		99,88%

Die drei Gruppen (ILU, OLU, IOLU) wiesen – soweit die Datenschutzregelung dies ermessen lässt – unterschiedliche doppelgipfelige Altersverteilungen auf (Tab. 3.3.28.2.1.2, Abb. 3.3.28.2.2.1).

Tabelle 3.3.28.2.1.2: Verordnung von Mercaptopurin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter off-label-use (OLU) und als inzidenter off-label-use (IOLU) nach Altersgruppen (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	CNT_D_PSID_**IOLU**	CNT_D_PSID_**ILU**	CNT_D_PSID_**OLU**
< 1	30	30	30
1 < 14	101	1255	154
14 < 18	43	178	76
18 < 30	495	138	715
30 < 40	519	30	769
40 < 50	621	49	1019
50 < 60	405	35	664
60 < 70	240	53	394
70 < 80	164	64	247
80 < 90	33	30	55
90 < 100	30		30
>= 100			
subtotal min	2623	1775	4095
subtotal max	2681	1862	4153
total min	4398		5870
total max	4543		6015
total min	59,6%	30,2%	69,8%
total max	59,0%	31,0%	69,0%

3.3.28.2.2 Übersicht: Verordnungen nach Geschlecht und Altersgruppen

Bei einem Anteil von etwa 54% des weiblichen Geschlechtes („1“) lag die Quote des OLU beim weiblichen Geschlecht um relativ etwa 14% höher (Tab. 3.3.28.2.2.1, Abb. 3.3.28.2.2.1), soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung erlaubte.

Tabelle 3.3.28.2.2.1: Verordnung von Mercaptopurin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter off-label-use (OLU) und als inzidenter off-label-use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht (1=w, 2=m)

AGEGROUP	SEX	CNT_D_PSID_**IOLU**	CNT_D_PSID_**ILU**	CNT_D_PSID_**OLU**	SEX	CNT_D_PSID_**IOLU**	CNT_D_PSID_**ILU**	CNT_D_PSID_**OLU**
< 1	1	30	30	30	2	30	30	30
1 < 14	1	41	561	64	2	60	694	90
14 < 18	1	30	66	31	2	30	112	45
18 < 30	1	291	44	428	2	204	94	287
30 < 40	1	327	30	473	2	192	30	296
40 < 50	1	354	30	579	2	267	30	440
50 < 60	1	241	30	394	2	164	30	270
60 < 70	1	144	32	230	2	96	30	164
70 < 80	1	90	44	132	2	74	30	115

80 < 90	1	30	30	31	2	30	30	30
90 < 100	1				2	30	0	30
>= 100	1				2	0	0	0
subtotal min		1491	752	2363		1061	907	1710
subtotal max		1578	897	2392		1177	1110	1797
total min		2243		3115		1968		2617
total max		2475		3289		2287		2907
total min		66,5%	24,1%	75,9%		53,9%	34,7%	65,3%
total max		63,8%	27,3%	72,7%		51,5%	38,2%	61,8%
total min								5732
total max								6196
total min				54,3%				45,7%
total max				53,1%				46,9%

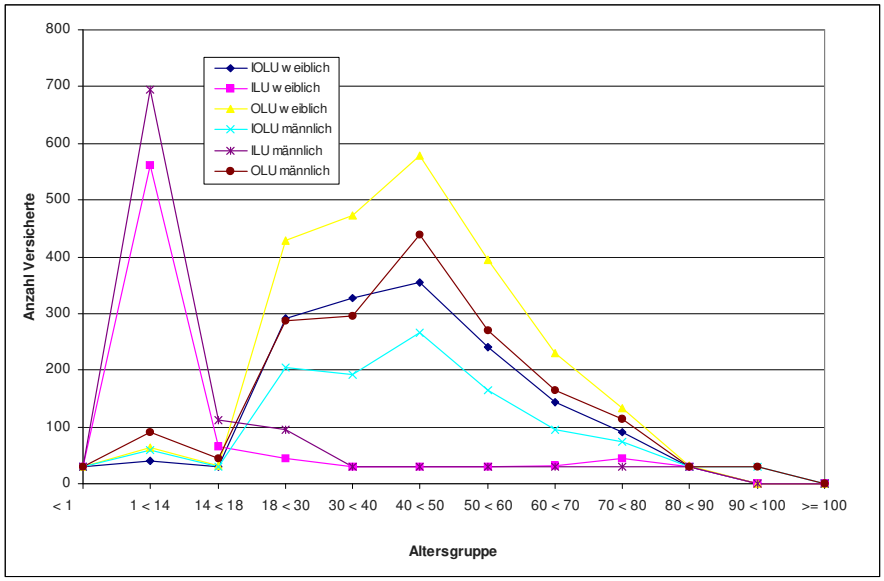


Abbildung 3.3.28.2.2.1: Verordnung von Mercaptopurin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter off-label-use (OLU) und als inzidenter off-label-use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht

3.3.28.2.3 Analyse der Diagnosen in der In-Label-Gruppe

In der ILU-Gruppe fanden sich 2.943 Nennungen von 3 Kodes gemäß Operationalisierung, also die Größe der ILU-Gruppe deutlich übersteigend (Tab. 3.3.28.2.3.1). Ursachen können nur Mehrfachkodierungen sein, infolge zwischen Ärzten und über die Quartale variierender Kodiergewohnheiten wechselnde Kodes, auch unterschiedliche Kodes zum selben Sachverhalt. Dennoch ist sicher, daß jedem Versicherten der ILU-Gruppe mindestens einmal einer dieser In-Label-Kodes zugeordnet wurde.

Tabelle 3.3.28.2.3.1: Verordnung von Mercaptopurin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU): Versicherte mit Nennung der Indikationen

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen	Anteil an ILU total
C910	Akute lymphoblastische Leukämie	288	9,8%	15,89%

C9100	Akute lymphoblastische Leukämie: Ohne Angabe einer kompletten Remission	1775	60,3%	97,90%
C9101	Akute lymphoblastische Leukämie: In kompletter Remission	880	29,9%	48,54%
			2943	
			ILU total	1813

Der In-Label-Use betraf überwiegend Kinder im Alter von 1 bis <14 Jahre bei nahezu gleichmäßiger Geschlechtsverteilung.

3.3.28.2.4 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen

Ein Mindestalter gemäß zugelassenen Anwendungsgebieten ist nicht vorgegeben, so daß es bezüglich des Alters keinen Off-Label-Use geben kann. Gemäß Tabellen 3.3.28.2.2.1 und 3.3.28.2.4.1 waren, soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung zulässt, etwa 28% der Patienten jünger als 18 Jahre.

Tabelle 3.3.28.2.4.1: Verordnung von Mercaptopurin im Alter von <18 Jahren (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	ILU+OLU
< 1 min	0,02274%	0,01704%	0,01704%	0,034%
1 < 14 min	2,29650%	21,37990%	2,62351%	24,003%
14 < 18 min	0,97772%	3,03237%	1,29472%	4,327%
< 1 max	0,66036%	0,49875%	0,49875%	0,998%
1 < 14 max	2,22320%	20,86451%	2,56027%	23,425%
14 < 18 max	0,94651%	2,95927%	1,26351%	4,223%
AGEGROUP	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	ILU+OLU
0 < 18 min	3,29695%	24,42930%	3,93526%	28,365%
0 < 18 max	3,83007%	24,32253%	4,32253%	28,645%

3.3.28.2.5 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen nach Geschlecht

Ein Mindestalter gemäß zugelassenen Anwendungsgebieten ist nicht vorgegeben, so daß es bezüglich des Alters keinen Off-Label-Use geben kann. Gemäß Tab. 3.3.28.2.2.1 und Tab. 3.3.28.2.5.1 lag der Umfang des off-label-use bezüglich des Anwendungsgebietes beim männlichen Geschlecht in dieser Altersgruppe um relativ zwischen 33% und 40% höher, soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung erlaubt.

Tabelle 3.3.28.2.5.1: Verordnung von Mercaptopurin bei Kindern und Jugendlichen als Anteil aller Verordnungen gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter off-label-use (OLU) und als inzidenter off-label-use (IOLU), differenziert nach Geschlecht (max/min gemäß Datenschutzregelung; 1=w, 2=m).

AGEGROUP	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**
< 1 min	1	0,045%	0,032%	0,032%	2	0,051%	0,038%	0,038%
1 < 14 min	1	1,828%	18,010%	2,055%	2	3,049%	26,519%	3,439%
14 < 18 min	1	0,045%	2,119%	0,995%	2	0,051%	4,280%	1,720%
< 1 max	1	1,212%	0,912%	0,912%	2	1,312%	1,032%	1,032%
1 < 14 max	1	1,657%	17,057%	1,946%	2	2,624%	23,873%	3,096%

14 < 18 max	1	1,212%	2,007%	0,943%	2	1,312%	3,853%	1,548%
AGEGROUP	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**
0 < 18 min	1	1,917%	20,161%	3,082%	2	3,150%	30,837%	5,197%
0 < 18 max	1	4,081%	19,976%	3,801%	2	5,247%	28,758%	5,676%

Da ein Mindestalter nicht vorgegeben ist, erübrigten sich Analysen spezifisch des Off-Label-Use bezüglich des Anwendungsgebietes in diesen Altersgruppen.

3.3.28.2.6 Analyse der Diagnosen in der Off-Label-Gruppe

In der OLU-Gruppe waren 451 Diagnosen mit 59.663 Nennungen bei einer Gruppengröße von 4.098 zu sichten. An den Rängen 1, 2, 4 und 5 fanden sich Kodes zum Morbus Crohn und zur Colitis ulcerosa, weshalb die ICD-Kapitel gezielt neben Malignomen bezüglich Autoimmungkrankheiten gesichtet wurden (Tab. 3.3.28.2.6.1).

Tabelle 3.3.28.2.6.1: Verordnung von Mercaptopurin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als off-label-use (OLU): ausgewählte Diagnosen aus den ICD-Kapiteln (244% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
K509	Crohn-Krankheit, nicht näher bezeichnet	2032	20,3%	49,6%
K519	Colitis ulcerosa, nicht näher bezeichnet	1681	16,8%	41,0%
K500	Crohn-Krankheit des Dünndarmes	943	9,4%	23,0%
K501	Crohn-Krankheit des Dickdarmes	878	8,8%	21,4%
K529	Nichtinfektiöse Gastroenteritis und Kolitis, nicht näher bezeichnet	642	6,4%	15,7%
K518	Sonstige Colitis ulcerosa	638	6,4%	15,6%
K510	Ulzeröse (chronische) Pankolitis	530	5,3%	12,9%
K5088	Sonstige Crohn-Krankheit	303	3,0%	7,4%
K5082	Crohn-Krankheit der Speiseröhre und des Magen-Darm-Traktes, mehrere Teilbereiche betreffend	296	3,0%	7,2%
L309	Dermatitis, nicht näher bezeichnet	246	2,5%	6,0%
K513	Ulzeröse (chronische) Rektosigmoiditis	186	1,9%	4,5%
K754	Autoimmune Hepatitis	179	1,8%	4,4%
C9200	Akute myeloische Leukämie: Ohne Angabe einer kompletten Remission	169	1,7%	4,1%
K515	Linksseitige Kolitis	132	1,3%	3,2%
C9590	Leukämie, nicht näher bezeichnet: Ohne Angabe einer kompletten Remission	124	1,2%	3,0%
C9240	Akute promyelozytäre Leukämie: Ohne Angabe einer kompletten Remission	123	1,2%	3,0%
K512	Ulzeröse (chronische) Proktitis	117	1,2%	2,9%
C449	Bösartige Neubildung der Haut, nicht näher bezeichnet	89	0,9%	2,2%
C859	Non-Hodgkin-Lymphom, Typ nicht näher bezeichnet	87	0,9%	2,1%
E063	Autoimmunthyreoiditis	85	0,9%	2,1%

K528	Sonstige näher bezeichnete nichtinfektiöse Gastroenteritis und Kolitis	65	0,7%	1,6%
K508	Sonstige Crohn-Krankheit	62	0,6%	1,5%
M359	Krankheit mit Systembeteiligung des Bindegewebes, nicht näher bezeichnet	59	0,6%	1,4%
M0699	Chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen	51	0,5%	1,2%
M350	Sicca-Syndrom [Sjögren-Syndrom]	51	0,5%	1,2%
C835	Non-Hodgkin-Lymphom: Lymphoblastisch (diffus)	49	0,5%	1,2%
C509	Bösartige Neubildung: Brustdrüse, nicht näher bezeichnet	47	0,5%	1,1%
D763	Sonstige Histiozytose-Syndrome	36	0,4%	0,9%
M0690	Chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Mehrere Lokalisationen	33	0,3%	0,8%
C61	Bösartige Neubildung der Prostata	30	0,3%	0,7%
D7600	Multifokale Langerhans-Zell-Histiozytose	30	0,3%	0,7%

Die gefundenen Nennungen könnten den apparenten Off-Label-Use vollständig erklären, auch wenn nicht alle gefundenen Kodes disjunkt sind. Non-Hodgkin-Lymphome, andere spezifische Leukämien), akute myeloische Leukämien, Crohn-Krankheit und Colitis ulcerosa sind Krankheiten, für die Mercaptopurin in der Literatur diskutiert wird. Als seltene Krankheiten, die den Einsatz von Mercaptopurin motiviert haben konnten, wurden also unter anderem Non-Hodgkin-Lymphome, akute Myeloische Leukämien, und die Crohn-Krankheit identifiziert, während die Colitis ulcerosa keine seltene Krankheit darstellt.

Beim Vergleich der Häufigkeiten (Anteil an der Gruppe) der Nennungen aller ICD-Kodes der OLU-Gruppe mit den Häufigkeiten derselben Kodes der ILU-Gruppe wurden 343 Kodes der OLU-Gruppe in der ILU-Gruppe nicht angetroffen. Die angetroffenen Kodes bedeuten, daß in der ILU-Gruppe diese Diagnosen als Komorbiditäten oder Diagnosewechsel im Beobachtungszeitraum vertreten waren, die in der OLU-Gruppe den off-label-use hätten motiviert haben können, sofern es sich nicht um scheinbaren off-label-use infolge unvollständiger Kodierung handelte. 368 Kodes (einschließlich der in der ILU-Gruppe nicht angetroffenen Kodes) waren in der OLU-Gruppe häufiger als in der ILU-Gruppe, 83 Kodes in der ILU-Gruppe (Abb. 3.3.28.2.6.1). Formallogisch kann nicht davon ausgegangen werden, nur die in der OLU-Gruppe häufigeren Diagnosen kämen als Motiv für einen off-label-use in Frage, denn z.B. eine Komorbidität in der ILU-Gruppe kann sehr wohl in der OLU-Gruppe den off-label-use initiiert haben.

Zu den – disjunkten - Diagnosen mit den größten Unterschieden der Häufigkeiten gehörten Morbus Crohn und Colitis ulcerosa (Tab. 3.3.28.2.6.2), vereinbar mit beabsichtigtem Off-Label-Use.

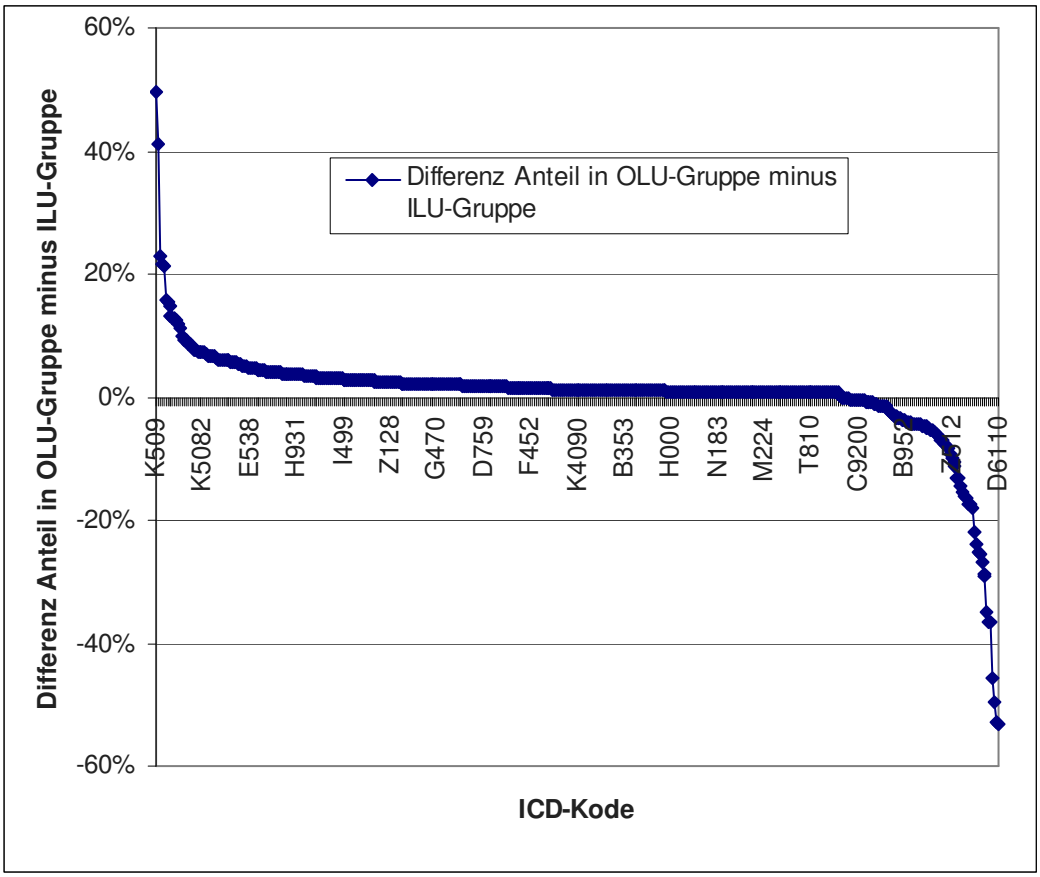


Abbildung 3.3.28.2.6.1: Verordnung von Mercaptopurin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als off-label-use (OLU): Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) der Diagnosen

Tabelle 3.3.28.2.6.2: Verordnung von Mercaptopurin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als off-label-use (OLU): Die 10 Diagnosen mit den größten Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) der Diagnosen (238% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	Differenz Anteil in OLU-Gruppe minus ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an ILU total	ErsterWert von Anteil an OLU-Gruppe	ErsterWert von ICD_TITEL_2010/2011
K509	49,59%	0,00%	49,59%	Crohn-Krankheit, nicht näher bezeichnet
K519	41,02%	0,00%	41,02%	Colitis ulcerosa, nicht näher bezeichnet
K500	23,01%	0,00%	23,01%	Crohn-Krankheit des Dünndarmes
Z129	21,50%	1,88%	23,38%	Spezielle Verfahren zur Untersuchung auf Neubildung, nicht näher bezeichnet
K501	21,43%	0,00%	21,43%	Crohn-Krankheit des Dickdarmes
Z309	15,74%	0,00%	15,74%	Kontrazeptive Maßnahme, nicht näher bezeichnet
K518	15,57%	0,00%	15,57%	Sonstige Colitis ulcerosa
N898	14,84%	0,00%	14,84%	Sonstige näher bezeichnete nichtentzündliche Krankheiten der Vagina

I1090	13,04%	7,78%	20,82%	Essentielle Hypertonie, nicht näher bezeichnet: Ohne Angabe einer hypertensiven Krise
K510	12,93%	0,00%	12,93%	Ulzeröse (chronische) Pankolitis

Als seltene Krankheiten – jenseits der von den zugelassenen Anwendungsgebieten bereits erfassten - als Motiv für einen Off-Label-Use wurden unter anderem Non-Hodgkin-Lymphome, akute Myeloische Leukämien, und die Crohn-Krankheit identfiziert.

3.3.28.3 Bewertung:

Ohne Bedarf an Rekonstrukionen belief sich der Off-Label-Use auf etwa 70%. Durch Off-Label-Use bei Colitis ulcerosa sowie bei den seltenen Krankheiten unter anderem Non-Hodgkin-Lymphome, akute Myeloische Leukämie und Morbus Crohn wurde der Off-Label-Use vermutlich vollständig aufgeklärt.

Das weibliche Geschlecht hatte einen Anteil von etwa 54%, was sich nicht ohne weiteres erklären lässt. Die doppelgipfelige Altersverteilung wäre mit dem zugelassenen Anwendungsgebiet (Kindesalter) und den gefundenen, einen Off-Label-Use potenziell motivierenden Diagnosen vereinbar.

Ein Mindestalter wurde nicht festgelegt; etwa 28% der Patienten waren jünger als 18 Jahre, soweit die Datenschutzregel eine Abschätzung erlaubte

3.3.28.3.1 OLU-Relevanz aus Perspektive seltener Krankheiten

Als seltene Krankheiten – jenseits der von den zugelassenen Anwendungsgebieten bereits erfassten - als Motiv für einen Off-Label-Use von Mercaptopurin wurden unter anderem Non-Hodgkin-Lymphome, akute Myeloische Leukämien, und die Crohn-Krankheit identfiziert, die entsprechend auch in der Literatur diskutiert werden.

3.3.28.3.2 OLU-Relevanz aus quantitativer Perspektive

Mercaptopurin wurde bei etwa 70% off-label eingesetzt.

3.3.29 Mitomycin (L01DC03)

3.3.29.1 Anwendungsgebiete (1980/2008/ 2013/2016):

Mitomycin wird in der palliativen Tumortherapie eingesetzt.

Bei intravenöser Gabe ist es in der Monochemotherapie oder in kombinierter zytostatischer Chemotherapie bei folgenden metastasierenden Tumoren wirksam:

- fortgeschrittenes Magenkarzinom
- nicht kleinzelliges Bronchialkarzinom
- fortgeschrittenes Pankreaskarzinom
- fortgeschrittenes kolorektales Karzinom
- fortgeschrittenes und/oder metastasierendes Mammakarzinom
- fortgeschrittenes Leberzellkarzinom
- fortgeschrittenes Zervixkarzinom
- fortgeschrittenes Ösophaguskarzinom
- fortgeschrittener Kopf-Hals-Tumor

Intravesikale Anwendung zur Rezidivprophylaxe bei oberflächlichem Harnblasenkarzinom nach transurethraler Resektion.

Die zugelassenen Anwendungsgebiete unterscheiden sich zwischen den Fertigarzneimitteln.

Die optimale Behandlungsdauer ist nicht festgeschrieben.

Als Mindestalter wurden 18 Jahre angenommen („Die Sicherheit und Wirksamkeit von Mitomycin bei Kindern und Jugendlichen ist nicht erwiesen“), wobei aber Unterschiede ziwschen den Fertigarzneimitteln bestehen.

Operationalisierung der Anwendungsgebiete:

- C00.- Bösartige Neubildung der Lippe
- C01 Bösartige Neubildung des Zungengrundes
- C02.- Bösartige Neubildung sonstiger und nicht näher bezeichneter Teile der Zunge
- C03.- Bösartige Neubildung des Zahnfleisches
- C04.- Bösartige Neubildung des Mundbodens
- C05.- Bösartige Neubildung des Gaumens
- C06.- Bösartige Neubildung sonstiger und nicht näher bezeichneter Teile des Mundes
- C07 Bösartige Neubildung der Parotis
- C08.- Bösartige Neubildung sonstiger und nicht näher bezeichneter großer Speicheldrüsen
- C09.- Bösartige Neubildung der Tonsille
- C10.- Bösartige Neubildung des Oropharynx
- C11.- Bösartige Neubildung des Nasopharynx
- C12 Bösartige Neubildung des Recessus piriformis
- C13.- Bösartige Neubildung des Hypopharynx
- C14.- Bösartige Neubildung sonstiger und ungenau bezeichneter Lokalisationen der Lippe, der Mundhöhle und des Pharynx
- C15.- Bösartige Neubildung des Ösophagus
- C16.- Bösartige Neubildung des Magens
- C18.- Bösartige Neubildung des Kolons
- C19 Bösartige Neubildung am Rektosigmoid, Übergang

- C20 Bösartige Neubildung des Rektums
- C21.8 Rektum, Anus und Analkanal, mehrere Teilbereiche überlappend
- C22.0 Leberzellkarzinom
- C25.- Bösartige Neubildung des Pankreas
- C30.- Bösartige Neubildung der Nasenhöhle und des Mittelohres
- C31.- Bösartige Neubildung der Nasennebenhöhlen
- C32.- Bösartige Neubildung des Larynx
- C33 Bösartige Neubildung der Trachea
- C34.- Bösartige Neubildung der Bronchien und der Lunge
- C50.- Bösartige Neubildung der Brustdrüse [Mamma]
- C53.- Bösartige Neubildung der Cervix uteri
- C67.- Bösartige Neubildung der Harnblase

Kritik der Operationalisierung

Die Operationalisierung wurde nur als befriedigend bewertet, weil die Krankheitsstadien und Nebenbedingungen nicht gewürdigt werden konnten.

3.3.29.2. Ergebnisse:

3.3.29.2.1 Übersicht: Verordnungen nach Altersgruppen

Mit Mitomycin wurden n=22.899 (OLU+ILU) bzw. n=22.805 (ILU+IOLU) Patienten behandelt (Tab. 3.3.29.2.1.1). Bei 99,9% der Patienten standen der Auswertung ambulant und ggf. anläßlich eines stationären Aufenthaltes im Beobachtungszeitraum kodierte Diagnosen, bei dem Rest ausschließlich anläßlich eines stationären Aufenthaltes kodierte Diagnosen zur Verfügung. Patienten mit IOLU machten 82% der OLU-Patienten aus. In erster Betrachtung gemäß Operationalisierung betrug ILU 98%, OLU 2% und IOLU 2%.

Tabelle 3.3.29.2.1.1: Verordnung von Mitomycin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU)

	CNT_D_PSID **_IOLU**	CNT_D_PSID **_ILU**	CNT_D_PSID **_OLU**	Anteil IOLU an OLU	Anteil ambulant
	423	22382	517	81,82%	
total	22805		22899		
total	1,9%	97,7%	2,3%		
ambulant	913	21813	1064	85,81%	
	22726		22877		
	4,0%	95,3%	4,7%		99,90%

Die Altersverteilungen der drei Gruppen (ILU, OLU, IOLU) waren vergleichbar (Tab. 3.3.29.2.1.2, Abb. 3.3.29.2.2.1), soweit die Datenschutzregelung eine Einschätzung erlaubte.

Tabelle 3.3.29.2.1.2: Verordnung von Mitomycin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	CNT_D_PSID **_IOLU**	CNT_D_PSID **_ILU**	CNT_D_PSID **_OLU**
< 1			
1 < 14			
14 < 18		30	
18 < 30	30	32	30
30 < 40	30	133	30
40 < 50	59	854	65
50 < 60	98	2745	113
60 < 70	105	5411	130
70 < 80	110	8944	144
80 < 90	40	4051	49
90 < 100	30	210	30
>= 100		30	
subtotal min	415	22382	504
subtotal max	502	22440	591
total min	22797		22886
total max	22942		23031
total min	1,8%	97,8%	2,2%

3.3.29.2.2 Übersicht: Verordnungen nach Geschlecht und Altersgruppen

Bei einem Anteil von etwa 26% (Datenschutzregelung) des weiblichen Geschlechtes („1“) lag die Quote des OLU bezüglich des Anwendungsgebietes beim weiblichen Geschlecht relativ um 47% bis 53% (Datenschutzregelung) höher (Tab. 3.3.29.2.2.1, Abb. 3.3.29.2.2.1), soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung erlaubte.

Tabelle 3.3.29.2.2.1: Verordnung von Mitomycin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht (1=w, 2=m)

AGEGROUP	SEX	CNT_D_PSID_**IOLU**	CNT_D_PSID_**ILU**	CNT_D_PSID_**OLU**	SEX	CNT_D_PSID_**IOLU**	CNT_D_PSID_**ILU**	CNT_D_PSID_**OLU**
< 1	1				2	0	0	0
1 < 14	1				2	0	0	0
14 < 18	1		30		2	0	0	0
18 < 30	1		30	30	2	30	30	30
30 < 40	1	30	35	30	2	30	98	30
40 < 50	1	30	301	30	2	36	553	38
50 < 60	1	46	825	53	2	52	1920	60
60 < 70	1	48	1380	57	2	57	4031	73
70 < 80	1	43	2133	60	2	67	6811	84
80 < 90	1	30	1041	30	2	30	3010	30
90 < 100	1		56		2	30	154	30
>= 100	1		30		2	0	0	0
subtotal min		140	5774	174		216	16578	259
subtotal max		227	5861	290		332	16607	375

total min		5914		5948		16794		16837
total max		6088		6151		16939		16982
total min		2,4%	97,1%	2,9%		1,3%	98,5%	1,5%
total max		3,7%	95,3%	4,7%		2,0%	97,8%	2,2%
total min								22785
total max								23133
total min				26,1%				73,9%
total max				26,6%				73,4%

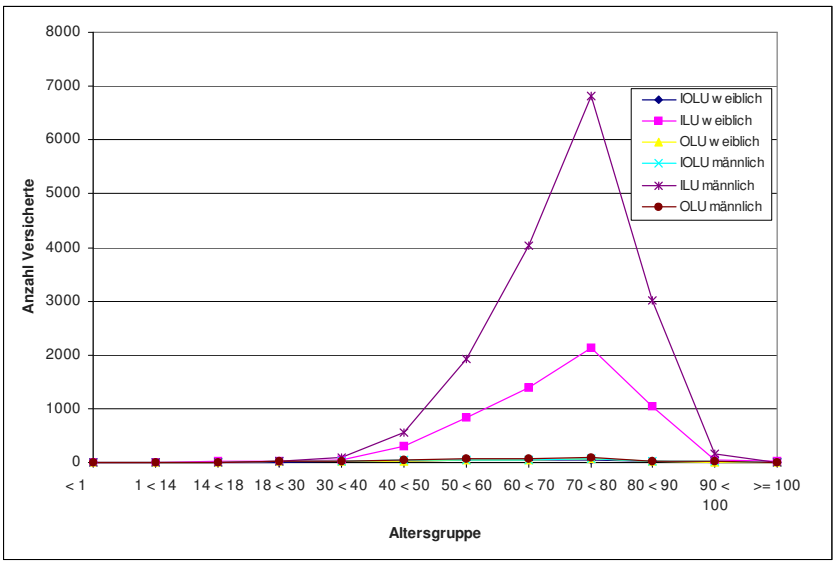


Abbildung 3.3.29.2.2.1: Verordnung von Mitomycin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht

3.3.29.2.3 Analyse der Diagnosen in der In-Label-Gruppe

In der ILU-Gruppe fanden sich 50.895 Nennungen von 134 Kodes gemäß Operationalisierung, also die Größe der ILU-Gruppe mehr als zweifach übersteigend (Tab. 3.3.29.2.3.1). Ursachen können nur Mehrfachkodierungen sein, also Komorbiditäten und oder infolge zwischen Ärzten und über die Quartale variierender Kodiergewohnheiten wechselnde Kodes, auch unterschiedliche Kodes zum selben Sachverhalt. Dennoch ist sicher, daß jedem Versicherten der ILU-Gruppe mindestens einmal einer dieser In-Label-Kodes zugeordnet wurde. Malignome der Harnblase führten bei weitem.

Tabelle 3.3.29.2.3.1: Verordnung von Mitomycin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU): Versicherte mit Nennung der Indikationen

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen	Anteil an ILU total
C000	Bösartige Neubildung: Äußere Oberlippe	30	0,1%	0,13%
C001	Bösartige Neubildung: Äußere Unterlippe	30	0,1%	0,13%
C002	Bösartige Neubildung: Äußere Lippe, nicht näher bezeichnet	30	0,1%	0,13%
C004	Bösartige Neubildung: Unterlippe, Innenseite	30	0,1%	0,13%

C005	Bösartige Neubildung: Lippe, nicht näher bezeichnet, Innenseite	30	0,1%	0,13%
C008	Bösartige Neubildung: Lippe, mehrere Teilbereiche überlappend	30	0,1%	0,13%
C009	Bösartige Neubildung: Lippe, nicht näher bezeichnet	30	0,1%	0,13%
C01	Bösartige Neubildung des Zungengrundes	30	0,1%	0,13%
C020	Bösartige Neubildung: Zungenrücken	30	0,1%	0,13%
C021	Bösartige Neubildung: Zungenrand	30	0,1%	0,13%
C022	Bösartige Neubildung: ZungenunterflÄche	30	0,1%	0,13%
C023	Bösartige Neubildung: Vordere zwei Drittel der Zunge, Bereich nicht näher bezeichnet	30	0,1%	0,13%
C024	Bösartige Neubildung: Zungentonsille	30	0,1%	0,13%
C028	Bösartige Neubildung: Zunge, mehrere Teilbereiche überlappend	30	0,1%	0,13%
C029	Bösartige Neubildung: Zunge, nicht näher bezeichnet	30	0,1%	0,13%
C030	Bösartige Neubildung: Oberkieferzahnfleisch	30	0,1%	0,13%
C031	Bösartige Neubildung: Unterkieferzahnfleisch	30	0,1%	0,13%
C040	Bösartige Neubildung: Vorderer Teil des Mundbodens	30	0,1%	0,13%
C041	Bösartige Neubildung: Seitlicher Teil des Mundbodens	30	0,1%	0,13%
C048	Bösartige Neubildung: Mundboden, mehrere Teilbereiche überlappend	30	0,1%	0,13%
C049	Bösartige Neubildung: Mundboden, nicht näher bezeichnet	30	0,1%	0,13%
C050	Bösartige Neubildung: Harter Gaumen	30	0,1%	0,13%
C051	Bösartige Neubildung: Weicher Gaumen	30	0,1%	0,13%
C052	Bösartige Neubildung: Uvula	30	0,1%	0,13%
C060	Bösartige Neubildung: Wangenschleimhaut	30	0,1%	0,13%
C061	Bösartige Neubildung: Vestibulum oris	30	0,1%	0,13%
C069	Bösartige Neubildung: Mund, nicht näher bezeichnet	30	0,1%	0,13%
C07	Bösartige Neubildung der Parotis	30	0,1%	0,13%
C080	Bösartige Neubildung: Glandula submandibularis	30	0,1%	0,13%
C089	Bösartige Neubildung: Große Speicheldrüse, nicht näher bezeichnet	30	0,1%	0,13%
C090	Bösartige Neubildung: Fossa tonsillaris	30	0,1%	0,13%
C091	Bösartige Neubildung: Gaumenbogen (vorderer) (hinterer)	30	0,1%	0,13%
C098	Bösartige Neubildung: Tonsille, mehrere Teilbereiche überlappend	30	0,1%	0,13%
C099	Bösartige Neubildung: Tonsille, nicht näher bezeichnet	30	0,1%	0,13%
C100	Bösartige Neubildung: Vallecula epiglottica	30	0,1%	0,13%
C102	Bösartige Neubildung: Seitenwand des Oropharynx	30	0,1%	0,13%
C104	Bösartige Neubildung: Kiemengang	30	0,1%	0,13%

C108	Bösartige Neubildung: Oropharynx, mehrere Teilbereiche überlappend	30	0,1%	0,13%
C109	Bösartige Neubildung: Oropharynx, nicht näher bezeichnet	31	0,1%	0,14%
C111	Bösartige Neubildung: Hinterwand des Nasopharynx	30	0,1%	0,13%
C112	Bösartige Neubildung: Seitenwand des Nasopharynx	30	0,1%	0,13%
C113	Bösartige Neubildung: Vorderwand des Nasopharynx	30	0,1%	0,13%
C118	Bösartige Neubildung: Nasopharynx, mehrere Teilbereiche überlappend	30	0,1%	0,13%
C119	Bösartige Neubildung: Nasopharynx, nicht näher bezeichnet	30	0,1%	0,13%
C12	Bösartige Neubildung des Recessus piriformis	30	0,1%	0,13%
C130	Bösartige Neubildung: Regio postcricoidea	30	0,1%	0,13%
C131	Bösartige Neubildung: Aryepiglottische Falte, hypopharyngeale Seite	30	0,1%	0,13%
C132	Bösartige Neubildung: Hinterwand des Hypopharynx	30	0,1%	0,13%
C138	Bösartige Neubildung: Hypopharynx, mehrere Teilbereiche überlappend	30	0,1%	0,13%
C139	Bösartige Neubildung: Hypopharynx, nicht näher bezeichnet	30	0,1%	0,13%
C140	Bösartige Neubildung: Pharynx, nicht näher bezeichnet	30	0,1%	0,13%
C148	Bösartige Neubildung: Lippe, Mundhöhle und Pharynx, mehrere Teilbereiche überlappend	30	0,1%	0,13%
C150	Bösartige Neubildung: Zervikaler ösophagus	30	0,1%	0,13%
C151	Bösartige Neubildung: Thorakaler ösophagus	30	0,1%	0,13%
C152	Bösartige Neubildung: Abdominaler ösophagus	30	0,1%	0,13%
C153	Bösartige Neubildung: ösophagus, oberes Drittel	30	0,1%	0,13%
C154	Bösartige Neubildung: ösophagus, mittleres Drittel	30	0,1%	0,13%
C155	Bösartige Neubildung: ösophagus, unteres Drittel	45	0,1%	0,20%
C158	Bösartige Neubildung: ösophagus, mehrere Teilbereiche überlappend	30	0,1%	0,13%
C159	Bösartige Neubildung: ösophagus, nicht näher bezeichnet	88	0,2%	0,39%
C160	Bösartige Neubildung: Kardia	78	0,2%	0,35%
C161	Bösartige Neubildung: Fundus ventriculi	30	0,1%	0,13%
C162	Bösartige Neubildung: Corpus ventriculi	36	0,1%	0,16%
C163	Bösartige Neubildung: Antrum pyloricum	30	0,1%	0,13%
C164	Bösartige Neubildung: Pylorus	30	0,1%	0,13%
C165	Bösartige Neubildung: Kleine Kurvatur des Magens, nicht näher bezeichnet	30	0,1%	0,13%
C166	Bösartige Neubildung: Große Kurvatur des Magens, nicht näher bezeichnet	30	0,1%	0,13%

C168	Bösartige Neubildung: Magen, mehrere Teilbereiche überlappend	39	0,1%	0,17%
C169	Bösartige Neubildung: Magen, nicht näher bezeichnet	205	0,4%	0,92%
C180	Bösartige Neubildung: ZÄkum	108	0,2%	0,48%
C181	Bösartige Neubildung: Appendix vermiformis	30	0,1%	0,13%
C182	Bösartige Neubildung: Colon ascendens	223	0,4%	1,00%
C183	Bösartige Neubildung: Flexura coli dextra [hepatica]	31	0,1%	0,14%
C184	Bösartige Neubildung: Colon transversum	105	0,2%	0,47%
C185	Bösartige Neubildung: Flexura coli sinistra [lienalis]	35	0,1%	0,16%
C186	Bösartige Neubildung: Colon descendens	111	0,2%	0,50%
C187	Bösartige Neubildung: Colon sigmoideum	464	0,9%	2,07%
C188	Bösartige Neubildung: Kolon, mehrere Teilbereiche überlappend	65	0,1%	0,29%
C189	Bösartige Neubildung: Kolon, nicht näher bezeichnet	995	2,0%	4,45%
C19	Bösartige Neubildung am Rektosigmoid, übergang	213	0,4%	0,95%
C20	Bösartige Neubildung des Rektums	1043	2,0%	4,66%
C218	Bösartige Neubildung: Rektum, Anus und Analkanal, mehrere Teilbereiche überlappend	366	0,7%	1,64%
C220	Leberzellkarzinom	52	0,1%	0,23%
C250	Bösartige Neubildung: Pankreaskopf	67	0,1%	0,30%
C251	Bösartige Neubildung: Pankreaskörper	30	0,1%	0,13%
C252	Bösartige Neubildung: Pankreasschwanz	30	0,1%	0,13%
C253	Bösartige Neubildung: Ductus pancreaticus	30	0,1%	0,13%
C254	Bösartige Neubildung: Endokriner Drüsenanteil des Pankreas	30	0,1%	0,13%
C257	Bösartige Neubildung: Sonstige Teile des Pankreas	30	0,1%	0,13%
C258	Bösartige Neubildung: Pankreas, mehrere Teilbereiche überlappend	30	0,1%	0,13%
C259	Bösartige Neubildung: Pankreas, nicht näher bezeichnet	90	0,2%	0,40%
C300	Bösartige Neubildung: Nasenhöhle	30	0,1%	0,13%
C301	Bösartige Neubildung: Mittelohr	30	0,1%	0,13%
C310	Bösartige Neubildung: Sinus maxillaris [Kieferhöhle]	30	0,1%	0,13%
C311	Bösartige Neubildung: Sinus ethmoidalis [Siebbeinzellen]	30	0,1%	0,13%
C313	Bösartige Neubildung: Sinus sphenoidalis [Keilbeinhöhle]	30	0,1%	0,13%
C318	Bösartige Neubildung: Nasennebenhöhlen, mehrere Teilbereiche überlappend	30	0,1%	0,13%
C319	Bösartige Neubildung: Nasennebenhöhle, nicht näher bezeichnet	30	0,1%	0,13%
C320	Bösartige Neubildung: Glottis	34	0,1%	0,15%
C321	Bösartige Neubildung: Supraglottis	30	0,1%	0,13%
C322	Bösartige Neubildung: Subglottis	30	0,1%	0,13%

C323	Bösartige Neubildung: Larynxknorpel	30	0,1%	0,13%
C328	Bösartige Neubildung: Larynx, mehrere Teilbereiche überlappend	30	0,1%	0,13%
C329	Bösartige Neubildung: Larynx, nicht näher bezeichnet	74	0,1%	0,33%
C33	Bösartige Neubildung der Trachea	30	0,1%	0,13%
C340	Bösartige Neubildung: Hauptbronchus	43	0,1%	0,19%
C341	Bösartige Neubildung: Oberlappen (-Bronchus)	172	0,3%	0,77%
C342	Bösartige Neubildung: Mittellappen (-Bronchus)	30	0,1%	0,13%
C343	Bösartige Neubildung: Unterlappen (-Bronchus)	83	0,2%	0,37%
C348	Bösartige Neubildung: Bronchus und Lunge, mehrere Teilbereiche überlappend	83	0,2%	0,37%
C349	Bösartige Neubildung: Bronchus oder Lunge, nicht näher bezeichnet	341	0,7%	1,52%
C500	Bösartige Neubildung: Brustwarze und Warzenhof	30	0,1%	0,13%
C501	Bösartige Neubildung: Zentraler Drüsenkörper der Brustdrüse	59	0,1%	0,26%
C502	Bösartige Neubildung: Oberer innerer Quadrant der Brustdrüse	31	0,1%	0,14%
C503	Bösartige Neubildung: Unterer innerer Quadrant der Brustdrüse	30	0,1%	0,13%
C504	Bösartige Neubildung: Oberer Äußerer Quadrant der Brustdrüse	89	0,2%	0,40%
C505	Bösartige Neubildung: Unterer Äußerer Quadrant der Brustdrüse	30	0,1%	0,13%
C506	Bösartige Neubildung: Recessus axillaris der Brustdrüse	30	0,1%	0,13%
C508	Bösartige Neubildung: Brustdrüse, mehrere Teilbereiche überlappend	82	0,2%	0,37%
C509	Bösartige Neubildung: Brustdrüse, nicht näher bezeichnet	490	1,0%	2,19%
C530	Bösartige Neubildung: Endozervix	30	0,1%	0,13%
C531	Bösartige Neubildung: Ektozervix	30	0,1%	0,13%
C538	Bösartige Neubildung: Cervix uteri, mehrere Teilbereiche überlappend	31	0,1%	0,14%
C539	Bösartige Neubildung: Cervix uteri, nicht näher bezeichnet	87	0,2%	0,39%
C670	Bösartige Neubildung: Trigonum vesicae	2515	4,9%	11,24%
C671	Bösartige Neubildung: Apex vesicae	556	1,1%	2,48%
C672	Bösartige Neubildung: Laterale Harnblasenwand	5752	11,3%	25,70%
C673	Bösartige Neubildung: Vordere Harnblasenwand	931	1,8%	4,16%
C674	Bösartige Neubildung: Hintere Harnblasenwand	2225	4,4%	9,94%
C675	Bösartige Neubildung: Harnblasenhals	691	1,4%	3,09%
C676	Bösartige Neubildung: Ostium ureteris	736	1,4%	3,29%

C677	Bösartige Neubildung: Urachus	61	0,1%	0,27%
C678	Bösartige Neubildung: Harnblase, mehrere Teilbereiche überlappend	10511	20,7%	46,96%
C679	Bösartige Neubildung: Harnblase, nicht näher bezeichnet	18088	35,5%	80,81%
			50895	
			ILU total	22382

3.3.29.2.4 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen

Als Mindestalter wurden 18 Jahre angenommen. Gemäß Tabellen 3.3.29.2.2.1 und 3.3.29.2.4.1 waren, soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung zulässt, 0,04%o bis 1,3%o der Patienten jünger als 18 Jahre entsprechend 1 bis 30 Patienten.

Tabelle 3.3.29.2.4.1: Verordnung von Mitomycin im Alter von <18 Jahren (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	ILU+OLU
< 1 min	0,00000%	0,00000%	0,00000%	0,000%
1 < 14 min	0,00000%	0,00000%	0,00000%	0,000%
14 < 18 min	0,00000%	0,00437%	0,00000%	0,004%
< 1 max	0,00000%	0,00000%	0,00000%	0,000%
1 < 14 max	0,00000%	0,00000%	0,00000%	0,000%
14 < 18 max	0,00000%	0,13026%	0,00000%	0,130%
AGEGROUP	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	ILU+OLU
0 < 18 min	0,00000%	0,00437%	0,00000%	0,004%
0 < 18 max	0,00000%	0,13026%	0,00000%	0,130%

3.3.29.2.5 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen nach Geschlecht

Als Mindestalter wurden 18 Jahre angenommen. Gemäß Tab. 3.3.29.2.2.1 und Tab. 3.3.29.2.5.1 wurde das Mindestalter nur beim weiblichen Geschlecht unterschritten und hier nur in zugelassenen Anwendungsgebieten, soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung erlaubte.

Tabelle 3.3.29.2.5.1: Verordnung von Mitomycin bei Kindern und Jugendlichen als Anteil aller Verordnungen gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU), differenziert nach Geschlecht (max/min gemäß Datenschutzregelung; 1=w, 2=m).

AGEGROUP	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**
< 1 min	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%
1 < 14 min	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%
14 < 18 min	1	0,000%	0,017%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%
< 1 max	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%
1 < 14 max	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%
14 < 18 max	1	0,000%	0,488%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%
AGEGROUP	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**
0 < 18 min	1	0,000%	0,017%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%
0 < 18 max	1	0,000%	0,488%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%

3.3.29.2.6 Analyse der Diagnosen in der Off-Label-Gruppe

In der OLU-Gruppe waren 28 Diagnosen mit 2.070 Nennungen zu sichten. An Rang 2 und 3 fanden sich bösartige Neubildungen des Analkanals (Tab. 3.3.29.2.6.1). Als spezifischer Kode fand sich darüber hinaus nur das Prostatakarzinom. Angesichts der Unspezifität der übrigen Kodes musste offen bleiben, wie vollständig der Off-Label-Use aufgeklärt werden konnte.

Tabelle 3.3.29.2.6.1: Verordnung von Mitomycin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): die Diagnosen aus ICD-Kapitel C und D (151% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
C210	Bösartige Neubildung: Anus, nicht näher bezeichnet	201	25,7%	38,9%
C211	Bösartige Neubildung: Analkanal	206	26,4%	39,8%
C445	Sonstige bösartige Neubildungen: Haut des Rumpfes	128	16,4%	24,8%
C61	Bösartige Neubildung der Prostata	32	4,1%	6,2%
C689	Bösartige Neubildung: Harnorgan, nicht näher bezeichnet	96	12,3%	18,6%
C809	Bösartige Neubildung, nicht näher bezeichnet	68	8,7%	13,2%
D414	Neubildung unsicheren oder unbekannten Verhaltens: Harnblase	50	6,4%	9,7%
			781	517

Beim Vergleich der Häufigkeiten (Anteil an der Gruppe) der Nennungen aller ICD-Kodes der OLU-Gruppe mit den Häufigkeiten derselben Kodes der ILU-Gruppe wurden alle Kodes der OLU-Gruppe in der ILU-Gruppe angetroffen. Die angetroffenen Kodes bedeuten, daß in der ILU-Gruppe diese Diagnosen als Komorbiditäten oder Diagnosewechsel im Beobachtungszeitraum vertreten waren, die in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use hätten motiviert haben können, sofern es sich nicht um scheinbaren Off-Label-Use infolge unvollständiger Kodierung handelte. 8 Kodes waren in der OLU-Gruppe häufiger als in der ILU-Gruppe, 20 Kodes in der ILU-Gruppe (Abb. 3.3.29.2.6.1). Formallogisch kann nicht davon ausgegangen werden, nur die in der OLU-Gruppe häufigeren Diagnosen kämen als Motiv für einen Off-Label-Use in Frage, denn z.B. eine Komorbidität in der ILU-Gruppe kann sehr wohl in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use initiiert haben. Ist ein Kode aber in der OLU-Gruppe häufiger vertreten, so darf dies als einen beabsichtigten Off-Label-Use stützend interpretiert werden. Die in beiden Gruppen angetroffenen Kodes zu Analkarzinomen waren in der ILU-Gruppe deutlich seltener, was eine Interpretation als beabsichtigten Off-Label-Use stützen konnte (Tab. 3.3.29.2.6.2).

Tabelle 3.3.29.2.6.2: Verordnung von Mitomycin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Vergleich mit den Häufigkeiten in der ILU-Gruppe (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe): Die Diagnosen aus ICD-Kapitel C (10% der ILU-Gruppe, 117% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	Differenz Anteil in OLU-Gruppe minus ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an ILU total	ErsterWert von Anteil an OLU-Gruppe	ErsterWert von ICD_TITEL_2010/2011
C211	37,27%	2,58%	39,85%	Bösartige Neubildung: Analkanal
C210	36,32%	2,56%	38,88%	Bösartige Neubildung: Anus, nicht n?her bezeichnet
C445	22,81%	1,95%	24,76%	Sonstige bösartige Neubildungen: Haut des Rumpfes
C809	10,50%	2,65%	13,15%	Bösartige Neubildung, nicht näher bezeichnet

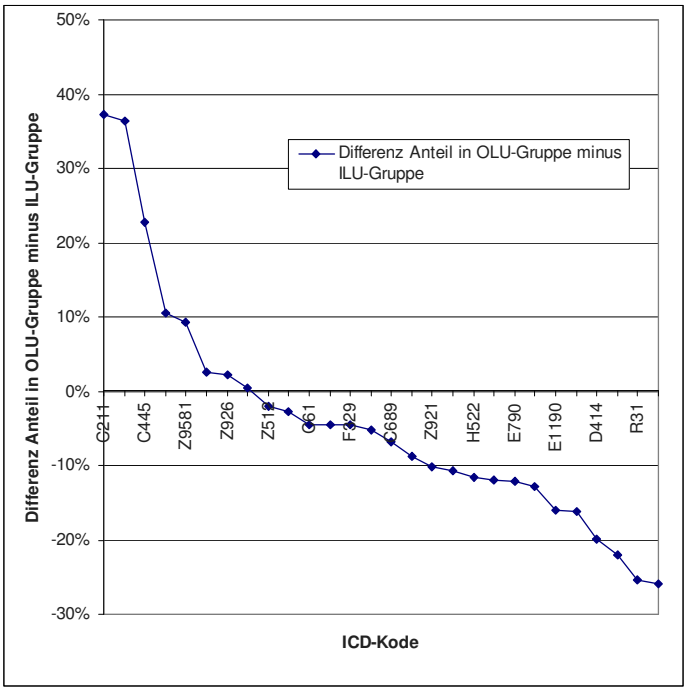


Abbildung 3.3.29.2.6.1: Verordnung von Mitomycin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) der Diagnosen

Unter den infolge Datenschutzregelung unquantifizierten Diagnosen fanden sich neben den Analkarzinomen als spezifische Kodes bösartige Neubildungen der intra- und extrahepatischen Gallengänge, der Vulva, der Ovarien, der Prostata, des Bindegewebes, des Ziliarkörpers und Non-Hodgkin-Lymphome (Tab. 3.3.29.2.6.3).

Tabelle 3.3.29.2.6.3: Verordnung von Mitomycin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Infolge der Datenschutzregelung unquantifizierte Diagnosen aus ICD-Kapitel C

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011
C179	Bösartige Neubildung: Dünndarm, nicht näher bezeichnet
C210	Bösartige Neubildung: Anus, nicht näher bezeichnet
C211	Bösartige Neubildung: Analkanal
C212	Bösartige Neubildung: Kloakenregion
C221	Intrahepatisches Gallengangskarzinom
C240	Bösartige Neubildung: Extrahepatischer Gallengang
C445	Sonstige bösartige Neubildungen: Haut des Rumpfes
C449	Bösartige Neubildung der Haut, nicht näher bezeichnet
C498	Bösartige Neubildung: Bindegewebe und andere Weichteilgewebe, mehrere Teilbereiche überlappend
C519	Bösartige Neubildung: Vulva, nicht näher bezeichnet
C56	Bösartige Neubildung des Ovars
C61	Bösartige Neubildung der Prostata
C689	Bösartige Neubildung: Harnorgan, nicht näher bezeichnet
C694	Bösartige Neubildung: Ziliarkörper
C770	SekundÄre und nicht näher bezeichnete bösartige Neubildung: Lymphknoten des Kopfes, des Gesichtes und des Halses
C774	SekundÄre und nicht näher bezeichnete bösartige Neubildung: Inguinale Lymphknoten und Lymphknoten der unteren ExtremitÄt
C778	SekundÄre und nicht näher bezeichnete bösartige Neubildung: Lymphknoten mehrerer Regionen
C792	SekundÄre bösartige Neubildung der Haut
C80	Bösartige Neubildung ohne Angabe der Lokalisation
C809	Bösartige Neubildung, nicht näher bezeichnet
C864	Blastisches NK-Zell-Lymphom
C963	Echtes histiozytÄres Lymphom

3.3.29.3 Bewertung:

Der Off-Label-Use von Mitomycin belief sich auf 2,3% und galt wahrscheinlich bösartigen Neubildungen des Analkanals sowie in Einzelfällen der intra- und extrahepatischen Gallengänge, der Vulva, der Ovarien, der Prostata, des Bindegewebes, des Ziliarkörpers und Non-Hodgkin-Lymphomen. Für Analkarzinome, Gallengangskarzinome, Vulvakarzinome, Ovarkarzinome, und Prostatakarzinome wird Mitomycin in der Literatur diskutiert.

Das weibliche Geschlecht hatte einen Anteil von etwa 26% (Datenschutzregelung), mit den Anteilen der zugelassenen Indikationen Harnblasenkrebs, der beim männlichen Geschlecht etwa dreifach häufiger ist, grundsätzlich vereinbar.

Das Mindestalter von 18 Jahren wurde bei 1 bis 30 Patienten (Datenschutzregelung) unterschritten.

3.3.29.3.1 OLU-Relevanz aus Perspektive seltener Krankheiten

Als seltene Krankheiten, die einen Off-Label-Use von Mitomycin motiviert haben konnten, wurden bösartige Neubildungen des Analkanals, der intra- und extrahepatischen Gallengänge, der Vulva, der Ovarien, des Bindegewebes, des Ziliarkörpers und Non-Hodgkin-Lymphome identifiziert; für einige wird Mitomycin in der Literatur diskutiert.

3.3.29.3.2 OLU-Relevanz aus quantitativer Perspektive

Der Off-Label-Use von Mitomycin belief sich auf 2,3%.

3.3.30 Oxaliplatin (L01XA03)

3.3.30.1 Anwendungsgebiete (2006/2009/2016):

Oxaliplatin wird in Kombination mit 5-Fluorouracil (5-FU) und Folinsäure (FA) angewendet:

- zur adjuvanten Behandlung eines Kolonkarzinoms des Stadiums III (Dukes C) nach vollständiger Entfernung des primären Tumors,
- zur Behandlung des metastasierenden kolorektalen Karzinoms.

Die optimale Behandlungsdauer ist nicht festgeschrieben.

Als Mindestalter wurden 14 Jahre angenommen („Für Oxaliplatin gibt es keine Indikation für die Anwendung bei Kindern."), wobei aber Unterschiede zwischen den Fertigarzneimitteln bestehen.

Operationalisierung der Anwendungsgebiete:

- C18.- Bösartige Neubildung des Kolons
- C19 Bösartige Neubildung am Rektosigmoid, Übergang
- C20 Bösartige Neubildung des Rektums

Kritik der Operationalisierung

Die Operationalisierung wurde nur als befriedigend bewertet, weil die Krankheitsstadien und Nebenbedingungen nicht gewürdigt werden konnten.

3.3.30.2. Ergebnisse:

3.3.30.2.1 Übersicht: Verordnungen nach Altersgruppen

Mit Oxaliplatin wurden n=33.765 (OLU+ILU) bzw. n=32.395 (ILU+IOLU) Patienten behandelt (Tab. 3.3.30.2.1.1). Bei 99,95% der Patienten standen der Auswertung ambulant und ggf. anläßlich eines stationären Aufenthaltes im Beobachtungszeitraum kodierte Diagnosen, bei dem Rest ausschließlich anläßlich eines stationären Aufenthaltes kodierte Diagnosen zur Verfügung. Patienten mit IOLU machten 84% der OLU-Patienten aus. In erster Betrachtung gemäß Operationalisierung betrug ILU 74%, OLU 26% und IOLU 23%.

Tabelle 3.3.30.2.1.1: Verordnung von Oxaliplatin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU)

	CNT_D_PSID **_IOLU**	CNT_D_PSID **_ILU**	CNT_D_PSID **_OLU**	Anteil IOLU an OLU	Anteil ambulant
	7087	23219	8105	87,44%	
total	30306		31324		
total	23,4%	74,1%	25,9%		
ambulant	7237	23023	8285	87,35%	
	30260		31308		
	23,9%	73,5%	26,5%		99,95%

Die Altersverteilungen der drei Gruppen (ILU, OLU, IOLU) waren vergleichbar mit Gipfeln in der 7. Und 8. Dekade (Tab. 3.3.30.2.1.2, Abb. 3.3.30.2.2.1), soweit die Datenschutzregelung eine Einschätzung erlaubte.

Tabelle 3.3.30.2.1.2: Verordnung von Oxaliplatin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	CNT_D_PSID **_IOLU**	CNT_D_PSID **_ILU**	CNT_D_PSID **_OLU**
< 1			
1 < 14			
14 < 18			
18 < 30	30	77	30
30 < 40	126	343	146
40 < 50	615	1778	716
50 < 60	1466	4667	1650
60 < 70	2148	7758	2481
70 < 80	2357	7596	2680
80 < 90	345	989	397
90 < 100	30	30	30
>= 100			
subtotal min	7059	23209	8072
subtotal max	7117	23238	8130
total min	30268		31281
total max	30355		31368
total min	23,3%	74,2%	25,8%
total max	23,4%	74,1%	25,9%

3.3.30.2.2 Übersicht: Verordnungen nach Geschlecht und Altersgruppen

Bei einem Anteil von etwa 40% (Datenschutzregelung) des weiblichen Geschlechtes („1“) waren die Quoten des OLU bezüglich des Anwendungsgebietes beim beiden Geschlechtern vergleichbar (Tab. 3.3.30.2.2.1, Abb. 3.3.30.2.2.1), soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung erlaubte.

Tabelle 3.3.30.2.2.1: Verordnung von Oxaliplatin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht (1=w, 2=m)

AGEGROUP	SEX	CNT_D_PSID_**IOLU**	CNT_D_PSID_**ILU**	CNT_D_PSID_**OLU**	SEX	CNT_D_PSID_**IOLU**	CNT_D_PSID_**ILU**	CNT_D_PSID_**OLU**
< 1	1				2	0	0	0
1 < 14	1				2	0	0	0
14 < 18	1				2	0	0	0
18 < 30	1	30	33	30	2	30	44	30
30 < 40	1	62	165	68	2	64	178	78
40 < 50	1	254	824	286	2	361	954	430
50 < 60	1	557	2021	623	2	909	2646	1027
60 < 70	1	803	3011	931	2	1345	4747	1550
70 < 80	1	906	3013	1038	2	1451	4583	1642

80 < 90	1	133	440	151	2	212	549	246
90 < 100	1	30	30	30	2	30	30	30
>= 100	1				2	0	0	0
subtotal min		2717	9508	3099		4344	13702	4975
subtotal max		2775	9537	3157		4402	13731	5033
total min		12225		12607		18046		18677
total max		12312		12694		18133		18764
total min		22,2%	75,4%	24,6%		24,1%	73,4%	26,6%
total max		22,5%	75,1%	24,9%		24,3%	73,2%	26,8%
total min								31284
total max								31458
total min				40,3%				59,7%
total max				40,4%				59,6%

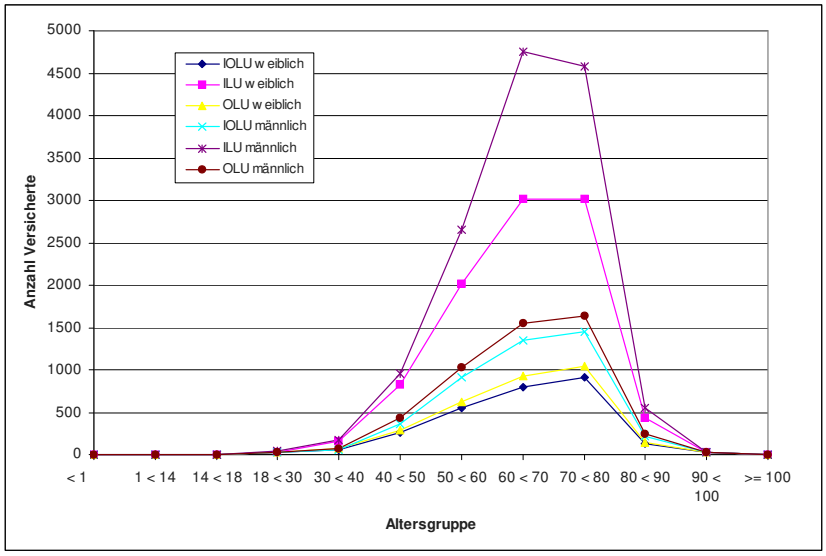


Abbildung 3.3.30.2.2.1: Verordnung von Oxaliplatin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht

3.3.30.2.3 Analyse der Diagnosen in der In-Label-Gruppe

In der ILU-Gruppe fanden sich 50.362 Nennungen von 12 Kodes gemäß Operationalisierung, also die Größe der ILU-Gruppe etwa zweifach übersteigend (Tab. 3.3.30.2.3.1). Ursachen können nur Mehrfachkodierungen sein, also Komorbiditäten und oder infolge zwischen Ärzten und über die Quartale variierender Kodiergewohnheiten wechselnde Kodes, auch unterschiedliche Kodes zum selben Sachverhalt. Dennoch ist sicher, daß jedem Versicherten der ILU-Gruppe mindestens einmal einer dieser In-Label-Kodes zugeordnet wurde. Der unspezifische Kode C189 (Bösartige Neubildung: Kolon, nicht näher bezeichnet) führte bei weitem.

Tabelle 3.3.30.2.3.1: Verordnung von Oxaliplatin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU): Versicherte mit Nennung der Indikationen

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen	Anteil an ILU total
C180	Bösartige Neubildung: Zäkum	2907	5,8%	12,52%

C181	Bösartige Neubildung: Appendix vermiformis	365	0,7%	1,57%
C182	Bösartige Neubildung: Colon ascendens	4713	9,4%	20,30%
C183	Bösartige Neubildung: Flexura coli dextra [hepatica]	1069	2,1%	4,60%
C184	Bösartige Neubildung: Colon transversum	2000	4,0%	8,61%
C185	Bösartige Neubildung: Flexura coli sinistra [lienalis]	951	1,9%	4,10%
C186	Bösartige Neubildung: Colon descendens	1970	3,9%	8,48%
C187	Bösartige Neubildung: Colon sigmoideum	8172	16,2%	35,20%
C188	Bösartige Neubildung: Kolon, mehrere Teilbereiche überlappend	1092	2,2%	4,70%
C189	Bösartige Neubildung: Kolon, nicht näher bezeichnet	14821	29,4%	63,83%
C19	Bösartige Neubildung am Rektosigmoid, Übergang	3322	6,6%	14,31%
C20	Bösartige Neubildung des Rektums	8980	17,8%	38,68%
			50362	
			ILU total	23219

3.3.30.2.4 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen

Als Mindestalter wurden 14 Jahre angenommen. Gemäß Tabellen 3.3.30.2.2.1 und 3.3.30.2.4.1 waren, soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung zulässt, keine Patienten jünger als 14 Jahre.

Tabelle 3.3.30.2.4.1: Verordnung von Oxaliplatin im Alter von <18 Jahren (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	ILU+OLU
< 1 min	0,00000%	0,00000%	0,00000%	0,000%
1 < 14 min	0,00000%	0,00000%	0,00000%	0,000%
14 < 18 min	0,00000%	0,00000%	0,00000%	0,000%
< 1 max	0,00000%	0,00000%	0,00000%	0,000%
1 < 14 max	0,00000%	0,00000%	0,00000%	0,000%
14 < 18 max	0,00000%	0,00000%	0,00000%	0,000%

3.3.30.2.5 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen nach Geschlecht

Als Mindestalter wurden 14 Jahre angenommen. Gemäß Tab. 3.3.30.2.2.1 und Tab. 3.3.30.2.5.1 wurde das Alter von 14 Jahren bei beiden Geschlechtern nicht unterschritten, soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung erlaubte.

Tabelle 3.3.30.2.5.1: Verordnung von Oxaliplatin bei Kindern und Jugendlichen als Anteil aller Verordnungen gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU), differenziert nach Geschlecht (max/min gemäß Datenschutzregelung; 1=w, 2=m).

AGEGROUP	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**
< 1 min	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%
1 < 14 min	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%
14 < 18 min	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%

< 1 max	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%
1 < 14 max	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%
14 < 18 max	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%

3.3.30.2.6 Analyse der Diagnosen in der Off-Label-Gruppe

In der OLU-Gruppe waren 869 Diagnosen mit 201.121 Nennungen zu sichten. An Rang 1 fanden sich mit 45% bösartige Neubildungen des Magen (Tab. 3.3.30.2.6.1). Die primäre Malignome abbildenden und disjunkten Kodes konnten 119% des Off-Label-Use erklären. Dieser Off-Label-Use galt Malignomen im gesamten Gastrointestinaltrakt sowie Bronchialkarzinom, Brustkrebs, Ovarialkarzinom, Nierenzellkarzinom, Hodenkarzinom, Prostatakarzinom, Non-Hodgkin-Lymphomen und Karzinomen mit unbekanntem Primärtumor (CUP, Cancer with unkown primary).

Tabelle 3.3.30.2.6.1: Verordnung von Oxaliplatin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): die Diagnosen aus ICD-Kapitel C (428% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
C150	Bösartige Neubildung: Zervikaler Ösophagus	83	0,2%	1,0%
C151	Bösartige Neubildung: Thorakaler Ösophagus	231	0,7%	2,9%
C152	Bösartige Neubildung: Abdominaler Ösophagus	215	0,6%	2,7%
C153	Bösartige Neubildung: Ösophagus, oberes Drittel	64	0,2%	0,8%
C154	Bösartige Neubildung: Ösophagus, mittleres Drittel	76	0,2%	0,9%
C155	Bösartige Neubildung: Ösophagus, unteres Drittel	920	2,7%	11,4%
C158	Bösartige Neubildung: Ösophagus, mehrere Teilbereiche überlappend	154	0,4%	1,9%
C159	Bösartige Neubildung: Ösophagus, nicht näher bezeichnet	1219	3,5%	15,0%
C160	Bösartige Neubildung: Kardia	2028	5,9%	25,0%
C161	Bösartige Neubildung: Fundus ventriculi	214	0,6%	2,6%
C162	Bösartige Neubildung: Corpus ventriculi	1251	3,6%	15,4%
C163	Bösartige Neubildung: Antrum pyloricum	969	2,8%	12,0%
C164	Bösartige Neubildung: Pylorus	190	0,5%	2,3%
C165	Bösartige Neubildung: Kleine Kurvatur des Magens, nicht näher bezeichnet	225	0,6%	2,8%
C166	Bösartige Neubildung: Große Kurvatur des Magens, nicht näher bezeichnet	102	0,3%	1,3%
C168	Bösartige Neubildung: Magen, mehrere Teilbereiche überlappend	867	2,5%	10,7%
C169	Bösartige Neubildung: Magen, nicht näher bezeichnet	3687	10,6%	45,5%
C170	Bösartige Neubildung: Duodenum	154	0,4%	1,9%
C171	Bösartige Neubildung: Jejunum	41	0,1%	0,5%
C179	Bösartige Neubildung: Dünndarm, nicht näher bezeichnet	113	0,3%	1,4%
C220	Leberzellkarzinom	195	0,6%	2,4%

C221	Intrahepatisches Gallengangskarzinom	480	1,4%	5,9%
C227	Sonstige näher bezeichnete Karzinome der Leber	32	0,1%	0,4%
C229	Bösartige Neubildung: Leber, nicht näher bezeichnet	244	0,7%	3,0%
C23	Bösartige Neubildung der Gallenblase	244	0,7%	3,0%
C240	Bösartige Neubildung: Extrahepatischer Gallengang	383	1,1%	4,7%
C241	Bösartige Neubildung: Ampulla hepatopancreatica [Ampulla Vateri]	163	0,5%	2,0%
C248	Bösartige Neubildung: Gallenwege, mehrere Teilbereiche überlappend	62	0,2%	0,8%
C249	Bösartige Neubildung: Gallenwege, nicht näher bezeichnet	94	0,3%	1,2%
C250	Bösartige Neubildung: Pankreaskopf	1449	4,2%	17,9%
C251	Bösartige Neubildung: Pankreaskörper	418	1,2%	5,2%
C252	Bösartige Neubildung: Pankreasschwanz	296	0,9%	3,7%
C257	Bösartige Neubildung: Sonstige Teile des Pankreas	196	0,6%	2,4%
C258	Bösartige Neubildung: Pankreas, mehrere Teilbereiche überlappend	259	0,7%	3,2%
C259	Bösartige Neubildung: Pankreas, nicht näher bezeichnet	1766	5,1%	21,8%
C269	Bösartige Neubildung: Ungenau bezeichnete Lokalisationen des Verdauungssystems	32	0,1%	0,4%
C349	Bösartige Neubildung: Bronchus oder Lunge, nicht näher bezeichnet	168	0,5%	2,1%
C384	Bösartige Neubildung: Pleura	33	0,1%	0,4%
C439	Bösartiges Melanom der Haut, nicht näher bezeichnet	33	0,1%	0,4%
C443	Sonstige bösartige Neubildungen: Haut sonstiger und nicht näher bezeichneter Teile des Gesichtes	47	0,1%	0,6%
C449	Bösartige Neubildung der Haut, nicht näher bezeichnet	133	0,4%	1,6%
C482	Bösartige Neubildung: Peritoneum, nicht näher bezeichnet	322	0,9%	4,0%
C504	Bösartige Neubildung: Oberer äußerer Quadrant der Brustdrüse	37	0,1%	0,5%
C508	Bösartige Neubildung: Brustdrüse, mehrere Teilbereiche überlappend	32	0,1%	0,4%
C509	Bösartige Neubildung: Brustdrüse, nicht näher bezeichnet	257	0,7%	3,2%
C55	Bösartige Neubildung des Uterus, Teil nicht näher bezeichnet	31	0,1%	0,4%
C56	Bösartige Neubildung des Ovars	131	0,4%	1,6%
C61	Bösartige Neubildung der Prostata	299	0,9%	3,7%
C629	Bösartige Neubildung: Hoden, nicht näher bezeichnet	53	0,2%	0,7%
C64	Bösartige Neubildung der Niere, ausgenommen Nierenbecken	82	0,2%	1,0%
C679	Bösartige Neubildung: Harnblase, nicht näher bezeichnet	68	0,2%	0,8%

C689	Bösartige Neubildung: Harnorgan, nicht näher bezeichnet	31	0,1%	0,4%
C759	Bösartige Neubildung: Endokrine Drüse, nicht näher bezeichnet	32	0,1%	0,4%
C762	Bösartige Neubildung ungenau bezeichneter Lokalisationen: Abdomen	83	0,2%	1,0%
C770	Sekundäre und nicht näher bezeichnete bösartige Neubildung: Lymphknoten des Kopfes, des Gesichtes und des Halses	160	0,5%	2,0%
C771	Sekundäre und nicht näher bezeichnete bösartige Neubildung: Intrathorakale Lymphknoten	421	1,2%	5,2%
C772	Sekundäre und nicht näher bezeichnete bösartige Neubildung: Intraabdominale Lymphknoten	1998	5,8%	24,7%
C775	Sekundäre und nicht näher bezeichnete bösartige Neubildung: Intrapelvine Lymphknoten	42	0,1%	0,5%
C778	Sekundäre und nicht näher bezeichnete bösartige Neubildung: Lymphknoten mehrerer Regionen	295	0,9%	3,6%
C779	Sekundäre und nicht näher bezeichnete bösartige Neubildung: Lymphknoten, nicht näher bezeichnet	815	2,4%	10,1%
C780	Sekundäre bösartige Neubildung der Lunge	1029	3,0%	12,7%
C781	Sekundäre bösartige Neubildung des Mediastinums	44	0,1%	0,5%
C782	Sekundäre bösartige Neubildung der Pleura	191	0,6%	2,4%
C784	Sekundäre bösartige Neubildung des Dünndarmes	69	0,2%	0,9%
C785	Sekundäre bösartige Neubildung des Dickdarmes und des Rektums	91	0,3%	1,1%
C786	Sekundäre bösartige Neubildung des Retroperitoneums und des Peritoneums	1759	5,1%	21,7%
C787	Sekundäre bösartige Neubildung der Leber und der intrahepatischen Gallengänge	2674	7,7%	33,0%
C788	Sekundäre bösartige Neubildung sonstiger und nicht näher bezeichneter Verdauungsorgane	261	0,8%	3,2%
C792	Sekundäre bösartige Neubildung der Haut	111	0,3%	1,4%
C793	Sekundäre bösartige Neubildung des Gehirns und der Hirnhäute	59	0,2%	0,7%
C795	Sekundäre bösartige Neubildung des Knochens und des Knochenmarkes	538	1,6%	6,6%
C796	Sekundäre bösartige Neubildung des Ovars	155	0,4%	1,9%
C797	Sekundäre bösartige Neubildung der Nebenniere	98	0,3%	1,2%
C7988	Sekundäre bösartige Neubildung sonstiger näher bezeichneter Lokalisationen	321	0,9%	4,0%
C799	Sekundäre bösartige Neubildung nicht näher bezeichneter Lokalisation	560	1,6%	6,9%
C800	Bösartige Neubildung, primäre Lokalisation unbekannt, so bezeichnet	594	1,7%	7,3%
C809	Bösartige Neubildung, nicht näher bezeichnet	967	2,8%	11,9%
C833	Non-Hodgkin-Lymphom: Großzellig (diffus)	49	0,1%	0,6%
C851	B-Zell-Lymphom, nicht näher bezeichnet	37	0,1%	0,5%
C859	Non-Hodgkin-Lymphom, Typ nicht näher bezeichnet	207	0,6%	2,6%

C97	Bösartige Neubildungen als Primärtumoren an mehreren Lokalisationen	124	0,4%	1,5%
			34657	8105

Beim Vergleich der Häufigkeiten (Anteil an der Gruppe) der Nennungen aller ICD-Kodes der OLU-Gruppe mit den Häufigkeiten derselben Kodes der ILU-Gruppe wurden 35 Kodes der OLU-Gruppe in der ILU-Gruppe nicht angetroffen. Diese galten überwiegend Malignomen. Die angetroffenen Kodes bedeuten, daß in der ILU-Gruppe diese Diagnosen als Komorbiditäten oder Diagnosewechsel im Beobachtungszeitraum vertreten waren, die in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use hätten motiviert haben können, sofern es sich nicht um scheinbaren Off-Label-Use infolge unvollständiger Kodierung handelte. 533 Kodes (einschließlich der in der ILU-Gruppe nicht angetroffenen) waren in der OLU-Gruppe häufiger als in der ILU-Gruppe, 336 Kodes in der ILU-Gruppe (Abb. 3.3.30.2.6.1). Formallogisch kann nicht davon ausgegangen werden, nur die in der OLU-Gruppe häufigeren Diagnosen kämen als Motiv für einen Off-Label-Use in Frage, denn z.B. eine Komorbidität in der ILU-Gruppe kann sehr wohl in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use initiiert haben. Ist ein Kode aber in der OLU-Gruppe häufiger vertreten, so darf dies als einen beabsichtigten Off-Label-Use stützend interpretiert werden. Die in beiden Gruppen angetroffenen Kodes zu Malignomen waren in der ILU-Gruppe überwiegend deutlich seltener, was eine Interpretation als beabsichtigten Off-Label-Use stützen konnte (Tab. 3.3.30.2.6.2).

Tabelle 3.3.30.2.6.2: Verordnung von Oxaliplatin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Vergleich mit den Häufigkeiten in der ILU-Gruppe (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe): Die Diagnosen aus ICD-Kapitel C soweit sie Primärentumoren gelten (41% der ILU-Gruppe, 283% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	Differenz Anteil in OLU-Gruppe minus ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an ILU total	ErsterWert von Anteil an OLU-Gruppe	ErsterWert von ICD_TITEL_2010/2011
C169	43,60%	1,89%	45,49%	Bösartige Neubildung: Magen, nicht näher bezeichnet
C160	24,52%	0,50%	25,02%	Bösartige Neubildung: Kardia
C259	21,25%	0,54%	21,79%	Bösartige Neubildung: Pankreas, nicht näher bezeichnet
C250	17,39%	0,49%	17,88%	Bösartige Neubildung: Pankreaskopf
C162	15,00%	0,44%	15,43%	Bösartige Neubildung: Corpus ventriculi
C159	14,71%	0,33%	15,04%	Bösartige Neubildung: Ösophagus, nicht näher bezeichnet
C163	11,69%	0,27%	11,96%	Bösartige Neubildung: Antrum pyloricum
C155	11,14%	0,21%	11,35%	Bösartige Neubildung: Ösophagus, unteres Drittel
C168	10,47%	0,23%	10,70%	Bösartige Neubildung: Magen, mehrere Teilbereiche überlappend
C221	5,78%	0,14%	5,92%	Intrahepatisches Gallengangskarzinom
C251	5,16%	0,00%	5,16%	Bösartige Neubildung: Pankreaskörper
C240	4,73%	0,00%	4,73%	Bösartige Neubildung: Extrahepatischer Gallengang
C800	4,69%	2,64%	7,33%	Bösartige Neubildung, primäre Lokalisation unbekannt, so bezeichnet

C809	3,80%	8,13%	11,93%	Bösartige Neubildung, nicht näher bezeichnet
C252	3,65%	0,00%	3,65%	Bösartige Neubildung: Pankreasschwanz
C258	3,20%	0,00%	3,20%	Bösartige Neubildung: Pankreas, mehrere Teilbereiche überlappend
C23	3,01%	0,00%	3,01%	Bösartige Neubildung der Gallenblase
C151	2,85%	0,00%	2,85%	Bösartige Neubildung: Thorakaler Ösophagus
C165	2,78%	0,00%	2,78%	Bösartige Neubildung: Kleine Kurvatur des Magens, nicht näher bezeichnet
C152	2,65%	0,00%	2,65%	Bösartige Neubildung: Abdominaler Ösophagus
C161	2,64%	0,00%	2,64%	Bösartige Neubildung: Fundus ventriculi
C257	2,42%	0,00%	2,42%	Bösartige Neubildung: Sonstige Teile des Pankreas
C164	2,34%	0,00%	2,34%	Bösartige Neubildung: Pylorus
C241	2,01%	0,00%	2,01%	Bösartige Neubildung: Ampulla hepatopancreatica [Ampulla Vateri]
C859	1,99%	0,56%	2,55%	Non-Hodgkin-Lymphom, Typ nicht näher bezeichnet
C220	1,97%	0,44%	2,41%	Leberzellkarzinom
C482	1,94%	2,03%	3,97%	Bösartige Neubildung: Peritoneum, nicht näher bezeichnet
C158	1,90%	0,00%	1,90%	Bösartige Neubildung: Ösophagus, mehrere Teilbereiche überlappend
C170	1,56%	0,34%	1,90%	Bösartige Neubildung: Duodenum
C166	1,26%	0,00%	1,26%	Bösartige Neubildung: Große Kurvatur des Magens, nicht näher bezeichnet
C249	1,16%	0,00%	1,16%	Bösartige Neubildung: Gallenwege, nicht näher bezeichnet
C229	1,05%	1,96%	3,01%	Bösartige Neubildung: Leber, nicht näher bezeichnet
C150	1,02%	0,00%	1,02%	Bösartige Neubildung: Zervikaler Ösophagus
C154	0,94%	0,00%	0,94%	Bösartige Neubildung: Ösophagus, mittleres Drittel
C509	0,88%	2,30%	3,17%	Bösartige Neubildung: Brustdrüse, nicht näher bezeichnet
C153	0,79%	0,00%	0,79%	Bösartige Neubildung: Ösophagus, oberes Drittel
C248	0,76%	0,00%	0,76%	Bösartige Neubildung: Gallenwege, mehrere Teilbereiche überlappend
C833	0,60%	0,00%	0,60%	Non-Hodgkin-Lymphom: Großzellig (diffus)
C179	0,55%	0,84%	1,39%	Bösartige Neubildung: Dünndarm, nicht näher bezeichnet
C171	0,51%	0,00%	0,51%	Bösartige Neubildung: Jejunum
C851	0,46%	0,00%	0,46%	B-Zell-Lymphom, nicht näher bezeichnet
C629	0,45%	0,21%	0,65%	Bösartige Neubildung: Hoden, nicht näher bezeichnet

C762	0,44%	0,59%	1,02%	Bösartige Neubildung ungenau bezeichneter Lokalisationen: Abdomen
C384	0,41%	0,00%	0,41%	Bösartige Neubildung: Pleura
C759	0,39%	0,00%	0,39%	Bösartige Neubildung: Endokrine Drüse, nicht näher bezeichnet
C61	0,34%	3,35%	3,69%	Bösartige Neubildung der Prostata
C56	0,26%	1,35%	1,62%	Bösartige Neubildung des Ovars
C227	0,26%	0,13%	0,39%	Sonstige näher bezeichnete Karzinome der Leber
C689	0,15%	0,23%	0,38%	Bösartige Neubildung: Harnorgan, nicht näher bezeichnet
C508	0,15%	0,25%	0,39%	Bösartige Neubildung: Brustdrüse, mehrere Teilbereiche überlappend
C504	0,12%	0,34%	0,46%	Bösartige Neubildung: Oberer äußerer Quadrant der Brustdrüse
C55	0,06%	0,33%	0,38%	Bösartige Neubildung des Uterus, Teil nicht näher bezeichnet
C64	0,05%	0,96%	1,01%	Bösartige Neubildung der Niere, ausgenommen Nierenbecken
C449	-0,04%	1,68%	1,64%	Bösartige Neubildung der Haut, nicht näher bezeichnet
C443	-0,07%	0,65%	0,58%	Sonstige bösartige Neubildungen: Haut sonstiger und nicht näher bezeichneter Teile des Gesichtes
C349	-0,07%	2,14%	2,07%	Bösartige Neubildung: Bronchus oder Lunge, nicht näher bezeichnet
C269	-0,12%	0,51%	0,39%	Bösartige Neubildung: Ungenau bezeichnete Lokalisationen des Verdauungssystems
C439	-0,23%	0,63%	0,41%	Bösartiges Melanom der Haut, nicht näher bezeichnet
C679	-0,24%	1,08%	0,84%	Bösartige Neubildung: Harnblase, nicht näher bezeichnet
C97	-0,27%	1,80%	1,53%	Bösartige Neubildungen als Primärtumoren an mehreren Lokalisationen

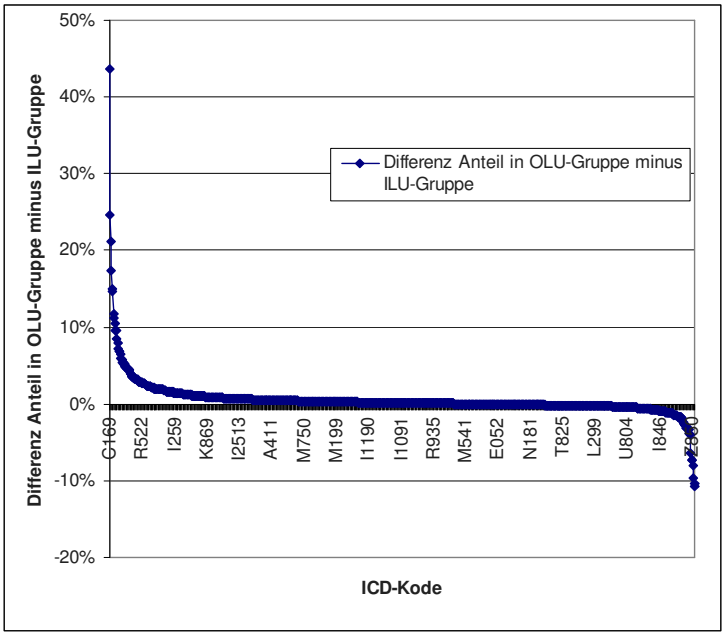


Abbildung 3.3.30.2.6.1: Verordnung von Oxaliplatin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) der Diagnosen

3.3.30.3 Bewertung:

Der Off-Label-Use von Oxaliplatin belief sich auf 25,9% und galt wahrscheinlich insbesondere bösartigen Neubildungen von Magen, Ösophagus und Pankreas sowie des übrigen Gastrointestinaltraktes, darüber hinaus Bronchialkarzinom, Brustkrebs, Ovarialkarzinom, Nierenzellkarzinom, Hodenkarzinom, Prostatakarzinom, Non-Hodgkin-Lymphomen und Karzinomen mit unbekanntem Primärtumor (CUP, Cancer with unkown primary). Zum Beispiel bei Magenkrebs, Pankreaskarzinom, Leberzellkarzinom, Hodenkrebs wird Oxaliplatin in der Literatur diskutiert.

Das weibliche Geschlecht hatte einen Anteil von etwa 40% (Datenschutzregelung), was sich angesichts der Heterogenität der Anwendungen nicht ohne unvertretbaren Aufwand interpretieren ließ.

Das Mindestalter von 14 Jahren wurde nicht unterschritten, soweit die Datenschutzregelung eine Aussage erlaubte.

3.3.30.3.1 OLU-Relevanz aus Perspektive seltener Krankheiten

Als seltene Krankheiten, die einen Off-Label-Use von Oxaliplatin motiviert haben konnten, wurden bösartige Neubildungen der Leber, der intra- und extrahepatischen Gallengänge, des Pankreas, des Ovar, der Niere und Non-Hodgkin-Lymphome identifiziert; zumindest für einige wird Oxaliplatin in der Literatur diskutiert.

3.3.30.3.2 OLU-Relevanz aus quantitativer Perspektive

Der Off-Label-Use von Oxaliplatin belief sich auf 25,9%.

3.3.31 Paclitaxel (L01CD01)

3.3.31.1 Anwendungsgebiete (2005/2008/2016):

- Zur First-line Chemotherapie des *Ovarialkarzinoms* ist Paclitaxel bei Patientinnen mit fortgeschrittener Erkrankung oder einem Resttumor (> 1 cm) nach vorausgegangener Laparotomie in Kombination mit Cisplatin angezeigt.
- Zur Second-line Chemotherapie des *Ovarialkarzinoms* ist Paclitaxel bei Patientinnen mit metastasierendem Ovarialkarzinom nach Versagen einer Standardtherapie mit platinhaltigen Arzneimitteln angezeigt.
- Im Rahmen einer adjuvanten Therapie ist Paclitaxel zur Behandlung von Patientinnen mit Lymphknoten-positivem *Mammakarzinom* nach vorangegangener Therapie mit Anthracyclinen und Cyclophosphamid (AC) angezeigt. Die adjuvante Behandlung mit Paclitaxel kann als Alternative zu einer verlängerten AC-Therapie betrachtet werden.
- Paclitaxel ist zur Anfangsbehandlung von lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem *Mammakarzinom* angezeigt, entweder in Kombination mit einem Anthracyclin bei Patientinnen, bei denen eine Anthracyclintherapie in Betracht kommt oder in Kombination mit Trastuzumab bei Patientinnen, die den humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor 2 (HER-2) – ermittelt durch immunhistochemische Methoden – mit Grad 3+ überexprimieren und für die eine Therapie mit Anthracyclinen nicht geeignet ist
- Als Monotherapie ist Paclitaxel indiziert zur Behandlung des metastasierenden *Mammakarzinoms* bei Patientinnen, bei denen eine anthracyclinhaltige Standardtherapie erfolglos war oder nicht geeignet ist
- Paclitaxel ist, in Kombination mit Cisplatin, zur Behandlung des nicht-kleinzelligen *Bronchialkarzinoms* (NSCLC) bei Patienten angezeigt, für die potentiell kurative chirurgische Maßnahmen und/oder eine Strahlentherapie nicht in Frage kommen.
- Paclitaxel ist indiziert zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem AIDS-assoziiertem *Kaposi-Sarkom* (KS), bei denen eine vorherige Therapie mit liposomalen Anthracyclinen erfolglos blieb. Die Daten zur Wirksamkeit in dieser Indikation sind begrenzt

Die optimale Behandlungsdauer ist nicht festgeschrieben.

Als Mindestalter wurden 18 Jahre angenommen („Paclitaxel wird nicht empfohlen für die Anwendung bei Kindern unter 18 Jahren aufgrund des Fehlens von Daten zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit.“).

Operationalisierung der Anwendungsgebiete:

- C34.- Bösartige Neubildung der Bronchien und der Lunge
- C46.- Kaposi-Sarkom [Sarcoma idiopathicum multiplex haemorrhagicum]
- C50.- Bösartige Neubildung der Brustdrüse [Mamma]
- C56 Bösartige Neubildung des Ovars

Kritik der Operationalisierung

Die Operationalisierung wurde nur als ausreichend bewertet, weil die ICD-10 keine Typisierung zu kodieren erlaubt und keine direkte Kodierung des Tumorstadiums vorsieht und weil Nebenbedingungen nicht gewürdigt werden konnten.

3.3.31.2. Ergebnisse:

3.3.31.2.1 Übersicht: Verordnungen nach Altersgruppen

Mit Paclitaxel wurden n=30.586 (OLU ILU) bzw. n=30.156 (ILU IOLU) Patienten behandelt (Tab. 3.3.31.2.1.1). Bei 99,96% der Patienten standen der Auswertung ambulant und ggf. anläßlich eines stationären Aufenthaltes im Beobachtungszeitraum kodierte Diagnosen, bei dem Rest ausschließlich anläßlich eines stationären Aufenthaltes kodierte Diagnosen zur Verfügung. Patienten mit IOLU machten 86% der OLU-Patienten aus, weshalb auf gesonderte Sichtung der Diagnosen in der IOLU-Gruppe verzichtet wurde. In erster Betrachtung gemäß Operationalisierung betrug ILU 90%, OLU 10% und IOLU 9%.

Tabelle 3.3.31.2.1.1: Verordnung von Paclitaxel im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU)

	CNT_D_PSID **_IOLU**	CNT_D_PSID **_ILU**	CNT_D_PSID **_OLU**	Anteil IOLU an OLU	Anteil ambulant
	2686	27470	3116	86,20%	
total	30156		30586		
total	8,9%	89,8%	10,2%		
ambulant	2868	27249	3326	86,23%	
	30117		30575		
	9,5%	89,1%	10,9%		99,96%

Die drei Gruppen (ILU, OLU, IOLU) wiesen – soweit die Datenschutzregelung dies ermessen lässt – ähnliche Altersverteilungen mit einem Gipfel in der 7. Dekade auf (Tab. 3.3.31.2.1.2, Abb. 3.3.31.2.2.1).

Tabelle 3.3.31.2.1.2: Verordnung von Paclitaxel im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	CNT_D_PSID **_IOLU**	CNT_D_PSID **_ILU**	CNT_D_PSID **_OLU**
< 1			
1 < 14	30		30
14 < 18	30	30	30
18 < 30	30	134	30
30 < 40	79	926	87
40 < 50	261	4169	294
50 < 60	626	6794	714
60 < 70	810	8006	965
70 < 80	783	6773	911
80 < 90	105	661	121
90 < 100		30	
>= 100			
subtotal min	2667	27465	3095
subtotal max	2754	27523	3182

total min	30132		30560
total max	30277		30705
total min	8,9%	89,9%	10,1%
total max	9,1%	89,6%	10,4%

3.3.31.2.2 Übersicht: Verordnungen nach Geschlecht und Altersgruppen

Bei einem Anteil von etwa 87% des weiblichen Geschlechtes („1“) lag die Quote des OLU beim männlichen Geschlecht um relativ etwa 78% höher (Tab. 3.3.31.2.2.1, Abb. 3.3.31.2.2.1), soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung erlaubte.

Tabelle 3.3.31.2.2.1: Verordnung von Paclitaxel im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht (1=w, 2=m)

AGEGROUP	SEX	CNT_D_PSID_**IOLU**	CNT_D_PSID_**ILU**	CNT_D_PSID_**OLU**	SEX	CNT_D_PSID_**IOLU**	CNT_D_PSID_**ILU**	CNT_D_PSID_**OLU**
< 1	1				2	0	0	0
1 < 14	1	30		30	2	0	0	30
14 < 18	1	30	30	30	2	30	0	30
18 < 30	1	30	133	30	2	30	30	30
30 < 40	1	57	913	62	2	30	30	30
40 < 50	1	181	4021	205	2	80	148	89
50 < 60	1	371	6248	432	2	255	546	282
60 < 70	1	474	7059	578	2	336	947	387
70 < 80	1	453	5936	530	2	330	837	381
80 < 90	1	47	548	59	2	58	113	62
90 < 100	1		30		2	0	0	0
>= 100	1				2	0	0	0
subtotal min		1586	24860	1869		1062	2593	1205
subtotal max		1673	24918	1956		1149	2651	1321
total min		26446		26729		3655		3798
total max		26591		26874		3800		3972
total min		6,0%	93,0%	7,0%		29,1%	68,3%	31,7%
total max		6,3%	92,7%	7,3%		30,2%	66,7%	33,3%
total min								30527
total max								30846
total min				87,6%				12,4%
total max				87,1%				12,9%

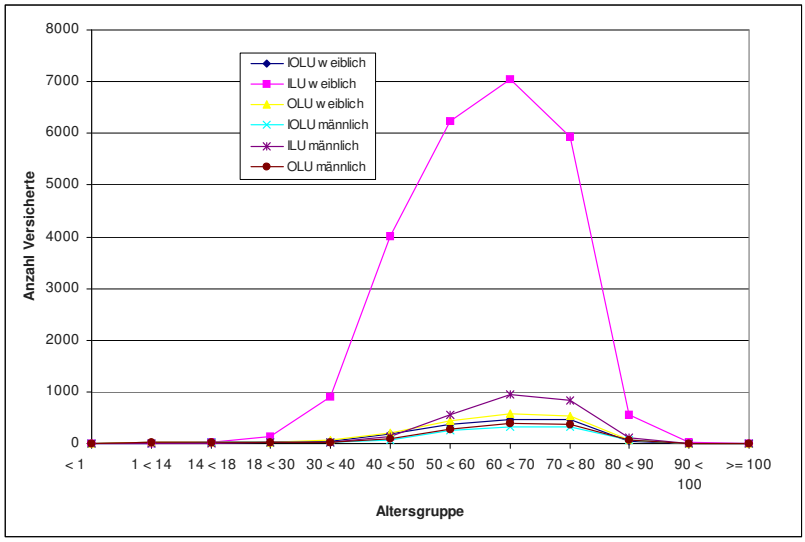


Abbildung 3.3.31.2.2.1: Verordnung von Paclitaxel im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht

3.3.31.2.3 Analyse der Diagnosen in der In-Label-Gruppe

In der ILU-Gruppe fanden sich 55.758 Nennungen von 23 Kodes gemäß Operationalisierung, also dem Doppelten der Größe der ILU-Gruppe entsprechend (Tab. 3.3.31.2.3.1). Ursachen können nur Mehrfachkodierungen sein, also Komorbiditäten und oder infolge zwischen Ärzten und über die Quartale variierender Kodiergewohnheiten wechselnde Kodes, auch unterschiedliche Kodes zum selben Sachverhalt. Dennoch ist sicher, daß jedem Versicherten der ILU-Gruppe mindestens einmal einer dieser In-Label-Kodes zugeordnet wurde.

Tabelle 3.3.31.2.3.1: Verordnung von Paclitaxel im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU): Versicherte mit Nennung der Indikationen

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen	Anteil an ILU total
C340	Bösartige Neubildung: Hauptbronchus	879	1,6%	3,20%
C341	Bösartige Neubildung: Oberlappen (-Bronchus)	1993	3,6%	7,26%
C342	Bösartige Neubildung: Mittellappen (-Bronchus)	267	0,5%	0,97%
C343	Bösartige Neubildung: Unterlappen (-Bronchus)	976	1,8%	3,55%
C348	Bösartige Neubildung: Bronchus und Lunge, mehrere Teilbereiche überlappend	1097	2,0%	3,99%
C349	Bösartige Neubildung: Bronchus oder Lunge, nicht näher bezeichnet	3890	7,0%	14,16%
C460	Kaposi-Sarkom der Haut	30	0,1%	0,11%
C461	Kaposi-Sarkom des Weichteilgewebes	30	0,1%	0,11%
C462	Kaposi-Sarkom des Gaumens	30	0,1%	0,11%
C463	Kaposi-Sarkom der Lymphknoten	30	0,1%	0,11%
C467	Kaposi-Sarkom sonstiger Lokalisationen	30	0,1%	0,11%
C468	Kaposi-Sarkom mehrerer Organe	30	0,1%	0,11%

C469	Kaposi-Sarkom, nicht näher bezeichnet	30	0,1%	0,11%
C500	Bösartige Neubildung: Brustwarze und Warzenhof	763	1,4%	2,78%
C501	Bösartige Neubildung: Zentraler Drüsenkörper der Brustdrüse	2875	5,2%	10,47%
C502	Bösartige Neubildung: Oberer innerer Quadrant der Brustdrüse	1738	3,1%	6,33%
C503	Bösartige Neubildung: Unterer innerer Quadrant der Brustdrüse	900	1,6%	3,28%
C504	Bösartige Neubildung: Oberer äußerer Quadrant der Brustdrüse	6287	11,3%	22,89%
C505	Bösartige Neubildung: Unterer äußerer Quadrant der Brustdrüse	1280	2,3%	4,66%
C506	Bösartige Neubildung: Recessus axillaris der Brustdrüse	1017	1,8%	3,70%
C508	Bösartige Neubildung: Brustdrüse, mehrere Teilbereiche überlappend	6570	11,8%	23,92%
C509	Bösartige Neubildung: Brustdrüse, nicht näher bezeichnet	16230	29,1%	59,08%
C56	Bösartige Neubildung des Ovars	8786	15,8%	31,98%
			55758	
			ILU total	27470

Quantitativ führend war ein unspezifischer Kode zum Mammakarzinom gefolgt vom Ovarialkarzinom und Karzinomen der Lungen und Bronchien.

3.3.31.2.4 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen

Als Mindestalter wurden 18 Jahre angenommen. Gemäß Tabellen 3.3.31.2.2.1 und 3.3.31.2.4.1 waren, soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung zulässt, 0,1‰ bis 2,9‰ (Datenschutzregelung) entsprechend 3 bis 90 Patienten jünger als 18 Jahre.

Tabelle 3.3.31.2.4.1: Verordnung von Paclitaxel im Alter von <18 Jahren (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	ILU+OLU
< 1 min	0,00000%	0,00000%	0,00000%	0,000%
1 < 14 min	0,00332%	0,00000%	0,00327%	0,003%
14 < 18 min	0,00332%	0,00327%	0,00327%	0,007%
< 1 max	0,00000%	0,00000%	0,00000%	0,000%
1 < 14 max	0,09909%	0,00000%	0,09770%	0,098%
14 < 18 max	0,09909%	0,09770%	0,09770%	0,195%
AGEGROUP	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	ILU+OLU
0 < 18 min	0,00664%	0,00327%	0,00654%	0,010%
0 < 18 max	0,19817%	0,09770%	0,19541%	0,293%

3.3.31.2.5 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen nach Geschlecht

Als Mindestalter wurden 18 Jahre angenommen. Gemäß Tab. 3.3.31.2.2.1 und Tab. 3.3.31.2.5.1 galt hier der Off-Label-Use bezüglich der Anwendungsgebiete beiden Geschlechtern in vergleichbarem Umfang, soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung erlaubte.

Tabelle 3.3.31.2.5.1: Verordnung von Paclitaxel bei Kindern und Jugendlichen als Anteil aller Verordnungen gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU), differenziert nach Geschlecht (max/min gemäß Datenschutzregelung; 1=w, 2=m).

AGEGROUP	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**
< 1 min	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%
1 < 14 min	1	0,004%	0,000%	0,004%	2	0,000%	0,000%	0,026%
14 < 18 min	1	0,004%	0,004%	0,004%	2	0,027%	0,000%	0,026%
< 1 max	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%
1 < 14 max	1	0,113%	0,000%	0,112%	2	0,000%	0,000%	0,755%
14 < 18 max	1	0,113%	0,112%	0,112%	2	0,789%	0,000%	0,755%
AGEGROUP	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**
0 < 18 min	1	0,008%	0,004%	0,007%	2	0,027%	0,000%	0,053%
0 < 18 max	1	0,226%	0,112%	0,223%	2	0,789%	0,000%	1,511%

Analysen der zugrunde liegenden Indikationen waren in diesen Altersgruppen unmöglich, weil infolge der geringen Zahl Patienten in Verbindung mit der Datenschutzregelung keine Daten zur Verfügung standen.

3.3.31.2.6 Analyse der Diagnosen in der Off-Label-Gruppe

In der OLU-Gruppe waren 478 Diagnosen mit 65.217 Nennungen zu sichten. An Rang 4 fanden sich Lungenmetastasen, an Rang 7 Bösartige Neubildungen des Endometriums. Deshalb wurden die Kodes aus ICD-Kapitel C gezielt gesichtet (Tab. 3.3.31.2.6.1). Dabei fanden sich Kodes zu Primärtumoren an zahlreichen Lokalisationen sowie unbekannter Primärlokalisation („Cancer of Unknown Primary", CUP), die bei Berücksichtigung nur disjunkter Kodes 100% (129%) des Off-Label-Use erklären konnten. Dabei sind die aus der Datenschutzregelung resultierenden Unschärfen in der Quantifizierung zu berücksichtigen. Daß zahlreiche dieser Kodes unspezifisch („nicht näher bezeichnet") waren, konnte dem allgemeinen Trend zu unspezifischem Kodieren in Verbindung mit der Datenschutzregelung zuzuschreiben sein, wonach selten genannte Kodes nicht mit Quantifizierung zugänglich gemacht wurden, wenn der Datenschutz hätte gefährdet sein können.

Tabelle 3.3.31.2.6.1: Verordnung von Paclitaxel außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): ausgewählte Diagnosen aus ICD-Kapitel C (238% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
C01	Bösartige Neubildung des Zungengrundes	62	0,5%	2,0%
C029	Bösartige Neubildung: Zunge, nicht näher bezeichnet	43	0,3%	1,4%

C049	Bösartige Neubildung: Mundboden, nicht näher bezeichnet	46	0,3%	1,5%
C07	Bösartige Neubildung der Parotis	33	0,2%	1,1%
C099	Bösartige Neubildung: Tonsille, nicht näher bezeichnet	43	0,3%	1,4%
C108	Bösartige Neubildung: Oropharynx, mehrere Teilbereiche überlappend	58	0,4%	1,9%
C109	Bösartige Neubildung: Oropharynx, nicht näher bezeichnet	95	0,7%	3,0%
C138	Bösartige Neubildung: Hypopharynx, mehrere Teilbereiche überlappend	71	0,5%	2,3%
C139	Bösartige Neubildung: Hypopharynx, nicht näher bezeichnet	80	0,6%	2,6%
C140	Bösartige Neubildung: Pharynx, nicht näher bezeichnet	47	0,4%	1,5%
C150	Bösartige Neubildung: Zervikaler Ösophagus	34	0,3%	1,1%
C151	Bösartige Neubildung: Thorakaler Ösophagus	75	0,6%	2,4%
C153	Bösartige Neubildung: Ösophagus, oberes Drittel	38	0,3%	1,2%
C154	Bösartige Neubildung: Ösophagus, mittleres Drittel	37	0,3%	1,2%
C155	Bösartige Neubildung: Ösophagus, unteres Drittel	106	0,8%	3,4%
C158	Bösartige Neubildung: Ösophagus, mehrere Teilbereiche überlappend	47	0,4%	1,5%
C159	Bösartige Neubildung: Ösophagus, nicht näher bezeichnet	246	1,8%	7,9%
C160	Bösartige Neubildung: Kardia	52	0,4%	1,7%
C169	Bösartige Neubildung: Magen, nicht näher bezeichnet	107	0,8%	3,4%
C189	Bösartige Neubildung: Kolon, nicht näher bezeichnet	95	0,7%	3,0%
C20	Bösartige Neubildung des Rektums	68	0,5%	2,2%
C259	Bösartige Neubildung: Pankreas, nicht näher bezeichnet	66	0,5%	2,1%
C320	Bösartige Neubildung: Glottis	35	0,3%	1,1%
C321	Bösartige Neubildung: Supraglottis	32	0,2%	1,0%
C328	Bösartige Neubildung: Larynx, mehrere Teilbereiche überlappend	44	0,3%	1,4%
C329	Bösartige Neubildung: Larynx, nicht näher bezeichnet	99	0,7%	3,2%
C439	Bösartiges Melanom der Haut, nicht näher bezeichnet	110	0,8%	3,5%
C449	Bösartige Neubildung der Haut, nicht näher bezeichnet	107	0,8%	3,4%
C481	Bösartige Neubildung: Näher bezeichnete Teile des Peritoneums	37	0,3%	1,2%
C482	Bösartige Neubildung: Peritoneum, nicht näher bezeichnet	129	1,0%	4,1%

C499	Bösartige Neubildung: Bindegewebe und andere Weichteilgewebe, nicht näher bezeichnet	105	0,8%	3,4%
C519	Bösartige Neubildung: Vulva, nicht näher bezeichnet	44	0,3%	1,4%
C52	Bösartige Neubildung der Vagina	41	0,3%	1,3%
C530	Bösartige Neubildung: Endozervix	151	1,1%	4,8%
C531	Bösartige Neubildung: Ektozervix	109	0,8%	3,5%
C538	Bösartige Neubildung: Cervix uteri, mehrere Teilbereiche überlappend	276	2,1%	8,9%
C539	Bösartige Neubildung: Cervix uteri, nicht näher bezeichnet	504	3,8%	16,2%
C541	Bösartige Neubildung: Endometrium	713	5,3%	22,9%
C542	Bösartige Neubildung: Myometrium	40	0,3%	1,3%
C548	Bösartige Neubildung: Corpus uteri, mehrere Teilbereiche überlappend	267	2,0%	8,6%
C549	Bösartige Neubildung: Corpus uteri, nicht näher bezeichnet	487	3,6%	15,6%
C55	Bösartige Neubildung des Uterus, Teil nicht näher bezeichnet	523	3,9%	16,8%
C570	Bösartige Neubildung: Tuba uterina [Falloppio]	74	0,6%	2,4%
C579	Bösartige Neubildung: Weibliches Genitalorgan, nicht näher bezeichnet	30	0,2%	1,0%
C61	Bösartige Neubildung der Prostata	180	1,3%	5,8%
C629	Bösartige Neubildung: Hoden, nicht näher bezeichnet	35	0,3%	1,1%
C64	Bösartige Neubildung der Niere, ausgenommen Nierenbecken	72	0,5%	2,3%
C65	Bösartige Neubildung des Nierenbeckens	31	0,2%	1,0%
C678	Bösartige Neubildung: Harnblase, mehrere Teilbereiche überlappend	142	1,1%	4,6%
C679	Bösartige Neubildung: Harnblase, nicht näher bezeichnet	226	1,7%	7,3%
C689	Bösartige Neubildung: Harnorgan, nicht näher bezeichnet	127	0,9%	4,1%
C762	Bösartige Neubildung ungenau bezeichneter Lokalisationen: Abdomen	30	0,2%	1,0%
C763	Bösartige Neubildung ungenau bezeichneter Lokalisationen: Becken	42	0,3%	1,3%
C770	Sekundäre und nicht näher bezeichnete bösartige Neubildung: Lymphknoten des Kopfes, des Gesichtes und des Halses	398	3,0%	12,8%
C771	Sekundäre und nicht näher bezeichnete bösartige Neubildung: Intrathorakale Lymphknoten	219	1,6%	7,0%
C772	Sekundäre und nicht näher bezeichnete bösartige Neubildung: Intraabdominale Lymphknoten	466	3,5%	15,0%
C773	Sekundäre und nicht näher bezeichnete bösartige Neubildung: Axilläre Lymphknoten und Lymphknoten der oberen Extremität	35	0,3%	1,1%

C774	Sekundäre und nicht näher bezeichnete bösartige Neubildung: Inguinale Lymphknoten und Lymphknoten der unteren Extremität	125	0,9%	4,0%
C775	Sekundäre und nicht näher bezeichnete bösartige Neubildung: Intrapelvine Lymphknoten	293	2,2%	9,4%
C778	Sekundäre und nicht näher bezeichnete bösartige Neubildung: Lymphknoten mehrerer Regionen	202	1,5%	6,5%
C779	Sekundäre und nicht näher bezeichnete bösartige Neubildung: Lymphknoten, nicht näher bezeichnet	439	3,3%	14,1%
C780	Sekundäre bösartige Neubildung der Lunge	799	6,0%	25,6%
C782	Sekundäre bösartige Neubildung der Pleura	98	0,7%	3,1%
C785	Sekundäre bösartige Neubildung des Dickdarmes und des Rektums	75	0,6%	2,4%
C786	Sekundäre bösartige Neubildung des Retroperitoneums und des Peritoneums	563	4,2%	18,1%
C787	Sekundäre bösartige Neubildung der Leber und der intrahepatischen Gallengänge	635	4,7%	20,4%
C788	Sekundäre bösartige Neubildung sonstiger und nicht näher bezeichneter Verdauungsorgane	48	0,4%	1,5%
C791	Sekundäre bösartige Neubildung der Harnblase sowie sonstiger und nicht näher bezeichneter Harnorgane	48	0,4%	1,5%
C792	Sekundäre bösartige Neubildung der Haut	101	0,8%	3,2%
C793	Sekundäre bösartige Neubildung des Gehirns und der Hirnhäute	98	0,7%	3,1%
C795	Sekundäre bösartige Neubildung des Knochens und des Knochenmarkes	466	3,5%	15,0%
C796	Sekundäre bösartige Neubildung des Ovars	36	0,3%	1,2%
C7982	Sekundäre bösartige Neubildung der Genitalorgane	89	0,7%	2,9%
C7988	Sekundäre bösartige Neubildung sonstiger näher bezeichneter Lokalisationen	294	2,2%	9,4%
C799	Sekundäre bösartige Neubildung nicht näher bezeichneter Lokalisation	365	2,7%	11,7%
C800	Bösartige Neubildung, primäre Lokalisation unbekannt, so bezeichnet	468	3,5%	15,0%
C809	Bösartige Neubildung, nicht näher bezeichnet	478	3,6%	15,3%
C859	Non-Hodgkin-Lymphom, Typ nicht näher bezeichnet	88	0,7%	2,8%
C97	Bösartige Neubildungen als Primärtumoren an mehreren Lokalisationen	80	0,6%	2,6%
			13397	3116

Bei den gefundenen sekundären Neubildungen (189% der OLU-Gruppe) wäre zwar möglich, daß sie einen Off-Label-Use motivieren hätten können, aber eine abschließende Interpretation ist unmöglich, weil anhand der Daten ihre Assoziation mit den gefunden Primärtumoren nicht geprüft werden konnte (auch wenn dies grundsätzlich möglich wäre). Die Nennungen von

Lymphknoten des Kopfes, des Gesichtes und des Halses wären mit den gefundenen Primärtumoren im Bereich von Kopf und Hals („Head and Neck Cancer“) vereinbar.

Beim Vergleich der Häufigkeiten (Anteil an der Gruppe) der Nennungen aller ICD-Kodes der OLU-Gruppe mit den Häufigkeiten derselben Kodes der ILU-Gruppe wurden 23 Kodes der OLU-Gruppe in der ILU-Gruppe nicht angetroffen, von denen 21 den o.g. Primärtumoren galten. Die 455 angetroffenen Kodes bedeuten, daß in der ILU-Gruppe diese Diagnosen als Komorbiditäten oder Diagnosewechsel im Beobachtungszeitraum vertreten waren, die in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use hätten motiviert haben können, sofern es sich nicht um scheinbaren Off-Label-Use infolge unvollständiger Kodierung handelte. 294 Kodes (einschließlich der in der ILU-Gruppe nicht angetroffenen Kodes) waren in der OLU-Gruppe häufiger als in der ILU-Gruppe, 184 Kodes in der ILU-Gruppe (Abb. 3.3.31.2.6.1). Formallogisch kann nicht davon ausgegangen werden, nur die in der OLU-Gruppe häufigeren Diagnosen kämen als Motiv für einen Off-Label-Use in Frage, denn z.B. eine Komorbidität in der ILU-Gruppe kann sehr wohl in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use initiiert haben. Ist ein Kode aber in der OLU-Gruppe häufiger vertreten, so darf dies als einen beabsichtigten Off-Label-Use stützend interpretiert werden. Die in beiden Gruppen angetroffenen Kodes zu Primärtumoren aus ICD-Kapitel C waren in der ILU-Gruppe seltener oder fehlten, was eine Interpretation als beabsichtigten Off-Label-Use stützen konnte (Tab. 3.3.31.2.6.2).

Tabelle 3.3.31.2.6.2: Verordnung von Paclitaxel außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Vergleich mit den Häufigkeiten in der ILU-Gruppe (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) der Diagnosen im ICD-Kapitel C

ICD_CODE	Differenz Anteil in OLU-Gruppe minus ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an ILU total	ErsterWert von Anteil an OLU-Gruppe	ErsterWert von ICD_TITEL_2010/2011
C01	1,99%	0,00%	1,99%	Bösartige Neubildung des Zungengrundes
C029	1,38%	0,00%	1,38%	Bösartige Neubildung: Zunge, nicht näher bezeichnet
C049	1,36%	0,12%	1,48%	Bösartige Neubildung: Mundboden, nicht näher bezeichnet
C07	1,06%	0,00%	1,06%	Bösartige Neubildung der Parotis
C099	1,38%	0,00%	1,38%	Bösartige Neubildung: Tonsille, nicht näher bezeichnet
C108	1,86%	0,00%	1,86%	Bösartige Neubildung: Oropharynx, mehrere Teilbereiche überlappend
C109	2,93%	0,12%	3,05%	Bösartige Neubildung: Oropharynx, nicht näher bezeichnet
C138	2,28%	0,00%	2,28%	Bösartige Neubildung: Hypopharynx, mehrere Teilbereiche überlappend
C139	2,57%	0,00%	2,57%	Bösartige Neubildung: Hypopharynx, nicht näher bezeichnet
C140	1,51%	0,00%	1,51%	Bösartige Neubildung: Pharynx, nicht näher bezeichnet
C150	1,09%	0,00%	1,09%	Bösartige Neubildung: Zervikaler Ösophagus
C151	2,41%	0,00%	2,41%	Bösartige Neubildung: Thorakaler Ösophagus
C153	1,22%	0,00%	1,22%	Bösartige Neubildung: Ösophagus, oberes Drittel

C154	1,19%	0,00%	1,19%	Bösartige Neubildung: Ösophagus, mittleres Drittel
C155	3,40%	0,00%	3,40%	Bösartige Neubildung: Ösophagus, unteres Drittel
C158	1,51%	0,00%	1,51%	Bösartige Neubildung: Ösophagus, mehrere Teilbereiche überlappend
C159	7,61%	0,29%	7,89%	Bösartige Neubildung: Ösophagus, nicht näher bezeichnet
C160	1,67%	0,00%	1,67%	Bösartige Neubildung: Kardia
C169	2,98%	0,46%	3,43%	Bösartige Neubildung: Magen, nicht näher bezeichnet
C189	1,67%	1,38%	3,05%	Bösartige Neubildung: Kolon, nicht näher bezeichnet
C20	1,56%	0,62%	2,18%	Bösartige Neubildung des Rektums
C259	1,92%	0,20%	2,12%	Bösartige Neubildung: Pankreas, nicht näher bezeichnet
C320	1,12%	0,00%	1,12%	Bösartige Neubildung: Glottis
C321	1,03%	0,00%	1,03%	Bösartige Neubildung: Supraglottis
C328	1,41%	0,00%	1,41%	Bösartige Neubildung: Larynx, mehrere Teilbereiche überlappend
C329	2,98%	0,20%	3,18%	Bösartige Neubildung: Larynx, nicht näher bezeichnet
C439	2,97%	0,56%	3,53%	Bösartiges Melanom der Haut, nicht näher bezeichnet
C449	1,75%	1,68%	3,43%	Bösartige Neubildung der Haut, nicht näher bezeichnet
C481	0,10%	1,08%	1,19%	Bösartige Neubildung: Näher bezeichnete Teile des Peritoneums
C482	-0,52%	4,66%	4,14%	Bösartige Neubildung: Peritoneum, nicht näher bezeichnet
C499	2,28%	1,09%	3,37%	Bösartige Neubildung: Bindegewebe und andere Weichteilgewebe, nicht näher bezeichnet
C519	1,23%	0,18%	1,41%	Bösartige Neubildung: Vulva, nicht näher bezeichnet
C52	1,10%	0,21%	1,32%	Bösartige Neubildung der Vagina
C530	4,47%	0,37%	4,85%	Bösartige Neubildung: Endozervix
C531	3,26%	0,24%	3,50%	Bösartige Neubildung: Ektozervix
C538	8,34%	0,51%	8,86%	Bösartige Neubildung: Cervix uteri, mehrere Teilbereiche überlappend
C539	14,23%	1,94%	16,17%	Bösartige Neubildung: Cervix uteri, nicht näher bezeichnet
C541	20,01%	2,87%	22,88%	Bösartige Neubildung: Endometrium
C542	1,28%	0,00%	1,28%	Bösartige Neubildung: Myometrium
C548	7,86%	0,71%	8,57%	Bösartige Neubildung: Corpus uteri, mehrere Teilbereiche überlappend
C549	13,66%	1,97%	15,63%	Bösartige Neubildung: Corpus uteri, nicht näher bezeichnet
C55	13,96%	2,83%	16,78%	Bösartige Neubildung des Uterus, Teil nicht näher bezeichnet

C570	0,87%	1,51%	2,37%	Bösartige Neubildung: Tuba uterina [Falloppio]
C579	0,34%	0,63%	0,96%	Bösartige Neubildung: Weibliches Genitalorgan, nicht näher bezeichnet
C61	5,19%	0,59%	5,78%	Bösartige Neubildung der Prostata
C629	1,12%	0,00%	1,12%	Bösartige Neubildung: Hoden, nicht näher bezeichnet
C64	1,56%	0,75%	2,31%	Bösartige Neubildung der Niere, ausgenommen Nierenbecken
C65	0,85%	0,14%	0,99%	Bösartige Neubildung des Nierenbeckens
C678	4,43%	0,13%	4,56%	Bösartige Neubildung: Harnblase, mehrere Teilbereiche überlappend
C679	6,53%	0,72%	7,25%	Bösartige Neubildung: Harnblase, nicht näher bezeichnet
C689	3,78%	0,30%	4,08%	Bösartige Neubildung: Harnorgan, nicht näher bezeichnet
C762	0,22%	0,74%	0,96%	Bösartige Neubildung ungenau bezeichneter Lokalisationen: Abdomen
C763	0,82%	0,53%	1,35%	Bösartige Neubildung ungenau bezeichneter Lokalisationen: Becken
C770	9,58%	3,20%	12,77%	Sekundäre und nicht näher bezeichnete bösartige Neubildung: Lymphknoten des Kopfes, des Gesichtes und des Halses
C771	-0,67%	7,70%	7,03%	Sekundäre und nicht näher bezeichnete bösartige Neubildung: Intrathorakale Lymphknoten
C772	9,29%	5,67%	14,96%	Sekundäre und nicht näher bezeichnete bösartige Neubildung: Intraabdominale Lymphknoten
C773	-15,68%	16,80%	1,12%	Sekundäre und nicht näher bezeichnete bösartige Neubildung: Axilläre Lymphknoten und Lymphknoten der oberen Extremität
C774	3,25%	0,76%	4,01%	Sekundäre und nicht näher bezeichnete bösartige Neubildung: Inguinale Lymphknoten und Lymphknoten der unteren Extremität
C775	6,14%	3,26%	9,40%	Sekundäre und nicht näher bezeichnete bösartige Neubildung: Intrapelvine Lymphknoten
C778	3,67%	2,81%	6,48%	Sekundäre und nicht näher bezeichnete bösartige Neubildung: Lymphknoten mehrerer Regionen
C779	5,36%	8,73%	14,09%	Sekundäre und nicht näher bezeichnete bösartige Neubildung: Lymphknoten, nicht näher bezeichnet
C780	10,35%	15,30%	25,64%	Sekundäre bösartige Neubildung der Lunge
C782	-4,29%	7,44%	3,15%	Sekundäre bösartige Neubildung der Pleura
C785	-1,52%	3,93%	2,41%	Sekundäre bösartige Neubildung des Dickdarmes und des Rektums
C786	-1,90%	19,97%	18,07%	Sekundäre bösartige Neubildung des Retroperitoneums und des Peritoneums

C787	2,79%	17,59%	20,38%	Sekundäre bösartige Neubildung der Leber und der intrahepatischen Gallengänge
C788	-0,32%	1,86%	1,54%	Sekundäre bösartige Neubildung sonstiger und nicht näher bezeichneter Verdauungsorgane
C791	0,99%	0,55%	1,54%	Sekundäre bösartige Neubildung der Harnblase sowie sonstiger und nicht näher bezeichneter Harnorgane
C792	0,05%	3,20%	3,24%	Sekundäre bösartige Neubildung der Haut
C793	-1,86%	5,01%	3,15%	Sekundäre bösartige Neubildung des Gehirns und der Hirnhäute
C795	-4,90%	19,86%	14,96%	Sekundäre bösartige Neubildung des Knochens und des Knochenmarkes
C796	-0,19%	1,34%	1,16%	Sekundäre bösartige Neubildung des Ovars
C7982	1,67%	1,19%	2,86%	Sekundäre bösartige Neubildung der Genitalorgane
C7988	2,53%	6,91%	9,44%	Sekundäre bösartige Neubildung sonstiger näher bezeichneter Lokalisationen
C799	4,15%	7,56%	11,71%	Sekundäre bösartige Neubildung nicht näher bezeichneter Lokalisation
C800	10,05%	4,97%	15,02%	Bösartige Neubildung, primäre Lokalisation unbekannt, so bezeichnet
C809	8,11%	7,23%	15,34%	Bösartige Neubildung, nicht näher bezeichnet
C859	2,01%	0,81%	2,82%	Non-Hodgkin-Lymphom, Typ nicht näher bezeichnet
C97	0,69%	1,88%	2,57%	Bösartige Neubildungen als Primärtumoren an mehreren Lokalisationen

Die Diagnosen mit den größten Unterschieden der Häufigkeiten waren zur Frage des Off-Label-Use nicht zusätzlich informativ (Tab. 3.3.31.2.6.3), auch wenn einige der gefundenen Primärtumoren als führend erfasst wurden.

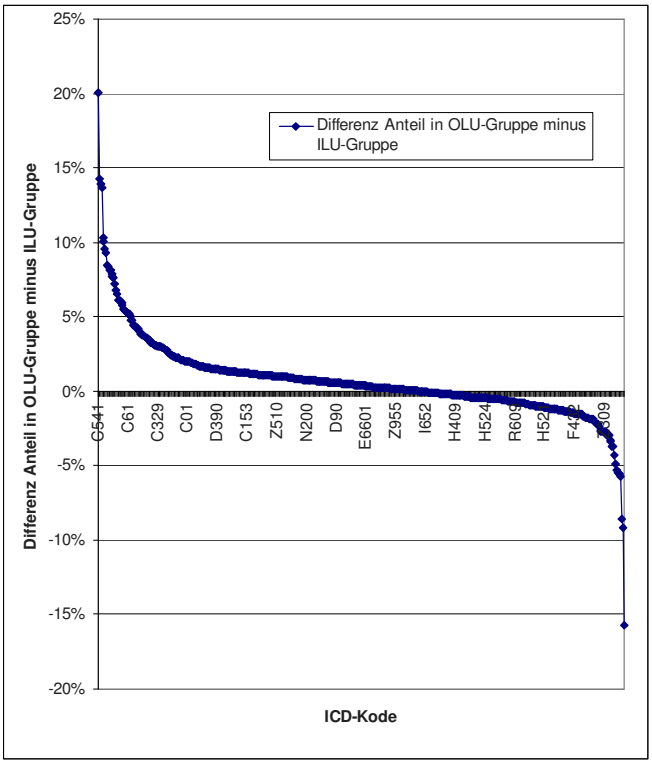


Abbildung 3.3.31.2.6.1: Verordnung von Paclitaxel außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) der Diagnosen

Tabelle 3.3.31.2.6.3: Verordnung von Paclitaxel außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Die 10 Diagnosen mit den größten Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) der Diagnosen (44% der ILU-Gruppe, 162% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	Differenz Anteil in OLU-Gruppe minus ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an ILU total	ErsterWert von Anteil an OLU-Gruppe	ErsterWert von ICD_TITEL_2010/2011
C541	20,01%	2,87%	22,88%	Bösartige Neubildung: Endometrium
C539	14,23%	1,94%	16,17%	Bösartige Neubildung: Cervix uteri, nicht näher bezeichnet
C55	13,96%	2,83%	16,78%	Bösartige Neubildung des Uterus, Teil nicht näher bezeichnet
C549	13,66%	1,97%	15,63%	Bösartige Neubildung: Corpus uteri, nicht näher bezeichnet
C780	10,35%	15,30%	25,64%	Sekundäre bösartige Neubildung der Lunge
C800	10,05%	4,97%	15,02%	Bösartige Neubildung, primäre Lokalisation unbekannt, so bezeichnet
C770	9,58%	3,20%	12,77%	Sekundäre und nicht näher bezeichnete bösartige Neubildung: Lymphknoten des Kopfes, des Gesichtes und des Halses

C772	9,29%	5,67%	14,96%	Sekundäre und nicht näher bezeichnete bösartige Neubildung: Intraabdominale Lymphknoten
N133	8,50%	4,37%	12,87%	Sonstige und nicht näher bezeichnete Hydronephrose
C538	8,34%	0,51%	8,86%	Bösartige Neubildung: Cervix uteri, mehrere Teilbereiche überlappend

3.3.31.3 Bewertung:

Der Off-Label-Use von Paclitaxel belief sich auf etwa 10% und galt wahrscheinlich bösartigen Neubildungen im Bereich von Kopf und Hals (Zunge, Mundboden, Parotis, Tonsille, Pharynx, Larynx), von Ösophagus, Magen, Kolon, Rektum, Pankreas, Haut (hier auch maligne Melanome), Vulva, Uterus, Tuba uterina, Prostata, Hoden, Harnblase, Gehirn, Non-Hodgkin-Lymphomen sowie Malignomen unbekannter Primärlokalisation („Cancer of Unknown Primary", CUP). Für alle diese Tumorarten wird Paclitaxel in der Literatur diskutiert.

Das weibliche Geschlecht hatte einen Anteil von etwa 87%, was mit den zugelassenen Indikationen vereinbar wäre.

Das Mindestalter von 18 Jahren wurde bei 0,1%o bis 2,9%o (Datenschutzregelung) entsprechend 3 bis 90 Patienten unterschritten.

3.3.31.3.1 OLU-Relevanz aus Perspektive seltener Krankheiten

Als seltene Krankheiten, die einen Off-Label-Use von Paclitaxel motiviert haben konnten, wurden bösartige Neubildungen im Bereich von Kopf und Hals (Zunge, Mundboden, Parotis, Tonsille, Pharynx, Larynx), von Ösophagus, Pankreas, Vulva, Cervix uteri, Tuba uterina, Hoden, Harnblase, Gehirn, Non-Hodgkin-Lymphomen sowie Malignomen unbekannter Primärlokalisation („Cancer of Unknown Primary", CUP) identifiziert. Für alle diese Tumorarten wird Paclitaxel in der Literatur diskutiert.

3.3.31.3.2 OLU-Relevanz aus quantitativer Perspektive

Der Off-Label-Use von Paclitaxel belief sich auf etwa 10%.

3.3.32 Panitumumab (L01XC08)

3.3.32.1 Anwendungsgebiete (2007/2015/2016):

Vectibix ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom (mCRC, metastatic colorectal cancer) mit RAS-Wildtyp

- in der Erstlinientherapie in Kombination mit FOLFOX oder FOLFIRI.
- in der Zweitlinientherapie in Kombination mit FOLFIRI bei Patienten, die in der Erstlinientherapie eine Fluoropyrimidin-haltige Chemotherapie erhalten haben (ausgenommen Irinotecan).
- als Monotherapie nach Versagen von Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-haltigen Chemotherapieregimen.

Die optimale Behandlungsdauer ist nicht festgeschrieben („Es wird empfohlen, die Behandlung bis zum Fortschreiten der Grunderkrankung oder bis zum Auftreten nicht mehr tolerierbarer Nebenwirkungen fortzuführen“).

Als Mindestalter wurden 18 Jahre angenommen („Es gibt im Anwendungsgebiet „Behandlung des kolorektalen Karzinoms“ keinen relevanten Nutzen von Vectibix bei Kindern und Jugendlichen.“).

Operationalisierung der Anwendungsgebiete:

- C18.- Bösartige Neubildung des Kolons
- C19 Bösartige Neubildung am Rektosigmoid, Übergang
- C20 Bösartige Neubildung des Rektums

Kritik der Operationalisierung

Die Operationalisierung wurde nur als befriedigend bewertet, weil der Mutationsstatus, die Krankheitsstadien und die Nebenbedingungen nicht gewürdigt werden konnten.

3.3.32.2. Ergebnisse:

3.3.32.2.1 Übersicht: Verordnungen nach Altersgruppen

Mit Panitumumab wurden n=1.991 (OLU+ILU) bzw. n=1.983 (ILU+IOLU) Patienten behandelt (Tab. 3.3.32.2.1.1). Bei 100% der Patienten standen der Auswertung ambulant und ggf. anläßlich eines stationären Aufenthaltes im Beobachtungszeitraum kodierte Diagnosen zur Verfügung. Patienten mit IOLU machten 80% der OLU-Patienten aus. In erster Betrachtung gemäß Operationalisierung betrug ILU 98%, OLU 2% und IOLU 2%.

Tabelle 3.3.32.2.1.1: Verordnung von Panitumumab im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU)

	CNT_D_PSID **_IOLU**	CNT_D_PSID **_ILU**	CNT_D_PSID **_OLU**	Anteil IOLU an OLU	Anteil ambulant
	31	1952	39	79,49%	
total	1983		1991		
total	1,6%	98,0%	2,0%		
ambulant	35	1948	43	81,40%	
	1983		1991		
	1,8%	97,8%	2,2%		100,00%

Die Altersverteilungen der drei Gruppen (ILU, OLU, IOLU) waren vergleichbar mit Gipfeln in der 8. Dekade (Tab. 3.3.32.2.1.2, Abb. 3.3.32.2.2.1), soweit die Datenschutzregelung eine Einschätzung erlaubte.

Tabelle 3.3.32.2.1.2: Verordnung von Panitumumab im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	CNT_D_PSID **_IOLU**	CNT_D_PSID **_ILU**	CNT_D_PSID **_OLU**
< 1			
1 < 14			
14 < 18			
18 < 30		30	
30 < 40		30	30
40 < 50	30	110	30
50 < 60	30	298	30
60 < 70	30	607	30
70 < 80	30	724	30
80 < 90	30	193	30
90 < 100		30	
>= 100			
subtotal min	5	1935	6
subtotal max	150	2022	180
total min	1940		1941
total max	2172		2202
total min	0,3%	99,7%	0,3%
total max	6,9%	91,8%	8,2%

3.3.32.2.2 Übersicht: Verordnungen nach Geschlecht und Altersgruppen

Bei einem Anteil von etwa 38% (Datenschutzregelung) des weiblichen Geschlechtes („1“) war die Quote des OLU bezüglich des Anwendungsgebietes bei beiden Geschlechtern vergleichbar (Tab. 3.3.32.2.2.1, Abb. 3.3.32.2.2.1), soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung erlaubte.

Tabelle 3.3.32.2.2.1: Verordnung von Panitumumab im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht (1=w, 2=m)

AGEGROUP	SEX	CNT_D_PSID_**IOLU**	CNT_D_PSID_**ILU**	CNT_D_PSID_**OLU**	SEX	CNT_D_PSID_**IOLU**	CNT_D_PSID_**ILU**	CNT_D_PSID_**OLU**
< 1	1				2	0	0	0
1 < 14	1				2	0	0	0
14 < 18	1				2	0	0	0
18 < 30	1				2	0	30	0
30 < 40	1		30		2	0	30	30
40 < 50	1	30	47	30	2	30	63	30
50 < 60	1		132	30	2	30	166	30
60 < 70	1	30	188	30	2	30	419	30
70 < 80	1	30	272	30	2	30	452	30
80 < 90	1	30	77	30	2	30	116	30
90 < 100	1		30		2	0	30	0
>= 100	1				2	0	0	0
subtotal min		4	718	5		5	1219	6
subtotal max		120	776	150		150	1306	180
total min		722		723		1224		1225
total max		896		926		1456		1486
total min		0,6%	99,3%	0,7%		0,4%	99,5%	0,5%
total max		13,4%	83,8%	16,2%		10,3%	87,9%	12,1%
total min								1948
total max								2412
total min				37,1%				62,9%
total max				38,4%				61,6%

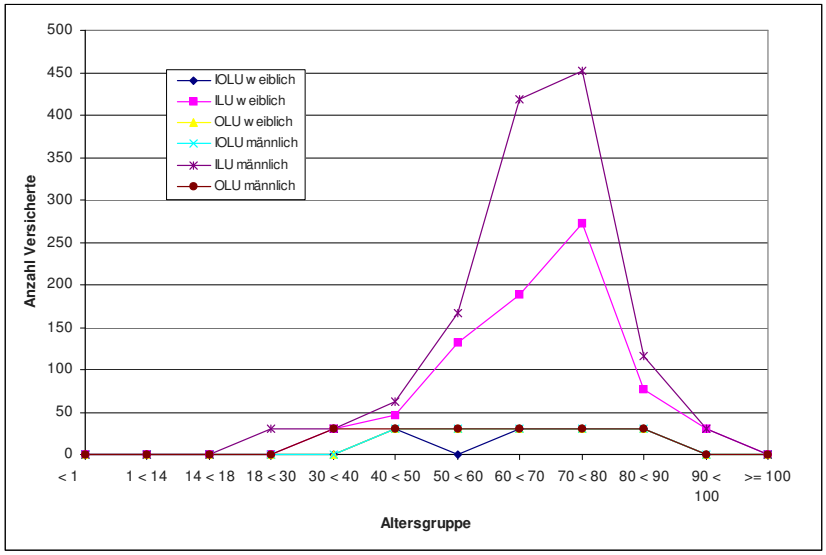


Abbildung 3.3.32.2.2.1: Verordnung von Panitumumab im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht

3.3.32.2.3 Analyse der Diagnosen in der In-Label-Gruppe

In der ILU-Gruppe fanden sich 4.074 Nennungen von 12 Kodes gemäß Operationalisierung, also die Größe der ILU-Gruppe mehr als zweifach übersteigend (Tab. 3.3.32.2.3.1). Ursachen können nur Mehrfachkodierungen sein, also Komorbiditäten und oder infolge zwischen Ärzten und über die Quartale variierender Kodiergewohnheiten wechselnde Kodes, auch unterschiedliche Kodes zum selben Sachverhalt. Dennoch ist sicher, daß jedem Versicherten der ILU-Gruppe mindestens einmal einer dieser In-Label-Kodes zugeordnet wurde. Unspezifische Kodes zum kolorektalen Karzinom führten deutlich.

Tabelle 3.3.32.2.3.1: Verordnung von Panitumumab im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU): Versicherte mit Nennung der Indikationen

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen	Anteil an ILU total
C180	Bösartige Neubildung: Zäkum	140	3,4%	7,17%
C181	Bösartige Neubildung: Appendix vermiformis	30	0,7%	1,54%
C182	Bösartige Neubildung: Colon ascendens	261	6,4%	13,37%
C183	Bösartige Neubildung: Flexura coli dextra [hepatica]	35	0,9%	1,79%
C184	Bösartige Neubildung: Colon transversum	126	3,1%	6,45%
C185	Bösartige Neubildung: Flexura coli sinistra [lienalis]	56	1,4%	2,87%
C186	Bösartige Neubildung: Colon descendens	159	3,9%	8,15%
C187	Bösartige Neubildung: Colon sigmoideum	709	17,4%	36,32%
C188	Bösartige Neubildung: Kolon, mehrere Teilbereiche überlappend	97	2,4%	4,97%
C189	Bösartige Neubildung: Kolon, nicht näher bezeichnet	1188	29,2%	60,86%
C19	Bösartige Neubildung am Rektosigmoid, Übergang	297	7,3%	15,22%
C20	Bösartige Neubildung des Rektums	976	24,0%	50,00%
			4074	
			ILU total	1952

3.3.32.2.4 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen

Als Mindestalter wurden 18 Jahre angenommen. Gemäß Tabellen 3.3.32.2.2.1 und 3.3.32.2.4.1 waren, soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung zulässt, keine Patienten jünger als 18 Jahre.

Tabelle 3.3.32.2.4.1: Verordnung von Panitumumab im Alter von <18 Jahren (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	ILU+OLU
0 < 18 min	0,00000%	0,00000%	0,00000%	0,000%
0 < 18 max	0,00000%	0,00000%	0,00000%	0,000%

3.3.32.2.5 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen nach Geschlecht

Als Mindestalter wurden 18 Jahre angenommen. Gemäß Tab. 3.3.32.2.2.1 und Tab. 3.3.32.2.5.1 wurde das Alter von 18 Jahren bei beiden Geschlechtern nicht unterschritten, soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung erlaubte.

Tabelle 3.3.32.2.5.1: Verordnung von Panitumumab bei Kindern und Jugendlichen als Anteil aller Verordnungen gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU), differenziert nach Geschlecht (max/min gemäß Datenschutzregelung; 1=w, 2=m).

AGEGROUP	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**
0 < 18 min	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%
0 < 18 max	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%

3.3.32.2.6 Analyse der Diagnosen in der Off-Label-Gruppe

In der OLU-Gruppe waren infolge der Datenschutzregelung keine quantifizierten Diagnosen zu sichten, weshalb auf die nicht-quantifizierten Daten zurückgegriffen werden musste (Tab. 3.3.32.2.6.1). Ob die bösartigen Neubildungen im Kopf- und Halsbereich, des Ösophagus, des Dünndarms und des Pankreas tatsächlich den Off-Label-Use motiviert hatten oder aber Komorbiditäten bei ansonsten unvollständiger Kodierung darstellten, war nicht entscheidbar; immerhin wird in der Literatur der Einsatz von Panitumumab bei diesen Neubildungen diskutiert.

Tabelle 3.3.32.2.6.1: Verordnung von Panitumumab außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): die nicht quantifizierten Diagnosen aus ICD-Kapitel C

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011
C01	Bösartige Neubildung des Zungengrundes
C049	Bösartige Neubildung: Mundboden, nicht näher bezeichnet
C068	Bösartige Neubildung: Sonstige und nicht näher bezeichnete Teile des Mundes, mehrere Teilbereiche überlappend
C080	Bösartige Neubildung: Glandula submandibularis
C088	Bösartige Neubildung: Große Speicheldrüsen, mehrere Teilbereiche überlappend
C089	Bösartige Neubildung: Große Speicheldrüse, nicht näher bezeichnet
C098	Bösartige Neubildung: Tonsille, mehrere Teilbereiche überlappend
C099	Bösartige Neubildung: Tonsille, nicht näher bezeichnet
C102	Bösartige Neubildung: Seitenwand des Oropharynx
C148	Bösartige Neubildung: Lippe, Mundhöhle und Pharynx, mehrere Teilbereiche überlappend
C154	Bösartige Neubildung: Ösophagus, mittleres Drittel
C171	Bösartige Neubildung: Jejunum
C252	Bösartige Neubildung: Pankreasschwanz
C411	Bösartige Neubildung des Knochens und des Gelenkknorpels: Unterkieferknochen
C52	Bösartige Neubildung der Vagina
C601	Bösartige Neubildung: Glans penis
C608	Bösartige Neubildung: Penis, mehrere Teilbereiche überlappend
C609	Bösartige Neubildung: Penis, nicht näher bezeichnet
C770	Sekundäre und nicht näher bezeichnete bösartige Neubildung: Lymphknoten des Kopfes, des Gesichtes und des Halses

C779	Sekundäre und nicht näher bezeichnete bösartige Neubildung: Lymphknoten, nicht näher bezeichnet
C780	Sekundäre bösartige Neubildung der Lunge
C786	Sekundäre bösartige Neubildung des Retroperitoneums und des Peritoneums
C787	Sekundäre bösartige Neubildung der Leber und der intrahepatischen Gallengänge
C800	Bösartige Neubildung, primäre Lokalisation unbekannt, so bezeichnet
C809	Bösartige Neubildung, nicht näher bezeichnet
C830	Non-Hodgkin-Lymphom: Kleinzellig (diffus)
C833	Non-Hodgkin-Lymphom: Großzellig (diffus)
C900	Plasmozytom [Multiples Myelom]
C9000	Plasmozytom [Multiples Myelom]: Ohne Angabe einer kompletten Remission

Ein Vergleich der Häufigkeiten (Anteil an der Gruppe) der Nennungen aller ICD-Kodes der OLU-Gruppe mit den Häufigkeiten derselben Kodes der ILU-Gruppe konnte infolge der Datenschutzregelung nicht erfolgen.

3.3.32.3 Bewertung:

Der Off-Label-Use von Panitumumab belief sich auf 2%. Der Off-Label-Use konnte bösartigen Neubildungen im Kopf- und Halsbereich, des Ösophagus, des Dünndarms und des Pankreas gegolten haben, für die in der Literatur der Einsatz von Panitumumab diskutiert wird.

Das weibliche Geschlecht hatte einen Anteil von etwa 38% (Datenschutzregelung), was mit der Geschlechtswendigkeit des kolorektalen Karzinoms vereinbar ist.

Das Mindestalter von 18 Jahren wurde nicht unterschritten, soweit die Datenschutzregelung eine Aussage erlaubte.

3.3.32.3.1 OLU-Relevanz aus Perspektive seltener Krankheiten

Als seltene Krankheiten, die einen Off-Label-Use von Panitumumab motiviert haben konnten, wurden mutmaßlich bösartige Neubildungen im Kopf- und Halsbereich, des Ösophagus, des Dünndarms und des Pankreas identifiziert; für die Panitumumab in der Literatur diskutiert wird.

3.3.32.3.2 OLU-Relevanz aus quantitativer Perspektive

Der Off-Label-Use von Panitumumab belief sich auf 2%.

3.3.33 Pemetrexed (L01BA04)

3.3.33.1 Anwendungsgebiete (2004/2009/2017):

- Malignes Pleuramesotheliom
- ALIMTA in Kombination mit Cisplatin ist angezeigt zur Behandlung von chemonaiven Patienten mit inoperablem malignen Pleuramesotheliom.
- Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom
- ALIMTA ist in Kombination mit Cisplatin angezeigt zur first-line Therapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nichtkleinzelligen Lungenkarzinom außer bei überwiegender plattenepithelialer Histologie.
- ALIMTA in Monotherapie ist angezeigt für die Erhaltungstherapie bei lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nichtkleinzelligen Lungenkarzinom außer bei überwiegender plattenepithelialer Histologie bei Patienten, deren Erkrankung nach einer platinbasierten Chemotherapie nicht unmittelbar fortgeschritten ist.
- ALIMTA in Monotherapie ist angezeigt zur Behandlung in Zweitlinientherapie von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nichtkleinzelligen Lungenkarzinom außer bei überwiegender plattenepithelialer Histologie.

Die optimale Behandlungsdauer ist nicht festgeschrieben.

Als Mindestalter wurden 18 Jahre angenommen („Es gibt keinen relevanten Einsatz von ALIMTA in der Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit malignem Pleuramesotheliom und nichtkleinzelligem Lungenkarzinom.“).

Operationalisierung der Anwendungsgebiete:

- C34.- Bösartige Neubildung der Bronchien und der Lunge
- C45.0 Mesotheliom der Pleura

Kritik der Operationalisierung

Die Operationalisierung wurde nur als befriedigend bewertet, weil die Nebenbedingungen nicht gewürdigt werden konnten.

3.3.33.2. Ergebnisse:

3.3.33.2.1 Übersicht: Verordnungen nach Altersgruppen

Mit Pemetrexed wurden n=6.423 (OLU+ILU) bzw. n=6.388 (ILU+IOLU) Patienten behandelt (Tab. 3.3.33.2.1.1). Bei 99,91% der Patienten standen der Auswertung ambulant und ggf. anläßlich eines stationären Aufenthaltes im Beobachtungszeitraum kodierte Diagnosen zur Verfügung. Patienten mit IOLU machten 80% der OLU-Patienten aus. In erster Betrachtung gemäß Operationalisierung betrug ILU 97%, OLU 3% und IOLU 2%.

Tabelle 3.3.33.2.1.1: Verordnung von Pemetrexed im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU)

	CNT_D_PSID **_IOLU**	CNT_D_PSID **_ILU**	CNT_D_PSID **_OLU**	Anteil IOLU an OLU	Anteil ambulant
	139	6249	174	79,89%	
total	6388		6423		
total	2,2%	97,3%	2,7%		
ambulant	161	6216	201	80,10%	
	6377		6417		
	2,5%	96,9%	3,1%		99,91%

Die Altersverteilungen der drei Gruppen (ILU, OLU, IOLU) waren vergleichbar mit Gipfeln in der 7. Dekade (Tab. 3.3.33.2.1.2, Abb. 3.3.33.2.2.1), soweit die Datenschutzregelung eine Einschätzung erlaubte.

Tabelle 3.3.33.2.1.2: Verordnung von Pemetrexed im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	CNT_D_PSID **_IOLU**	CNT_D_PSID **_ILU**	CNT_D_PSID **_OLU**
< 1			
1 < 14			
14 < 18			
18 < 30	30	30	30
30 < 40	30	47	30
40 < 50	30	450	30
50 < 60	30	1398	33
60 < 70	45	2105	60
70 < 80	41	1940	48
80 < 90	30	297	30
90 < 100	30	30	30
>= 100			
subtotal min	92	6239	146
subtotal max	266	6297	291
total min	6331		6385
total max	6563		6588
total min	1,5%	97,7%	2,3%
total max	4,1%	95,6%	4,4%

3.3.33.2.2 Übersicht: Verordnungen nach Geschlecht und Altersgruppen

Bei einem Anteil von etwa 41% (Datenschutzregelung) des weiblichen Geschlechtes („1“) war die Quote des OLU bezüglich des Anwendungsgebietes bei beiden Geschlechtern vergleichbar (Tab. 3.3.33.2.2.1, Abb. 3.3.33.2.2.1), soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung erlaubte.

Tabelle 3.3.33.2.2.1: Verordnung von Pemetrexed im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht (1=w, 2=m)

AGEGROUP	SEX	CNT_D_PSID_**IOLU**	CNT_D_PSID_**ILU**	CNT_D_PSID_**OLU**	SEX	CNT_D_PSID_**IOLU**	CNT_D_PSID_**ILU**	CNT_D_PSID_**OLU**
< 1	1				2	0	0	0
1 < 14	1				2	0	0	0
14 < 18	1				2	0	0	0
18 < 30	1		30		2	30	30	30
30 < 40	1		31		2	30	30	30
40 < 50	1	30	246	30	2	30	204	30
50 < 60	1	30	664	30	2	30	734	30
60 < 70	1	30	810	31	2	30	1295	30
70 < 80	1	30	658	30	2	30	1282	30
80 < 90	1	30	99	30	2	30	198	30
90 < 100	1	30	30	30	2	0	30	0
>= 100	1				2	0	0	0
subtotal min		6	2510	36		7	3716	7
subtotal max		180	2568	181		210	3803	210
total min		2516		2546		3723		3723
total max		2748		2749		4013		4013
total min		0,2%	98,6%	1,4%		0,2%	99,8%	0,2%
total max		6,6%	93,4%	6,6%		5,2%	94,8%	5,2%
total min								6269
total max								6762
total min				40,6%				59,4%
total max				40,7%				59,3%

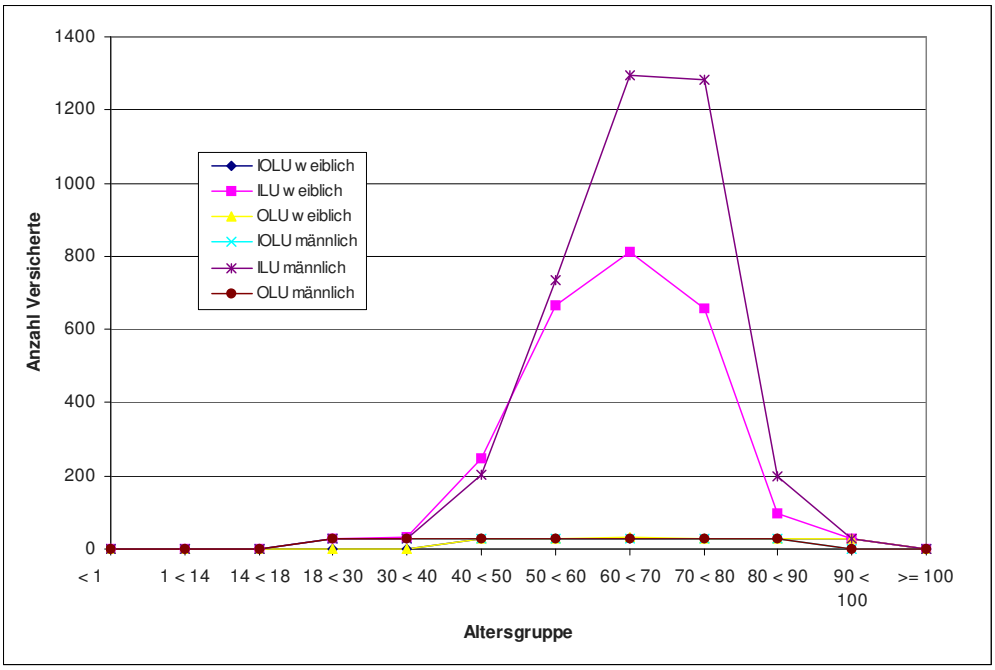


Abbildung 3.3.33.2.2.1: Verordnung von Pemetrexed im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht

3.3.33.2.3 Analyse der Diagnosen in der In-Label-Gruppe

In der ILU-Gruppe fanden sich 14.028 Nennungen von 7 Kodes gemäß Operationalisierung, also die Größe der ILU-Gruppe mehr als zweifach übersteigend (Tab. 3.3.33.2.3.1). Ursachen können nur Mehrfachkodierungen sein, also Komorbiditäten und oder infolge zwischen Ärzten und über die Quartale variierender Kodiergewohnheiten wechselnde Kodes, auch unterschiedliche Kodes zum selben Sachverhalt. Dennoch ist sicher, daß jedem Versicherten der ILU-Gruppe mindestens einmal einer dieser In-Label-Kodes zugeordnet wurde. Unspezifische Kodes zum Broncialkarzinom führten.

Tabelle 3.3.33.2.3.1: Verordnung von Pemetrexed im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU): Versicherte mit Nennung der Indikationen

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen	Anteil an ILU total
C340	Bösartige Neubildung: Hauptbronchus	1228	8,8%	19,65%
C341	Bösartige Neubildung: Oberlappen (-Bronchus)	2857	20,4%	45,72%
C342	Bösartige Neubildung: Mittellappen (-Bronchus)	428	3,1%	6,85%
C343	Bösartige Neubildung: Unterlappen (-Bronchus)	1549	11,0%	24,79%
C348	Bösartige Neubildung: Bronchus und Lunge, mehrere Teilbereiche überlappend	1704	12,1%	27,27%
C349	Bösartige Neubildung: Bronchus oder Lunge, nicht näher bezeichnet	5422	38,7%	86,77%

C450	Mesotheliom der Pleura	840	6,0%	13,44%
			14028	
			ILU total	6249

3.3.33.2.4 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen

Als Mindestalter wurden 18 Jahre angenommen. Gemäß Tabellen 3.3.33.2.2.1 und 3.3.33.2.4.1 waren, soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung zulässt, keine Patienten jünger als 18 Jahre.

Tabelle 3.3.33.2.4.1: Verordnung von Pemetrexed im Alter von <18 Jahren (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	ILU+OLU
0 < 18 min	0,00000%	0,00000%	0,00000%	0,000%
0 < 18 max	0,00000%	0,00000%	0,00000%	0,000%

3.3.33.2.5 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen nach Geschlecht

Als Mindestalter wurden 18 Jahre angenommen. Gemäß Tab. 3.3.33.2.2.1 und Tab. 3.3.33.2.5.1 wurde das Alter von 18 Jahren bei beiden Geschlechtern nicht unterschritten, soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung erlaubte.

Tabelle 3.3.33.2.5.1: Verordnung von Pemetrexed bei Kindern und Jugendlichen als Anteil aller Verordnungen gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU), differenziert nach Geschlecht (max/min gemäß Datenschutzregelung; 1=w, 2=m).

AGEGROUP	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**
0 < 18 min	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%
0 < 18 max	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%

3.3.33.2.6 Analyse der Diagnosen in der Off-Label-Gruppe

In der OLU-Gruppe waren 5 Diagnosen mit 270 Nennung zu sichten (Tab. 3.3.33.2.6.1). Mindesten 53% erklärten sich durch Mesotheliome anderer als der zugelassenen Lokalisation, die in der ILU-Gruppe nicht genannt wurden.

Tabelle 3.3.33.2.6.1: Verordnung von Pemetrexed außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): die nicht quantifizierten Diagnosen aus ICD-Kapitel C

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
C451	Mesotheliom des Peritoneums	92	34,1%	52,9%
C459	Mesotheliom, nicht näher bezeichnet	30	11,1%	17,2%
I1000	Benigne essentielle Hypertonie: Ohne Angabe einer hypertensiven Krise	37	13,7%	21,3%

I1090	Essentielle Hypertonie, nicht näher bezeichnet: Ohne Angabe einer hypertensiven Krise	75	27,8%	43,1%
R18	Aszites	36	13,3%	20,7%
Gesamt Ergebnis		270	270	174

Ein Vergleich der Häufigkeiten (Anteil an der Gruppe) der Nennungen aller ICD-Kodes der OLU-Gruppe mit den Häufigkeiten derselben Kodes der ILU-Gruppe konnte infolge der Datenschutzregelung nicht sinnvoll erfolgen.

3.3.33.3 Bewertung:

Der Off-Label-Use von Pemetrexed belief sich auf 2,7%. Der Off-Label-Use konnte Mesotheliomen anderer als der zugelassenen Lokalisation gegolten haben, für die in der Literatur der Einsatz von Pemetrexed diskutiert wird. Unter den unquantifizierten Diagnosen fanden sich neben des Mesotheliomen Malignome des Kolons, Ovars, der Brustdrüse, Schilddrüse und der Harnblase.

Das weibliche Geschlecht hatte einen Anteil von etwa 41% (Datenschutzregelung), was mit der Geschlechtswendigkeit des Pleuramesothelioms bedingt vereinbar wäre.

Das Mindestalter von 18 Jahren wurde nicht unterschritten, soweit die Datenschutzregelung eine Aussage erlaubte.

3.3.33.3.1 OLU-Relevanz aus Perspektive seltener Krankheiten

Als seltene Krankheiten, die einen Off-Label-Use von Pemetrexed motiviert haben konnten, wurden Mesotheliome des Peritoneums identifiziert; für die Pemetrexed in der Literatur diskutiert wird.

3.3.33.3.2 OLU-Relevanz aus quantitativer Perspektive

Der Off-Label-Use von Pemetrexed belief sich auf 2,7%.

3.3.34 Rituximab (L01XC02)

3.3.34.1 Anwendungsgebiete (1998/2008/2016):

MabThera wird bei Erwachsenen für die folgenden Anwendungsgebiete angewendet:

Non-Hodgkin-Lymphom (NHL)

- MabThera ist in Kombination mit einer Chemotherapie für die Erstbehandlung von Patienten mit follikulärem Lymphom im Stadium III – IV angezeigt.
- Eine MabThera Erhaltungstherapie ist angezeigt zur Behandlung von Patienten mit follikulärem Lymphom, die auf eine Induktionstherapie angesprochen haben.
- MabThera ist als Monotherapie für die Behandlung von Patienten mit follikulärem Lymphom im Stadium III – IV angezeigt, die gegen eine Chemotherapie resistent sind oder nach einer solchen einen zweiten oder neuerlichen Rückfall haben.
- MabThera ist für die Behandlung von Patienten mit CD20-positivem, diffusem großzelligen B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom in Kombination mit einer CHOP(Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednisolon)-Chemotherapie angezeigt.

Chronische lymphatische Leukämie (CLL)

- MabThera ist in Kombination mit einer Chemotherapie für die Behandlung von nichtvorbehandelten Patienten und von Patienten mit rezidivierender/refraktärer chronischer lymphatischer Leukämie angezeigt. Für Patienten, die bereits mit monoklonalen Antikörpern einschließlich MabThera behandelt wurden oder für Patienten, die refraktär auf eine vorherige Behandlung mit MabThera in Kombination mit Chemotherapie sind, liegen nur begrenzte Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit vor.

Rheumatoide Arthritis

- MabThera in Kombination mit Methotrexat ist für die Behandlung erwachsener Patienten mit schwerer, aktiver rheumatoider Arthritis angezeigt, die ungenügend auf andere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARDs) einschließlich einer oder mehrerer Therapien mit Tumornekrosefaktor(TNF)-Hemmern angesprochen oder diese nicht vertragen haben.
- Es konnte gezeigt werden, dass MabThera in Kombination mit Methotrexat das Fortschreiten der radiologisch nachweisbaren Gelenkschädigung vermindert und die körperliche Funktionsfähigkeit verbessert.

Granulomatose mit Polyangiitis und mikroskopische Polyangiitis

- MabThera in Kombination mit Glucocorticoiden wird angewendet zur Induktion einer Remission bei erwachsenen Patienten mit schwerer, aktiver Granulomatose mit Polyangiitis (Wegenersche Granulomatose) (GPA) und mikroskopischer Polyangiitis (MPA).

Die optimale Behandlungsdauer ist nicht festgeschrieben.

Als Mindestalter wurden 18 Jahre angenommen („Die Sicherheit und Wirksamkeit von MabThera bei Kindern unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.“)

Operationalisierung der Anwendungsgebiete:

- C82.2 Follikuläres Lymphom Grad III, nicht näher bezeichnet
- C82.3 Follikuläres Lymphom Grad IIIa
- C82.4 Follikuläres Lymphom Grad IIIb
- C82.7 Sonstige Typen des follikulären Lymphoms
- C83.3 Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom
- C91.1- Chronische lymphatische Leukämie vom B-Zell-Typ [CLL]
- M05.- Seropositive chronische Polyarthritis
- M06.- Sonstige chronische Polyarthritis

Kritik der Operationalisierung

Die Operationalisierung wurde nur als befriedigend bewertet, weil die Krankheitsstadien und Nebenbedingungen nicht gewürdigt werden konnten. Die Kodes M31.3 (Wegener-Granulomatose) und M31.7 (Mikroskopische Polyangiitis) konnten in die Operationalisierung des in-label-use nicht einbezogen werden, weil die Zulassung erst im April 2013 erfolgte.

3.3.34.2. Ergebnisse:

3.3.34.2.1 Übersicht: Verordnungen nach Altersgruppen

Mit Rituximab wurden n=33.145 (OLU+ILU) bzw. n=30.104 (ILU+IOLU) Patienten behandelt (Tab. 3.3.34.2.1.1). Bei 99,97% der Patienten standen der Auswertung ambulant und ggf. anläßlich eines stationären Aufenthaltes im Beobachtungszeitraum kodierte Diagnosen, bei dem Rest ausschließlich anläßlich eines stationären Aufenthaltes kodierte Diagnosen zur Verfügung. Patienten mit IOLU machten 75% der OLU-Patienten aus. In erster Betrachtung gemäß Operationalisierung betrug ILU 64%, OLU 36% und IOLU 30%.

Tabelle 3.3.34.2.1.1: Verordnung von Rituximab im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU)

	CNT_D_PSID **_IOLU**	CNT_D_PSID **_ILU**	CNT_D_PSID **_OLU**	Anteil IOLU an OLU	Anteil ambulant
	8909	21195	11950	74,55%	
total	30104		33145		
total	29,6%	63,9%	36,1%		
ambulant	11333	18330	14805	76,55%	
	29663		33135		
	38,2%	55,3%	44,7%		99,97%

Die Altersverteilungen der drei Gruppen (ILU, OLU, IOLU) waren vergleichbar mit Gipfeln in der 8. Dekade (Tab. 3.3.34.2.1.2, Abb. 3.3.34.2.2.1), soweit die Datenschutzregelung eine Einschätzung erlaubte.

Tabelle 3.3.34.2.1.2: Verordnung von Rituximab im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	CNT_D_PSID **_IOLU**	CNT_D_PSID **_ILU**	CNT_D_PSID **_OLU**
< 1			
1 < 14	30		30
14 < 18	30	30	30
18 < 30	265	248	322
30 < 40	333	541	418
40 < 50	840	1807	1115
50 < 60	1448	3835	1929
60 < 70	2173	5518	2974
70 < 80	2857	7153	3840
80 < 90	921	2009	1257
90 < 100	45	81	64
>= 100			
subtotal min	8884	21193	11921
subtotal max	8942	21222	11979
total min	30077		33114
total max	30164		33201
total min	29,5%	64,0%	36,0%
total max	29,6%	63,9%	36,1%

3.3.34.2.2 Übersicht: Verordnungen nach Geschlecht und Altersgruppen

Bei einem Anteil von etwa 51% (Datenschutzregelung) des weiblichen Geschlechtes („1“) war die Quote des OLU bezüglich des Anwendungsgebietes beim männlichen Geschlecht um relativ etwa 11% höher (Tab. 3.3.34.2.2.1, Abb. 3.3.34.2.2.1), soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung erlaubte.

Tabelle 3.3.34.2.2.1: Verordnung von Rituximab im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht (1=w, 2=m)

AGEGROUP	SEX	CNT_D_PSID **_IOLU**	CNT_D_PSID **_ILU**	CNT_D_PSID **_OLU**	SEX	CNT_D_PSID **_IOLU**	CNT_D_PSID **_ILU**	CNT_D_PSID **_OLU**
< 1	1				2	0	0	0
1 < 14	1	30		30	2	30	0	30
14 < 18	1	30	30	30	2	30	30	30
18 < 30	1	139	147	165	2	126	101	157
30 < 40	1	161	330	200	2	172	211	218
40 < 50	1	398	982	530	2	442	825	585
50 < 60	1	694	2105	921	2	754	1730	1008
60 < 70	1	1041	2828	1414	2	1132	2690	1560
70 < 80	1	1303	3533	1796	2	1554	3620	2044
80 < 90	1	462	1114	662	2	459	895	595
90 < 100	1	33	50	46	2	30	31	30
>= 100	1				2	0	0	0
subtotal min		4233	11090	5736		4642	10104	6170

subtotal max		4291	11119	5794		4729	10133	6257
total min		15323		16826		14746		16274
total max		15410		16913		14862		16390
total min		27,6%	65,9%	34,1%		31,5%	62,1%	37,9%
total max		27,8%	65,7%	34,3%		31,8%	61,8%	38,2%
total min								33100
total max								33303
total min				50,8%				49,2%
total max				50,8%				49,2%

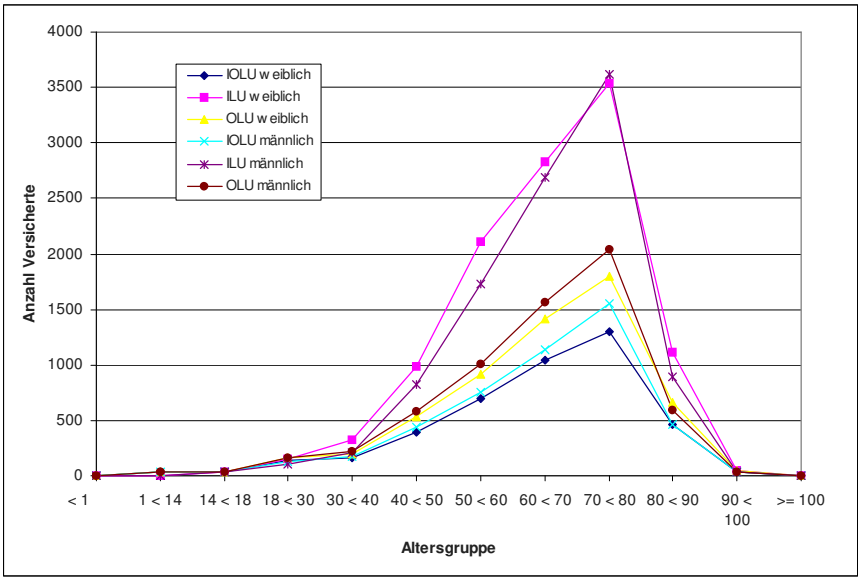


Abbildung 3.3.34.2.2.1: Verordnung von Rituximab im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht

3.3.34.2.3 Analyse der Diagnosen in der In-Label-Gruppe

In der ILU-Gruppe fanden sich 38.386 Nennungen von 131 Kodes gemäß Operationalisierung, also die Größe der ILU-Gruppe fast zweifach übersteigend (Tab. 3.3.34.2.3.1). Ursachen können nur Mehrfachkodierungen sein, also Komorbiditäten und oder infolge zwischen Ärzten und über die Quartale variierender Kodiergewohnheiten wechselnde Kodes, auch unterschiedliche Kodes zum selben Sachverhalt. Dennoch ist sicher, daß jedem Versicherten der ILU-Gruppe mindestens einmal einer dieser In-Label-Kodes zugeordnet wurde. Mit jeweils etwa einem Drittel der ILU-Gruppe waren Kodes zur Chronisch lymphatischen Leukämie, Großzelligem (diffusen) Non-Hodgkin-Lymphom und zur Chronischen Polyarthritis vertreten.

Tabelle 3.3.34.2.3.1: Verordnung von Rituximab im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU): Versicherte mit Nennung der Indikationen

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen	Anteil an ILU total
C822	Non-Hodgkin-Lymphom: Großzellig, follikulär	1319	3,4%	6,22%
C823	Follikuläres Lymphom Grad IIIa	310	0,8%	1,46%

C824	Follikuläres Lymphom Grad IIIb	148	0,4%	0,70%
C827	Sonstige Typen des follikulären Non-Hodgkin-Lymphoms	1299	3,4%	6,13%
C833	Non-Hodgkin-Lymphom: Großzellig (diffus)	6636	17,3%	31,31%
C911	Chronische lymphatische Leukämie	1945	5,1%	9,18%
C9110	Chronische lymphatische Leukämie: Ohne Angabe einer kompletten Remission	7010	18,3%	33,07%
C9111	Chronische lymphatische Leukämie: In kompletter Remission	469	1,2%	2,21%
M050	Felty-Syndrom	30	0,1%	0,14%
M0500	Felty-Syndrom: Mehrere Lokalisationen	36	0,1%	0,17%
M0501	Felty-Syndrom: Schulterregion [Klavikula, Skapula, Akromioklavikular-, Schulter-, Sternoklavikulargelenk]	30	0,1%	0,14%
M0503	Felty-Syndrom: Unterarm [Radius, Ulna, Handgelenk]	30	0,1%	0,14%
M0504	Felty-Syndrom: Hand [Finger, Handwurzel, Mittelhand, Gelenke zwischen diesen Knochen]	30	0,1%	0,14%
M0506	Felty-Syndrom: Unterschenkel [Fibula, Tibia, Kniegelenk]	30	0,1%	0,14%
M0507	Felty-Syndrom: Knöchel und Fuß [Fußwurzel, Mittelfuß, Zehen, Sprunggelenk, sonstige Gelenke des Fußes]	30	0,1%	0,14%
M0508	Felty-Syndrom: Sonstige [Hals, Kopf, Rippen, Rumpf, Schädel, Wirbelsäule]	30	0,1%	0,14%
M0509	Felty-Syndrom: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen	30	0,1%	0,14%
M051	Lungenmanifestation der seropositiven chronischen Polyarthritis	30	0,1%	0,14%
M0510	Lungenmanifestation der seropositiven chronischen Polyarthritis: Mehrere Lokalisationen	86	0,2%	0,41%
M0511	Lungenmanifestation der seropositiven chronischen Polyarthritis: Schulterregion [Klavikula, Skapula, Akromioklavikular-, Schulter-, Sternoklavikulargelenk]	30	0,1%	0,14%
M0514	Lungenmanifestation der seropositiven chronischen Polyarthritis: Hand [Finger, Handwurzel, Mittelhand, Gelenke zwischen diesen Knochen]	30	0,1%	0,14%
M0518	Lungenmanifestation der seropositiven chronischen Polyarthritis: Sonstige [Hals, Kopf, Rippen, Rumpf, Schädel, Wirbelsäule]	30	0,1%	0,14%
M0519	Lungenmanifestation der seropositiven chronischen Polyarthritis: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen	30	0,1%	0,14%
M052	Vaskulitis bei seropositiver chronischer Polyarthritis	30	0,1%	0,14%
M0520	Vaskulitis bei seropositiver chronischer Polyarthritis: Mehrere Lokalisationen	77	0,2%	0,36%

M0522	Vaskulitis bei seropositiver chronischer Polyarthritis: Oberarm [Humerus, Ellenbogengelenk]	30	0,1%	0,14%
M0523	Vaskulitis bei seropositiver chronischer Polyarthritis: Unterarm [Radius, Ulna, Handgelenk]	30	0,1%	0,14%
M0524	Vaskulitis bei seropositiver chronischer Polyarthritis: Hand [Finger, Handwurzel, Mittelhand, Gelenke zwischen diesen Knochen]	30	0,1%	0,14%
M0525	Vaskulitis bei seropositiver chronischer Polyarthritis: Beckenregion und Oberschenkel [Becken, Femur, Gesäß, Hüfte, Hüftgelenk, Iliosakralgelenk]	30	0,1%	0,14%
M0526	Vaskulitis bei seropositiver chronischer Polyarthritis: Unterschenkel [Fibula, Tibia, Kniegelenk]	30	0,1%	0,14%
M0527	Vaskulitis bei seropositiver chronischer Polyarthritis: Knöchel und Fuß [Fußwurzel, Mittelfuß, Zehen, Sprunggelenk, sonstige Gelenke des Fußes]	30	0,1%	0,14%
M0528	Vaskulitis bei seropositiver chronischer Polyarthritis: Sonstige [Hals, Kopf, Rippen, Rumpf, Schädel, Wirbelsäule]	30	0,1%	0,14%
M0529	Vaskulitis bei seropositiver chronischer Polyarthritis: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen	39	0,1%	0,18%
M053	Seropositive chronische Polyarthritis mit Beteiligung sonstiger Organe und Organsysteme	41	0,1%	0,19%
M0530	Seropositive chronische Polyarthritis mit Beteiligung sonstiger Organe und Organsysteme: Mehrere Lokalisationen	240	0,6%	1,13%
M0531	Seropositive chronische Polyarthritis mit Beteiligung sonstiger Organe und Organsysteme: Schulterregion [Klavikula, Skapula, Akromioklavikular-, Schulter-, Sternoklavikulargelenk]	30	0,1%	0,14%
M0532	Seropositive chronische Polyarthritis mit Beteiligung sonstiger Organe und Organsysteme: Oberarm [Humerus, Ellenbogengelenk]	30	0,1%	0,14%
M0533	Seropositive chronische Polyarthritis mit Beteiligung sonstiger Organe und Organsysteme: Unterarm [Radius, Ulna, Handgelenk]	30	0,1%	0,14%
M0534	Seropositive chronische Polyarthritis mit Beteiligung sonstiger Organe und Organsysteme: Hand [Finger, Handwurzel, Mittelhand, Gelenke zwischen diesen Knochen]	30	0,1%	0,14%

M0535	Seropositive chronische Polyarthritis mit Beteiligung sonstiger Organe und Organsysteme: Beckenregion und Oberschenkel [Becken, Femur, Gesäß, Hüfte, Hüftgelenk, Iliosakralgelenk]	30	0,1%	0,14%
M0536	Seropositive chronische Polyarthritis mit Beteiligung sonstiger Organe und Organsysteme: Unterschenkel [Fibula, Tibia, Kniegelenk]	30	0,1%	0,14%
M0537	Seropositive chronische Polyarthritis mit Beteiligung sonstiger Organe und Organsysteme: Knöchel und Fuß [Fußwurzel, Mittelfuß, Zehen, Sprunggelenk, sonstige Gelenke des Fußes]	30	0,1%	0,14%
M0538	Seropositive chronische Polyarthritis mit Beteiligung sonstiger Organe und Organsysteme: Sonstige [Hals, Kopf, Rippen, Rumpf, Schädel, Wirbelsäule]	61	0,2%	0,29%
M0539	Seropositive chronische Polyarthritis mit Beteiligung sonstiger Organe und Organsysteme: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen	62	0,2%	0,29%
M058	Sonstige seropositive chronische Polyarthritis	209	0,5%	0,99%
M0580	Sonstige seropositive chronische Polyarthritis: Mehrere Lokalisationen	2418	6,3%	11,41%
M0581	Sonstige seropositive chronische Polyarthritis: Schulterregion [Klavikula, Skapula, Akromioklavikular-, Schulter-, Sternoklavikulargelenk]	30	0,1%	0,14%
M0582	Sonstige seropositive chronische Polyarthritis: Oberarm [Humerus, Ellenbogengelenk]	30	0,1%	0,14%
M0583	Sonstige seropositive chronische Polyarthritis: Unterarm [Radius, Ulna, Handgelenk]	33	0,1%	0,16%
M0584	Sonstige seropositive chronische Polyarthritis: Hand [Finger, Handwurzel, Mittelhand, Gelenke zwischen diesen Knochen]	77	0,2%	0,36%
M0585	Sonstige seropositive chronische Polyarthritis: Beckenregion und Oberschenkel [Becken, Femur, Gesäß, Hüfte, Hüftgelenk, Iliosakralgelenk]	30	0,1%	0,14%
M0586	Sonstige seropositive chronische Polyarthritis: Unterschenkel [Fibula, Tibia, Kniegelenk]	40	0,1%	0,19%
M0587	Sonstige seropositive chronische Polyarthritis: Knöchel und Fuß [Fußwurzel, Mittelfuß, Zehen, Sprunggelenk, sonstige Gelenke des Fußes]	92	0,2%	0,43%
M0588	Sonstige seropositive chronische Polyarthritis: Sonstige [Hals, Kopf, Rippen, Rumpf, Schädel, Wirbelsäule]	30	0,1%	0,14%
M0589	Sonstige seropositive chronische Polyarthritis: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen	252	0,7%	1,19%

M059	Seropositive chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet	283	0,7%	1,34%
M0590	Seropositive chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Mehrere Lokalisationen	1635	4,3%	7,71%
M0591	Seropositive chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Schulterregion [Klavikula, Skapula, Akromioklavikular-, Schulter-, Sternoklavikulargelenk]	30	0,1%	0,14%
M0592	Seropositive chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Oberarm [Humerus, Ellenbogengelenk]	30	0,1%	0,14%
M0593	Seropositive chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Unterarm [Radius, Ulna, Handgelenk]	30	0,1%	0,14%
M0594	Seropositive chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Hand [Finger, Handwurzel, Mittelhand, Gelenke zwischen diesen Knochen]	61	0,2%	0,29%
M0595	Seropositive chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Beckenregion und Oberschenkel [Becken, Femur, Gesäß, Hüfte, Hüftgelenk, Iliosakralgelenk]	30	0,1%	0,14%
M0596	Seropositive chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Unterschenkel [Fibula, Tibia, Kniegelenk]	30	0,1%	0,14%
M0597	Seropositive chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Knöchel und Fuß [Fußwurzel, Mittelfuß, Zehen, Sprunggelenk, sonstige Gelenke des Fußes]	30	0,1%	0,14%
M0598	Seropositive chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Sonstige [Hals, Kopf, Rippen, Rumpf, Schädel, Wirbelsäule]	30	0,1%	0,14%
M0599	Seropositive chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen	673	1,8%	3,18%
M060	Seronegative chronische Polyarthritis	113	0,3%	0,53%
M0600	Seronegative chronische Polyarthritis: Mehrere Lokalisationen	806	2,1%	3,80%
M0601	Seronegative chronische Polyarthritis: Schulterregion [Klavikula, Skapula, Akromioklavikular-, Schulter-, Sternoklavikulargelenk]	30	0,1%	0,14%
M0602	Seronegative chronische Polyarthritis: Oberarm [Humerus, Ellenbogengelenk]	30	0,1%	0,14%
M0603	Seronegative chronische Polyarthritis: Unterarm [Radius, Ulna, Handgelenk]	30	0,1%	0,14%
M0604	Seronegative chronische Polyarthritis: Hand [Finger, Handwurzel, Mittelhand, Gelenke zwischen diesen Knochen]	30	0,1%	0,14%
M0605	Seronegative chronische Polyarthritis: Beckenregion und Oberschenkel [Becken,	30	0,1%	0,14%

	Femur, Gesäß, Hüfte, Hüftgelenk, Iliosakralgelenk]			
M0606	Seronegative chronische Polyarthritis: Unterschenkel [Fibula, Tibia, Kniegelenk]	30	0,1%	0,14%
M0607	Seronegative chronische Polyarthritis: Knöchel und Fuß [Fußwurzel, Mittelfuß, Zehen, Sprunggelenk, sonstige Gelenke des Fußes]	30	0,1%	0,14%
M0608	Seronegative chronische Polyarthritis: Sonstige [Hals, Kopf, Rippen, Rumpf, Schädel, Wirbelsäule]	30	0,1%	0,14%
M0609	Seronegative chronische Polyarthritis: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen	219	0,6%	1,03%
M061	Adulte Form der Still-Krankheit	30	0,1%	0,14%
M0610	Adulte Form der Still-Krankheit: Mehrere Lokalisationen	30	0,1%	0,14%
M0619	Adulte Form der Still-Krankheit: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen	30	0,1%	0,14%
M062	Bursitis bei chronischer Polyarthritis	30	0,1%	0,14%
M0620	Bursitis bei chronischer Polyarthritis: Mehrere Lokalisationen	30	0,1%	0,14%
M0621	Bursitis bei chronischer Polyarthritis: Schulterregion [Klavikula, Skapula, Akromioklavikular-, Schulter-, Sternoklavikulargelenk]	30	0,1%	0,14%
M0622	Bursitis bei chronischer Polyarthritis: Oberarm [Humerus, Ellenbogengelenk]	30	0,1%	0,14%
M0623	Bursitis bei chronischer Polyarthritis: Unterarm [Radius, Ulna, Handgelenk]	30	0,1%	0,14%
M0625	Bursitis bei chronischer Polyarthritis: Beckenregion und Oberschenkel [Becken, Femur, Gesäß, Hüfte, Hüftgelenk, Iliosakralgelenk]	30	0,1%	0,14%
M0626	Bursitis bei chronischer Polyarthritis: Unterschenkel [Fibula, Tibia, Kniegelenk]	30	0,1%	0,14%
M0627	Bursitis bei chronischer Polyarthritis: Knöchel und Fuß [Fußwurzel, Mittelfuß, Zehen, Sprunggelenk, sonstige Gelenke des Fußes]	30	0,1%	0,14%
M0628	Bursitis bei chronischer Polyarthritis: Sonstige [Hals, Kopf, Rippen, Rumpf, Schädel, Wirbelsäule]	30	0,1%	0,14%
M0629	Bursitis bei chronischer Polyarthritis: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen	30	0,1%	0,14%
M063	Rheumaknoten	30	0,1%	0,14%
M0630	Rheumaknoten: Mehrere Lokalisationen	110	0,3%	0,52%
M0631	Rheumaknoten: Schulterregion [Klavikula, Skapula, Akromioklavikular-, Schulter-, Sternoklavikulargelenk]	30	0,1%	0,14%
M0632	Rheumaknoten: Oberarm [Humerus, Ellenbogengelenk]	30	0,1%	0,14%
M0633	Rheumaknoten: Unterarm [Radius, Ulna, Handgelenk]	30	0,1%	0,14%

M0634	Rheumaknoten: Hand [Finger, Handwurzel, Mittelhand, Gelenke zwischen diesen Knochen]	60	0,2%	0,28%
M0635	Rheumaknoten: Beckenregion und Oberschenkel [Becken, Femur, Gesäß, Hüfte, Hüftgelenk, Iliosakralgelenk]	30	0,1%	0,14%
M0636	Rheumaknoten: Unterschenkel [Fibula, Tibia, Kniegelenk]	30	0,1%	0,14%
M0637	Rheumaknoten: Knöchel und Fuß [Fußwurzel, Mittelfuß, Zehen, Sprunggelenk, sonstige Gelenke des Fußes]	42	0,1%	0,20%
M0638	Rheumaknoten: Sonstige [Hals, Kopf, Rippen, Rumpf, Schädel, Wirbelsäule]	30	0,1%	0,14%
M0639	Rheumaknoten: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen	47	0,1%	0,22%
M064	Entzündliche Polyarthropathie	30	0,1%	0,14%
M0640	Entzündliche Polyarthropathie: Mehrere Lokalisationen	62	0,2%	0,29%
M0643	Entzündliche Polyarthropathie: Unterarm [Radius, Ulna, Handgelenk]	30	0,1%	0,14%
M0644	Entzündliche Polyarthropathie: Hand [Finger, Handwurzel, Mittelhand, Gelenke zwischen diesen Knochen]	30	0,1%	0,14%
M0646	Entzündliche Polyarthropathie: Unterschenkel [Fibula, Tibia, Kniegelenk]	30	0,1%	0,14%
M0647	Entzündliche Polyarthropathie: Knöchel und Fuß [Fußwurzel, Mittelfuß, Zehen, Sprunggelenk, sonstige Gelenke des Fußes]	30	0,1%	0,14%
M0648	Entzündliche Polyarthropathie: Sonstige [Hals, Kopf, Rippen, Rumpf, Schädel, Wirbelsäule]	30	0,1%	0,14%
M0649	Entzündliche Polyarthropathie: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen	38	0,1%	0,18%
M068	Sonstige näher bezeichnete chronische Polyarthritis	63	0,2%	0,30%
M0680	Sonstige näher bezeichnete chronische Polyarthritis: Mehrere Lokalisationen	417	1,1%	1,97%
M0681	Sonstige näher bezeichnete chronische Polyarthritis: Schulterregion [Klavikula, Skapula, Akromioklavikular-, Schulter-, Sternoklavikulargelenk]	30	0,1%	0,14%
M0682	Sonstige näher bezeichnete chronische Polyarthritis: Oberarm [Humerus, Ellenbogengelenk]	30	0,1%	0,14%
M0683	Sonstige näher bezeichnete chronische Polyarthritis: Unterarm [Radius, Ulna, Handgelenk]	30	0,1%	0,14%
M0684	Sonstige näher bezeichnete chronische Polyarthritis: Hand [Finger, Handwurzel, Mittelhand, Gelenke zwischen diesen Knochen]	30	0,1%	0,14%
M0685	Sonstige näher bezeichnete chronische Polyarthritis: Beckenregion und Oberschenkel	30	0,1%	0,14%

	[Becken, Femur, Gesäß, Hüfte, Hüftgelenk, Iliosakralgelenk]			
M0686	Sonstige näher bezeichnete chronische Polyarthritis: Unterschenkel [Fibula, Tibia, Kniegelenk]	30	0,1%	0,14%
M0687	Sonstige näher bezeichnete chronische Polyarthritis: Knöchel und Fuß [Fußwurzel, Mittelfuß, Zehen, Sprunggelenk, sonstige Gelenke des Fußes]	30	0,1%	0,14%
M0688	Sonstige näher bezeichnete chronische Polyarthritis: Sonstige [Hals, Kopf, Rippen, Rumpf, Schädel, Wirbelsäule]	39	0,1%	0,18%
M0689	Sonstige näher bezeichnete chronische Polyarthritis: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen	122	0,3%	0,58%
M069	Chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet	879	2,3%	4,15%
M0690	Chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Mehrere Lokalisationen	2648	6,9%	12,49%
M0691	Chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Schulterregion [Klavikula, Skapula, Akromioklavikular-, Schulter-, Sternoklavikulargelenk]	30	0,1%	0,14%
M0692	Chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Oberarm [Humerus, Ellenbogengelenk]	30	0,1%	0,14%
M0693	Chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Unterarm [Radius, Ulna, Handgelenk]	30	0,1%	0,14%
M0694	Chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Hand [Finger, Handwurzel, Mittelhand, Gelenke zwischen diesen Knochen]	94	0,2%	0,44%
M0695	Chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Beckenregion und Oberschenkel [Becken, Femur, Gesäß, Hüfte, Hüftgelenk, Iliosakralgelenk]	30	0,1%	0,14%
M0696	Chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Unterschenkel [Fibula, Tibia, Kniegelenk]	30	0,1%	0,14%
M0697	Chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Knöchel und Fuß [Fußwurzel, Mittelfuß, Zehen, Sprunggelenk, sonstige Gelenke des Fußes]	47	0,1%	0,22%
M0698	Chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Sonstige [Hals, Kopf, Rippen, Rumpf, Schädel, Wirbelsäule]	44	0,1%	0,21%
M0699	Chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen	4435	11,6%	20,92%
			38386	
			ILU total	21195

3.3.34.2.4 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen

Als Mindestalter wurden 18 Jahre angenommen. Gemäß Tabellen 3.3.34.2.2.1 und 3.3.34.2.4.1 waren, soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung zulässt, 0,09%o bis 2,7%o der Patienten jünger als 18 Jahre entsprechend 1 bis 90 Patienten.

Tabelle 3.3.34.2.4.1: Verordnung von Rituximab im Alter von <18 Jahren (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	ILU+OLU
< 1 min	0,00000%	0,00000%	0,00000%	0,000%
1 < 14 min	0,00332%	0,00000%	0,00302%	0,003%
14 < 18 min	0,00332%	0,00302%	0,00302%	0,006%
< 1 max	0,00000%	0,00000%	0,00000%	0,000%
1 < 14 max	0,09946%	0,00000%	0,09036%	0,090%
14 < 18 max	0,09946%	0,09036%	0,09036%	0,181%
AGEGROUP	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	ILU+OLU
0 < 18 min	0,00665%	0,00302%	0,00604%	0,009%
0 < 18 max	0,19891%	0,09036%	0,18072%	0,271%

3.3.34.2.5 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen nach Geschlecht

Als Mindestalter wurden 18 Jahre angenommen. Gemäß Tab. 3.3.34.2.2.1 und Tab. 3.3.34.2.5.1 wurde das Alter von 18 Jahren bei beiden Geschlechtern gleichermaßen unterschritten entsprechend jeweils 1 bis 90 Patienten, soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung erlaubte.

Tabelle 3.3.34.2.5.1: Verordnung von Rituximab bei Kindern und Jugendlichen als Anteil aller Verordnungen gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU), differenziert nach Geschlecht (max/min gemäß Datenschutzregelung; 1=w, 2=m).

AGEGROUP	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**
< 1 min	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%
1 < 14 min	1	0,007%	0,000%	0,006%	2	0,007%	0,000%	0,006%
14 < 18 min	1	0,007%	0,006%	0,006%	2	0,007%	0,006%	0,006%
< 1 max	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%
1 < 14 max	1	0,195%	0,000%	0,177%	2	0,202%	0,000%	0,183%
14 < 18 max	1	0,195%	0,177%	0,177%	2	0,202%	0,183%	0,183%
AGEGROUP	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**
0 < 18 min	1	0,013%	0,006%	0,012%	2	0,014%	0,006%	0,012%
0 < 18 max	1	0,389%	0,177%	0,355%	2	0,404%	0,183%	0,366%

3.3.34.2.6 Analyse der Diagnosen in der Off-Label-Gruppe

In der OLU-Gruppe waren 1204 Diagnosen mit 285.568 Nennungen zu sichten. An Rang 1 fand sich der unspezifische Kode C859 (Non-Hodgkin-Lymphom, Typ nicht näher bezeichnet) bei 71,3% der OLU-Gruppe, an Rang 4 der weniger unspezifische Kode C851 (B-Zell-Lymphom, nicht näher bezeichnet) bei 26,5% der OLU-Gruppe (Tab. 3.3.34.2.6.1). Hinter derart unspezifischen Kodes könnte sich in-label-use verbergen. Die Kodes einer Auswahl primärer, möglicherweise

nicht komorbider Malignome und Autoimmunkrankheiten abbildenden und disjunkten Kodes konnten 115% des Off-Label-Use erklären (Tab. 3.3.34.2.6.1).

Tabelle 3.3.34.2.6.1: Verordnung von Rituximab außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): die Diagnosen aus ICD-Kapitel C sowie ausgewählte Diagnosen aus den Kapiteln G, K und M (306% der OLU-Gruppe bzw. 115% bei Berücksichtigung endständiger Kodes, für die Rituximab in der Literatur diskutiert wird)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
C099	Bösartige Neubildung: Tonsille, nicht näher bezeichnet	44	0,1%	0,4%
C169	Bösartige Neubildung: Magen, nicht näher bezeichnet	158	0,4%	1,3%
C187	Bösartige Neubildung: Colon sigmoideum	42	0,1%	0,4%
C189	Bösartige Neubildung: Kolon, nicht näher bezeichnet	200	0,5%	1,7%
C20	Bösartige Neubildung des Rektums	84	0,2%	0,7%
C349	Bösartige Neubildung: Bronchus oder Lunge, nicht näher bezeichnet	200	0,5%	1,7%
C439	Bösartiges Melanom der Haut, nicht näher bezeichnet	150	0,4%	1,3%
C442	Sonstige bösartige Neubildungen: Haut des Ohres und des äußeren Gehörganges	32	0,1%	0,3%
C443	Sonstige bösartige Neubildungen: Haut sonstiger und nicht näher bezeichneter Teile des Gesichtes	248	0,7%	2,1%
C444	Sonstige bösartige Neubildungen: Behaarte Kopfhaut und Haut des Halses	61	0,2%	0,5%
C445	Sonstige bösartige Neubildungen: Haut des Rumpfes	107	0,3%	0,9%
C446	Sonstige bösartige Neubildungen: Haut der oberen Extremität, einschließlich Schulter	38	0,1%	0,3%
C449	Bösartige Neubildung der Haut, nicht näher bezeichnet	567	1,6%	4,7%
C499	Bösartige Neubildung: Bindegewebe und andere Weichteilgewebe, nicht näher bezeichnet	121	0,3%	1,0%
C501	Bösartige Neubildung: Zentraler Drüsenkörper der Brustdrüse	30	0,1%	0,3%
C504	Bösartige Neubildung: Oberer äußerer Quadrant der Brustdrüse	52	0,1%	0,4%
C508	Bösartige Neubildung: Brustdrüse, mehrere Teilbereiche überlappend	41	0,1%	0,3%
C509	Bösartige Neubildung: Brustdrüse, nicht näher bezeichnet	401	1,1%	3,4%
C539	Bösartige Neubildung: Cervix uteri, nicht näher bezeichnet	32	0,1%	0,3%
C541	Bösartige Neubildung: Endometrium	32	0,1%	0,3%
C55	Bösartige Neubildung des Uterus, Teil nicht näher bezeichnet	37	0,1%	0,3%

C56	Bösartige Neubildung des Ovars	47	0,1%	0,4%
C61	Bösartige Neubildung der Prostata	488	1,3%	4,1%
C629	Bösartige Neubildung: Hoden, nicht näher bezeichnet	54	0,1%	0,5%
C64	Bösartige Neubildung der Niere, ausgenommen Nierenbecken	146	0,4%	1,2%
C679	Bösartige Neubildung: Harnblase, nicht näher bezeichnet	130	0,4%	1,1%
C73	Bösartige Neubildung der Schilddrüse	38	0,1%	0,3%
C770	Sekundäre und nicht näher bezeichnete bösartige Neubildung: Lymphknoten des Kopfes, des Gesichtes und des Halses	168	0,5%	1,4%
C771	Sekundäre und nicht näher bezeichnete bösartige Neubildung: Intrathorakale Lymphknoten	78	0,2%	0,7%
C772	Sekundäre und nicht näher bezeichnete bösartige Neubildung: Intraabdominale Lymphknoten	123	0,3%	1,0%
C773	Sekundäre und nicht näher bezeichnete bösartige Neubildung: Axilläre Lymphknoten und Lymphknoten der oberen Extremität	38	0,1%	0,3%
C778	Sekundäre und nicht näher bezeichnete bösartige Neubildung: Lymphknoten mehrerer Regionen	73	0,2%	0,6%
C779	Sekundäre und nicht näher bezeichnete bösartige Neubildung: Lymphknoten, nicht näher bezeichnet	387	1,1%	3,2%
C780	Sekundäre bösartige Neubildung der Lunge	137	0,4%	1,1%
C787	Sekundäre bösartige Neubildung der Leber und der intrahepatischen Gallengänge	124	0,3%	1,0%
C793	Sekundäre bösartige Neubildung des Gehirns und der Hirnhäute	56	0,2%	0,5%
C795	Sekundäre bösartige Neubildung des Knochens und des Knochenmarkes	772	2,1%	6,5%
C799	Sekundäre bösartige Neubildung nicht näher bezeichneter Lokalisation	105	0,3%	0,9%
C800	Bösartige Neubildung, primäre Lokalisation unbekannt, so bezeichnet	141	0,4%	1,2%
C809	Bösartige Neubildung, nicht näher bezeichnet	344	0,9%	2,9%
C810	Hodgkin-Krankheit [Lymphogranulomatose]: Lymphozytenreiche Form	126	0,3%	1,1%
C811	Hodgkin-Krankheit [Lymphogranulomatose]: Nodulär-sklerosierende Form	41	0,1%	0,3%
C813	Hodgkin-Krankheit [Lymphogranulomatose]: Lymphozytenarme Form	79	0,2%	0,7%
C817	Sonstige Typen der Hodgkin-Krankheit	103	0,3%	0,9%
C819	Hodgkin-Krankheit, nicht näher bezeichnet	1465	4,0%	12,3%
C820	Non-Hodgkin-Lymphom: Kleinzellig, gekerbt, follikulär	985	2,7%	8,2%
C821	Non-Hodgkin-Lymphom: Gemischt klein- und großzellig, gekerbt, follikulär	927	2,5%	7,8%
C829	Follikuläres Non-Hodgkin-Lymphom, nicht näher bezeichnet	2556	7,0%	21,4%
C830	Non-Hodgkin-Lymphom: Kleinzellig (diffus)	1499	4,1%	12,5%

C831	Non-Hodgkin-Lymphom: Kleinzellig, gekerbt (diffus)	1007	2,8%	8,4%
C832	Non-Hodgkin-Lymphom: Gemischt klein- und großzellig (diffus)	133	0,4%	1,1%
C834	Non-Hodgkin-Lymphom: Immunoblastisch (diffus)	79	0,2%	0,7%
C835	Non-Hodgkin-Lymphom: Lymphoblastisch (diffus)	350	1,0%	2,9%
C836	Non-Hodgkin-Lymphom: Undifferenziert (diffus)	114	0,3%	1,0%
C837	Burkitt-Tumor	193	0,5%	1,6%
C838	Sonstige Typen des diffusen Non-Hodgkin-Lymphoms	1573	4,3%	13,2%
C839	Diffuses Non-Hodgkin-Lymphom, nicht näher bezeichnet	898	2,5%	7,5%
C844	T-Zell-Lymphom, peripher	84	0,2%	0,7%
C845	Sonstige und nicht näher bezeichnete T-Zell-Lymphome	102	0,3%	0,9%
C851	B-Zell-Lymphom, nicht näher bezeichnet	3164	8,7%	26,5%
C852	Mediastinales (thymisches) großzelliges B-Zell-Lymphom	36	0,1%	0,3%
C857	Sonstige näher bezeichnete Typen des Non-Hodgkin-Lymphoms	1637	4,5%	13,7%
C859	Non-Hodgkin-Lymphom, Typ nicht näher bezeichnet	8525	23,3%	71,3%
C880	Makroglobulinämie Waldenström	126	0,3%	1,1%
C8800	Makroglobulinämie Waldenström: Ohne Angabe einer kompletten Remission	681	1,9%	5,7%
C8830	Immunproliferative Dünndarmkrankheit: Ohne Angabe einer kompletten Remission	187	0,5%	1,6%
C8840	Extranodales Marginalzonen-B-Zell-Lymphom des Mukosa-assoziierten lymphatischen Gewebes [MALT-Lymphom]	226	0,6%	1,9%
C9000	Plasmozytom [Multiples Myelom]: Ohne Angabe einer kompletten Remission	319	0,9%	2,7%
C9030	Solitäres Plasmozytom	30	0,1%	0,3%
C9100	Akute lymphoblastische Leukämie: Ohne Angabe einer kompletten Remission	140	0,4%	1,2%
C9101	Akute lymphoblastische Leukämie: In kompletter Remission	31	0,1%	0,3%
C914	Haarzellenleukämie	34	0,1%	0,3%
C9140	Haarzellenleukämie: Ohne Angabe einer kompletten Remission	96	0,3%	0,8%
C9190	Lymphatische Leukämie, nicht näher bezeichnet: Ohne Angabe einer kompletten Remission	74	0,2%	0,6%
C9200	Akute myeloische Leukämie: Ohne Angabe einer kompletten Remission	125	0,3%	1,0%
C9210	Chronische myeloische Leukämie: Ohne Angabe einer kompletten Remission	35	0,1%	0,3%
C9500	Akute Leukämie nicht näher bezeichneten Zelltyps: Ohne Angabe einer kompletten Remission	33	0,1%	0,3%

C959	Leukämie, nicht näher bezeichnet	37	0,1%	0,3%
C9590	Leukämie, nicht näher bezeichnet: Ohne Angabe einer kompletten Remission	380	1,0%	3,2%
C969	Bösartige Neubildung des lymphatischen, blutbildenden und verwandten Gewebes, nicht näher bezeichnet	145	0,4%	1,2%
C97	Bösartige Neubildungen als Primärtumoren an mehreren Lokalisationen	179	0,5%	1,5%
G3510	Multiple Sklerose mit vorherrschend schubförmigem Verlauf: Ohne Angabe einer akuten Exazerbation oder Progression	31	0,1%	0,3%
G359	Multiple Sklerose, nicht näher bezeichnet	62	0,2%	0,5%
K519	Colitis ulcerosa, nicht näher bezeichnet	63	0,2%	0,5%
K529	Nichtinfektiöse Gastroenteritis und Kolitis, nicht näher bezeichnet	535	1,5%	4,5%
M130	Polyarthritis, nicht näher bezeichnet	47	0,1%	0,4%
M311	Thrombotische Mikroangiopathie	68	0,2%	0,6%
M313	Wegener-Granulomatose	198	0,5%	1,7%
M321	Systemischer Lupus erythematodes mit Beteiligung von Organen oder Organsystemen	84	0,2%	0,7%
M328	Sonstige Formen des systemischen Lupus erythematodes	49	0,1%	0,4%
M329	Systemischer Lupus erythematodes, nicht näher bezeichnet	103	0,3%	0,9%
M332	Polymyositis	33	0,1%	0,3%
M349	Systemische Sklerose, nicht näher bezeichnet	37	0,1%	0,3%
M350	Sicca-Syndrom [Sjögren-Syndrom]	330	0,9%	2,8%
M351	Sonstige Overlap-Syndrome	47	0,1%	0,4%
M353	Polymyalgia rheumatica	46	0,1%	0,4%
M359	Krankheit mit Systembeteiligung des Bindegewebes, nicht näher bezeichnet	125	0,3%	1,0%
			36538	11950
				305,8%

Beim Vergleich der Häufigkeiten (Anteil an der Gruppe) der Nennungen aller ICD-Kodes der OLU-Gruppe mit den Häufigkeiten derselben Kodes der ILU-Gruppe wurden 15 Kodes der OLU-Gruppe in der ILU-Gruppe nicht angetroffen. Diese galten überwiegend Malignomen und Autoimmunkrankheiten. Die angetroffenen Kodes bedeuten, daß in der ILU-Gruppe diese Diagnosen als Komorbiditäten oder Diagnosewechsel im Beobachtungszeitraum vertreten waren, die in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use hätten motiviert haben können, sofern es sich nicht um scheinbaren Off-Label-Use infolge unvollständiger Kodierung handelte. 424 Kodes (einschließlich der in der ILU-Gruppe nicht angetroffenen) waren in der OLU-Gruppe häufiger als in der ILU-Gruppe, 780 Kodes in der ILU-Gruppe (Abb. 3.3.34.2.6.1). Formallogisch kann nicht davon ausgegangen werden, nur die in der OLU-Gruppe häufigeren Diagnosen kämen als Motiv für einen Off-Label-Use in Frage, denn z.B. eine Komorbidität in der ILU-Gruppe kann sehr wohl in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use initiiert haben. Ist ein Kode aber in der OLU-Gruppe häufiger vertreten, so darf dies als einen beabsichtigten Off-Label-Use stützend interpretiert werden. Die Kodes zu Malignomen und Autoimmunkrankheiten waren in der ILU-Gruppe überwiegend deutlich seltener, was eine Interpretation als beabsichtigten Off-Label-Use stützen konnte (Tab. 3.3.34.2.6.2).

Tabelle 3.3.34.2.6.2: Verordnung von Rituximab außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Vergleich mit den Häufigkeiten in der ILU-Gruppe (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe): Die Diagnosen aus ICD-Kapitel C soweit sie Primärentumoren gelten sowie ausgewählte Diagnosen aus den Kapiteln G, K und M (196% der ILU-Gruppe, 289% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	Differenz Anteil in OLU-Gruppe minus ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an ILU total	ErsterWert von Anteil an OLU-Gruppe	ErsterWert von ICD_TITEL_2010/2011
C859	25,52%	45,82%	71,34%	Non-Hodgkin-Lymphom, Typ nicht näher bezeichnet
C829	12,81%	8,58%	21,39%	Follikuläres Non-Hodgkin-Lymphom, nicht näher bezeichnet
C838	9,00%	4,17%	13,16%	Sonstige Typen des diffusen Non-Hodgkin-Lymphoms
C830	7,73%	4,82%	12,54%	Non-Hodgkin-Lymphom: Kleinzellig (diffus)
C831	6,82%	1,61%	8,43%	Non-Hodgkin-Lymphom: Kleinzellig, gekerbt (diffus)
C857	5,95%	7,75%	13,70%	Sonstige näher bezeichnete Typen des Non-Hodgkin-Lymphoms
C820	5,41%	2,84%	8,24%	Non-Hodgkin-Lymphom: Kleinzellig, gekerbt, follikulär
C8800	5,03%	0,67%	5,70%	Makroglobulinämie Waldenström: Ohne Angabe einer kompletten Remission
C821	4,70%	3,06%	7,76%	Non-Hodgkin-Lymphom: Gemischt klein- und großzellig, gekerbt, follikulär
C851	4,46%	22,02%	26,48%	B-Zell-Lymphom, nicht näher bezeichnet
C819	4,42%	7,84%	12,26%	Hodgkin-Krankheit, nicht näher bezeichnet
C839	2,59%	4,93%	7,51%	Diffuses Non-Hodgkin-Lymphom, nicht näher bezeichnet
C9000	1,83%	0,84%	2,67%	Plasmozytom [Multiples Myelom]: Ohne Angabe einer kompletten Remission
M313	1,50%	0,16%	1,66%	Wegener-Granulomatose
C8840	1,36%	0,53%	1,89%	(Extranodales Marginalzonen-B-Zell-Lymphom des Mukosa-assoziierten lymphatischen Gewebes [MALT-Lymphom]
C8830	1,10%	0,47%	1,56%	Immunproliferative Dünndarmkrankheit: Ohne Angabe einer kompletten Remission
C880	1,05%	0,00%	1,05%	Makroglobulinämie Waldenström
C837	0,98%	0,63%	1,62%	Burkitt-Tumor
C835	0,95%	1,98%	2,93%	Non-Hodgkin-Lymphom: Lymphoblastisch (diffus)
C9200	0,87%	0,18%	1,05%	Akute myeloische Leukämie: Ohne Angabe einer kompletten Remission
C9140	0,80%	0,00%	0,80%	Haarzellenleukämie: Ohne Angabe einer kompletten Remission

C810	0,60%	0,45%	1,05%	Hodgkin-Krankheit [Lymphogranulomatose]: Lymphozytenreiche Form
M311	0,57%	0,00%	0,57%	Thrombotische Mikroangiopathie
C809	0,53%	2,34%	2,88%	Bösartige Neubildung, nicht näher bezeichnet
M321	0,47%	0,24%	0,70%	Systemischer Lupus erythematodes mit Beteiligung von Organen oder Organsystemen
M329	0,45%	0,42%	0,86%	Systemischer Lupus erythematodes, nicht näher bezeichnet
C61	0,43%	3,66%	4,08%	Bösartige Neubildung der Prostata
C832	0,35%	0,76%	1,11%	Non-Hodgkin-Lymphom: Gemischt klein- und großzellig (diffus)
C836	0,32%	0,63%	0,95%	Non-Hodgkin-Lymphom: Undifferenziert (diffus)
G359	0,32%	0,20%	0,52%	Multiple Sklerose, nicht näher bezeichnet
C499	0,32%	0,69%	1,01%	Bösartige Neubildung: Bindegewebe und andere Weichteilgewebe, nicht näher bezeichnet
C189	0,31%	1,36%	1,67%	Bösartige Neubildung: Kolon, nicht näher bezeichnet
C349	0,31%	1,36%	1,67%	Bösartige Neubildung: Bronchus oder Lunge, nicht näher bezeichnet
C813	0,31%	0,35%	0,66%	Hodgkin-Krankheit [Lymphogranulomatose]: Lymphozytenarme Form
C969	0,29%	0,92%	1,21%	Bösartige Neubildung des lymphatischen, blutbildenden und verwandten Gewebes, nicht näher bezeichnet
C914	0,28%	0,00%	0,28%	Haarzellenleukämie
C9500	0,28%	0,00%	0,28%	Akute Leukämie nicht näher bezeichneten Zelltyps: Ohne Angabe einer kompletten Remission
C9101	0,26%	0,00%	0,26%	Akute lymphoblastische Leukämie: In kompletter Remission
G3510	0,26%	0,00%	0,26%	Multiple Sklerose mit vorherrschend schubförmigem Verlauf: Ohne Angabe einer akuten Exazerbation oder Progression
C844	0,25%	0,45%	0,70%	T-Zell-Lymphom, peripher
C845	0,25%	0,60%	0,85%	Sonstige und nicht näher bezeichnete T-Zell-Lymphome
C9030	0,25%	0,00%	0,25%	Solitäres Plasmozytom
C817	0,24%	0,62%	0,86%	Sonstige Typen der Hodgkin-Krankheit
M328	0,21%	0,20%	0,41%	Sonstige Formen des systemischen Lupus erythematodes
C834	0,18%	0,48%	0,66%	Non-Hodgkin-Lymphom: Immunoblastisch (diffus)
C811	0,17%	0,17%	0,34%	Hodgkin-Krankheit [Lymphogranulomatose]: Nodulär-sklerosierende Form

C169	0,16%	1,16%	1,32%	Bösartige Neubildung: Magen, nicht näher bezeichnet
C679	0,12%	0,97%	1,09%	Bösartige Neubildung: Harnblase, nicht näher bezeichnet
M332	0,11%	0,17%	0,28%	Polymyositis
C20	0,10%	0,60%	0,70%	Bösartige Neubildung des Rektums
C508	0,09%	0,25%	0,34%	Bösartige Neubildung: Brustdrüse, mehrere Teilbereiche überlappend
M349	0,07%	0,24%	0,31%	Systemische Sklerose, nicht näher bezeichnet
C509	0,05%	3,30%	3,36%	Bösartige Neubildung: Brustdrüse, nicht näher bezeichnet
C541	0,04%	0,23%	0,27%	Bösartige Neubildung: Endometrium
C55	0,03%	0,28%	0,31%	Bösartige Neubildung des Uterus, Teil nicht näher bezeichnet
C445	0,02%	0,87%	0,90%	Sonstige bösartige Neubildungen: Haut des Rumpfes
K519	0,01%	0,52%	0,53%	Colitis ulcerosa, nicht näher bezeichnet
C446	0,01%	0,31%	0,32%	Sonstige bösartige Neubildungen: Haut der oberen Extremität, einschließlich Schulter
C56	0,01%	0,39%	0,39%	Bösartige Neubildung des Ovars
C439	0,00%	1,26%	1,26%	Bösartiges Melanom der Haut, nicht näher bezeichnet
C501	0,00%	0,25%	0,25%	Bösartige Neubildung: Zentraler Drüsenkörper der Brustdrüse
C539	-0,02%	0,29%	0,27%	Bösartige Neubildung: Cervix uteri, nicht näher bezeichnet
C504	-0,03%	0,46%	0,44%	Bösartige Neubildung: Oberer äußerer Quadrant der Brustdrüse
C64	-0,03%	1,26%	1,22%	Bösartige Neubildung der Niere, ausgenommen Nierenbecken
C800	-0,07%	1,25%	1,18%	Bösartige Neubildung, primäre Lokalisation unbekannt, so bezeichnet
M359	-0,10%	1,14%	1,05%	Krankheit mit Systembeteiligung des Bindegewebes, nicht näher bezeichnet
C442	-0,13%	0,40%	0,27%	Sonstige bösartige Neubildungen: Haut des Ohres und des äußeren Gehörganges
K528	-0,14%	0,97%	0,83%	Sonstige näher bezeichnete nichtinfektiöse Gastroenteritis und Kolitis
M351	-0,19%	0,58%	0,39%	Sonstige Overlap-Syndrome
C187	-0,20%	0,55%	0,35%	Bösartige Neubildung: Colon sigmoideum
C099	-0,21%	0,58%	0,37%	Bösartige Neubildung: Tonsille, nicht näher bezeichnet
C629	-0,21%	0,67%	0,45%	Bösartige Neubildung: Hoden, nicht näher bezeichnet
C9100	-0,28%	1,45%	1,17%	Akute lymphoblastische Leukämie: Ohne Angabe einer kompletten Remission
C73	-0,29%	0,61%	0,32%	Bösartige Neubildung der Schilddrüse
C444	-0,29%	0,80%	0,51%	Sonstige bösartige Neubildungen: Behaarte Kopfhaut und Haut des Halses

C449	-0,32%	5,06%	4,74%	Bösartige Neubildung der Haut, nicht näher bezeichnet
K529	-0,40%	4,88%	4,48%	Nichtinfektiöse Gastroenteritis und Kolitis, nicht näher bezeichnet
C852	-0,50%	0,80%	0,30%	(leer)
C97	-0,54%	2,04%	1,50%	Bösartige Neubildungen als Primärtumoren an mehreren Lokalisationen
C9210	-0,67%	0,96%	0,29%	Chronische myeloische Leukämie: Ohne Angabe einer kompletten Remission
C443	-0,70%	2,78%	2,08%	Sonstige bösartige Neubildungen: Haut sonstiger und nicht näher bezeichneter Teile des Gesichtes
M353	-0,71%	1,10%	0,38%	Polymyalgia rheumatica
M350	-1,10%	3,86%	2,76%	Sicca-Syndrom [Sjögren-Syndrom]
C959	-1,24%	1,55%	0,31%	Leukämie, nicht näher bezeichnet
C9190	-2,91%	3,53%	0,62%	Lymphatische Leukämie, nicht näher bezeichnet: Ohne Angabe einer kompletten Remission
M130	-3,33%	3,73%	0,39%	Polyarthritis, nicht näher bezeichnet
C9590	-5,72%	8,90%	3,18%	Leukämie, nicht näher bezeichnet: Ohne Angabe einer kompletten Remission

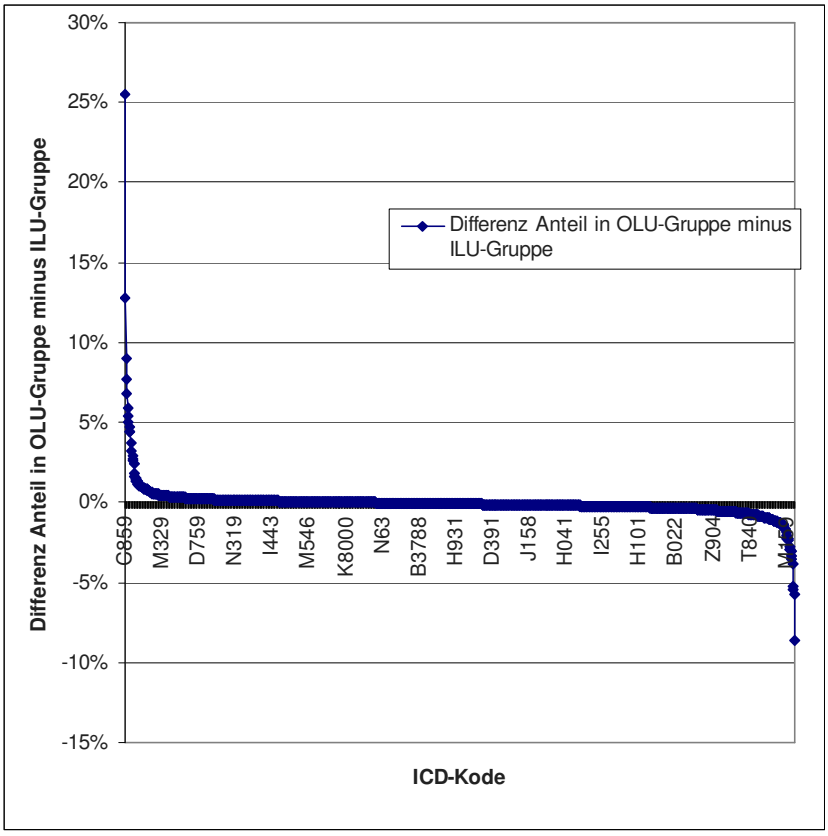


Abbildung 3.3.34.2.6.1: Verordnung von Rituximab außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) der Diagnosen

3.3.34.3 Bewertung:

Der Off-Label-Use von Rituximab belief sich auf 36,1%, berücksichtigt man die Zulassungserweiterungen im Jahr 2013 (Kodes M31.3 (Wegener-Granulomatose) und M31.7 (Mikroskopische Polyangiitis)) 35,4%. Infolge unspezifischen Kodierens kann nicht ausgeschlossen werden, daß der Off-Label-Use niedriger lag, dann aber bei mindestens 10,3%. Das aber ist unwahrscheinlich, weil mit den Nennungen anderer insbesondere hämatologischer Malignome und Autoimmunkrankheiten unvereinbar. Der Off-Label-Use galt mutmaßlich Hodgkin- und Non-Hodgkin-Lymphomen, Makroglobulinämie Waldenström, multiplen Myelomen, akuten Leukämien, sowie Autoimmunkrankheiten wie multiple Sklerose, Systemischer Lupus erythematodes, Polymyositis, Thrombotische Mikroangiopathie (Thrombotische thrombozytopenische Purpura [Moschcowitz]), Sicca-Syndrom [Sjögren-Syndrom], Polymyalgia rheumatica.

Das weibliche Geschlecht hatte einen Anteil von etwa 50% (Datenschutzregelung), was sich angesichts der Heterogenität der Anwendungen nicht ohne unvertretbaren Aufwand interpretieren ließ.

Das Mindestalter von 18 Jahren wurde bei 1 bis 90 Patienten unterschritten, soweit die Datenschutzregelung eine Aussage erlaubte.

3.3.34.3.1 OLU-Relevanz aus Perspektive seltener Krankheiten

Als seltene Krankheiten, die einen Off-Label-Use von Rituximab motiviert haben konnten, wurden mutmaßlich Hodgkin- und Non-Hodgkin-Lymphome, Makroglobulinämie Waldenström, multiple Myelome, akute Leukämie, sowie Autoimmunkrankheiten wie Systemischer Lupus erythematodes, Polymyositis, Thrombotische Mikroangiopathie (Thrombotische thrombozytopenische Purpura [Moschcowitz]), Sicca-Syndrom [Sjögren-Syndrom], Polymyalgia rheumatica identifiziert, für die Rituximab in der Literatur diskutiert wird.

3.3.34.3.2 OLU-Relevanz aus quantitativer Perspektive

Der Off-Label-Use von Rituximab belief sich auf 36,1%, berücksichtigt man die Zulassungserweiterungen im Jahr 2013 (Kodes M31.3 (Wegener-Granulomatose) und M31.7 (Mikroskopische Polyangiitis)) 35,4%.

3.3.35 Sunitinib (L01XE04)

3.3.35.1 Anwendungsgebiete (2006/2015):

Sunitinib wird bei Erwachsenen zur Behandlung nicht resezierbarer und/oder metastasierter maligner gastrointestinaler Stromatumoren (GIST) eingesetzt, wenn eine Behandlung mit Imatinib wegen Resistenz oder Unverträglichkeit fehlgeschlagen ist.

Sunitinib wird bei Erwachsenen zur Behandlung fortgeschrittener/metastasierter Nierenzellkarzinome (mRCC) eingesetzt.

Sunitinib wird bei Erwachsenen zur Behandlung nicht resezierbarer oder metastasierter, gut differenzierter pankreatischer neuroendokriner Tumoren (pNET) mit Krankheitsprogression eingesetzt. Die Erfahrung mit Sunitinib als First-line-Behandlung ist begrenzt.

Die optimale Behandlungsdauer ist nicht formal festgeschrieben.

Mindestalter 18 Jahre

Operationalisierung der Anwendungsgebiete:

- C26.9 Bösartige Neubildung sonstiger und ungenau bezeichneter Verdauungsorgane, ungenau bezeichnete Lokalisationen des Verdauungssystems
- C15.9 Bösartige Neubildung des Ösophagus, Ösophagus, nicht näher bezeichnet
- C16.9 Bösartige Neubildung des Magens, Magen, nicht näher bezeichnet
- C17.9 Bösartige Neubildung des Dünndarmes, Dünndarm, nicht näher bezeichnet
- C18.9 Bösartige Neubildung des Kolons, Kolon, nicht näher bezeichnet
- C48.2 Bösartige Neubildung des Retroperitoneums und des Peritoneums, Peritoneum, nicht näher bezeichnet
- C64 Bösartige Neubildung der Niere, ausgenommen Nierenbecken
- C75.9 Bösartige Neubildung sonstiger endokriner Drüsen und verwandter Strukturen, Endokrine Drüse, nicht näher bezeichnet
- C25.4 Bösartige Neubildung des Pankreas, Endokriner Drüsenanteil des Pankreas

Kritik der Operationalisierung:

Die Operationalisierungen wurden dem Alphabetischen Verzeichnis (Diagnosenthesaurus) zur ICD-10-GM entnommen; es handelt sich um unspezifische Kodes, Resteklassen, in denen auch andere Entitäten enthalten sein können. Es ist zudem nicht sicher, ob in der Routine tatsächlich bei der Kodierung dem alphabetischen Verzeichnis gefolgt wird.

Die Voraussetzung einer Vorbehandlung mit Imatinib konnte aus Gründen der methodischen Effizienz nicht berücksichtigt werden, auch wenn dies grundsätzlich möglich wäre. Beim Nierenzellkarzinome (mRCC) war klassifikatorisch unmöglich, zwischen fortgeschrittenem und metastasiertem Karzinom zu unterscheiden, weshalb die Metastasierung bei der Operationalisierung unberücksichtigt blieb. Bei den pankreatischen neuroendokrinen Tumoren (pNET) konnte klassifikatorisch nicht zwischen fehlender Resezierbarkeit und Metastasierung differenziert werden, weshalb auch hier die Metastasierung bei der Operationalisierung unberücksichtigt blieb, zumal auch die Bedingung einer Krankheitsprogression klassifikatorisch nicht zu würdigen war. Die Qualität der Operationalisierung wurde entsprechend als nur befriedigend gewertet.

3.3.35.2 Ergebnisse

3.3.35.2.1 Übersicht: Verordnungen nach Altersgruppen

Mit Sunitinib wurden n=5.200 (OLU + ILU) bzw. n=5.158 (ILU + IOLU) behandelt (Tab. 3.3.35.2.1.1). Bei 99,98% der Patienten standen der Auswertung ambulant und ggf. anläßlich eines stationären Aufenthaltes im Beobachtungszeitraum kodierte Diagnosen, bei dem Rest ausschließlich anläßlich eines stationären Aufenthaltes kodierte Diagnosen zur Verfügung. Patienten mit IOLU machten also etwa 82% der OLU-Patienten aus, weshalb auf gesonderte Sichtung der Diagnosen in der IOLU-Gruppe verzichtet wurde. In erster Betrachtung gemäß Operationalisierung betrug ILU 96%, OLU 4% bzw. IOLU 3%.

Tabelle 3.3.35.2.1.1: Verordnung von Sunitinib im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU)

	CNT_D_PSID_**IOLU**	CNT_D_PSID_**ILU**	CNT_D_PSID_**OLU**	Anteil IOLU an OLU	Anteil ambulant
	186	4972	228	81,58%	
total	5158		5200		
total	3,6%	95,6%	4,4%		
ambulant	231	4915	284	81,34%	
	5146		5199		
	4,5%	94,5%	5,5%		99,98%

Die drei Gruppen (ILU, OLU, IOLU) wiesen – soweit die Datenschutzregelung dies ermessen lässt - grundsätzlich ähnliche Altersverteilungen mit Häufungen in der 6. bis 8. Dekade auf (Tab. 3.3.35.2.1.2).

Tabelle 3.3.35.2.1.2: Verordnung von Sunitinib im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	CNT_D_PSID_**IOLU**	CNT_D_PSID_**ILU**	CNT_D_PSID_**OLU**
< 1			
1 < 14	30		30
14 < 18	30	30	30
18 < 30	30	30	30
30 < 40	30	37	30
40 < 50	30	241	30
50 < 60	34	816	41
60 < 70	38	1443	44
70 < 80	57	2043	69
80 < 90	30	383	30
90 < 100	30	30	30
>= 100			
subtotal min	136	4966	161
subtotal max	339	5053	364
total min	5102		5127
total max	5392		5417

total min	2,7%	96,9%	3,1%
total max	6,3%	93,3%	6,7%

3.3.35.2.2 Übersicht: Verordnungen nach Geschlecht und Altersgruppen

Bei einem Anteil von etwa 34% Frauen („1“) lag die Quote des OLU bei Männern („2“) bei höchstens ca. 8% und bei Frauen bei höchstens ca. 13% (Tab. 3.3.35.2.2.1) und unterschied sich – soweit gemäß Datenschutzregelung zu ermessen – jedenfalls nicht bedeutsam zwischen den Geschlechtern.

Tabelle 3.3.35.2.2.1: Verordnung von Sunitinib im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht (1=w, 2=m) (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	SEX	CNT_D_PSID_**IOLU**	CNT_D_PSID_**ILU**	CNT_D_PSID_**OLU**	SEX	CNT_D_PSID_**IOLU**	CNT_D_PSID_**ILU**	CNT_D_PSID_**OLU**
< 1	1				2	0	0	0
1 < 14	1	30		30	2	30	0	30
14 < 18	1	30	30	30	2	30	0	30
18 < 30	1	30	30	30	2	30	30	30
30 < 40	1	30	30	30	2	30	30	30
40 < 50	1	30	76	30	2	30	165	30
50 < 60	1	30	223	30	2	30	593	33
60 < 70	1	30	441	30	2	30	1002	30
70 < 80	1	30	739	30	2	36	1304	44
80 < 90	1	30	173	30	2	30	210	30
90 < 100	1		30		2	30	30	30
>= 100	1				2	0	0	0
subtotal min		9	1656	9		45	3277	85
subtotal max		270	1772	270		306	3364	317
total min		1665		1665		3322		3362
total max		2042		2042		3670		3681
total min		0,5%	99,5%	0,5%		1,4%	97,5%	2,5%
total max		13,2%	86,8%	13,2%		8,3%	91,4%	8,6%
total min								5027
total max								5723
total min				33,1%				66,9%
total max				35,7%				64,3%

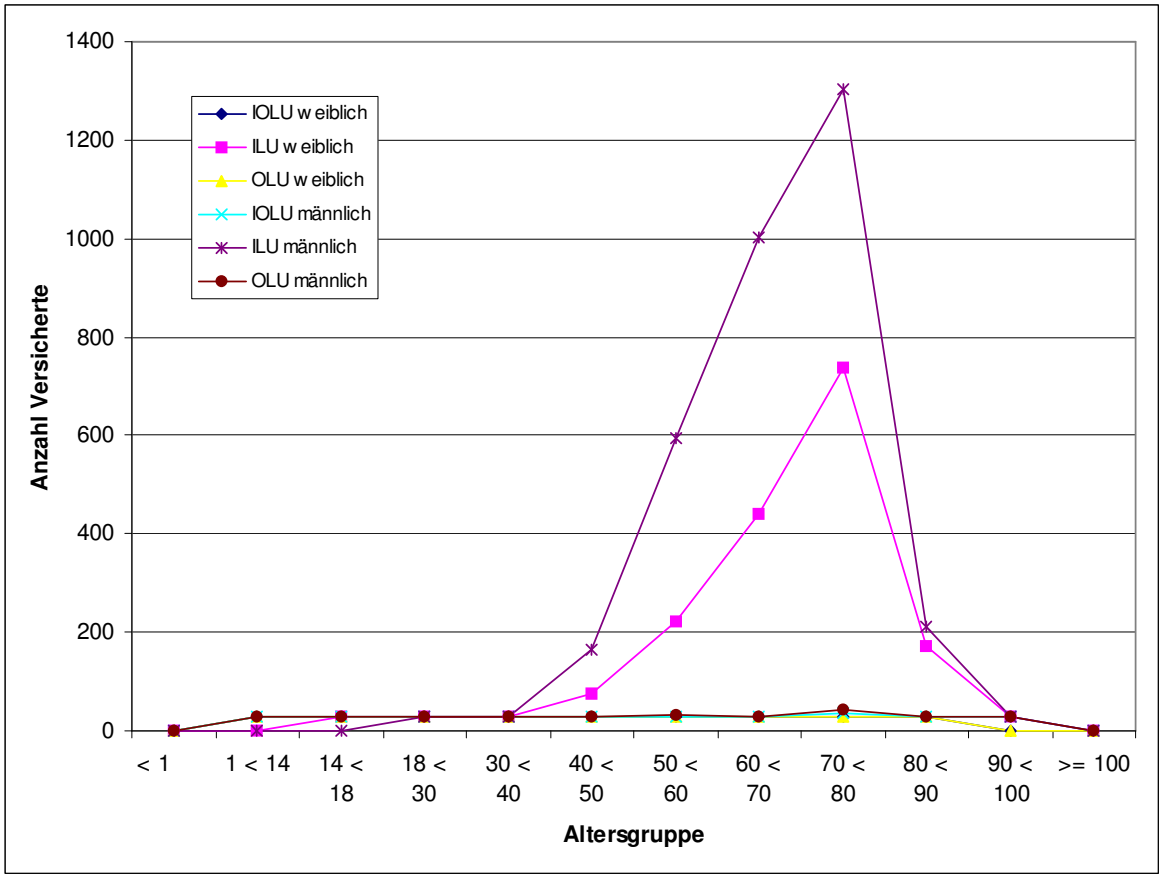


Abbildung 3.3.35.2.2.1: Verordnung von Sunitinib im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht

3.3.35.2.3 Analyse der Diagnosen in der In-Label-Gruppe

In der ILU-Gruppe fanden sich für die n=4.972 Patienten 5.391 Nennungen von Kodes gemäß Operationalisierung (Tab. 3.3.35.2.3.1). Über 80% der Indikationen entfielen auf Nierenkarzinome (Tab. 3.3.35.2.3.1).

Tabelle 3.3.35.2.3.1: Verordnung von Sunitinib im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010	CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen	Anteil an ILU total
C159	Bösartige Neubildung: Ösophagus, nicht näher bezeichnet	30	0,6%	0,60%
C169	Bösartige Neubildung: Magen, nicht näher bezeichnet	167	3,1%	3,36%
C179	Bösartige Neubildung: Dünndarm, nicht näher bezeichnet	115	2,1%	2,31%
C189	Bösartige Neubildung: Kolon, nicht näher bezeichnet	121	2,2%	2,43%
C254	Bösartige Neubildung: Endokriner Drüsenanteil des Pankreas	63	1,2%	1,27%

C269	Bösartige Neubildung: Ungenau bezeichnete Lokalisationen des Verdauungssystems	177	3,3%	3,56%
C482	Bösartige Neubildung: Peritoneum, nicht näher bezeichnet	65	1,2%	1,31%
C64	Bösartige Neubildung der Niere, ausgenommen Nierenbecken	4535	84,1%	91,21%
C759	Bösartige Neubildung: Endokrine Drüse, nicht näher bezeichnet	118	2,2%	2,37%
			5391	4972

Damit hatten etwa 10% mehr Versicherte der ILU-Gruppe einen Kode gemäß Operationalisierung als der Gruppengröße (n=4972) entsprach. Ursachen können nur Mehrfachkodierungen sein, also Komorbiditäten und oder infolge zwischen Ärzten und über die Quartale variierender Kodiergewohnheiten wechselnde Kodes, auch unterschiedliche Kodes zum selben Sachverhalt. Daraus kann nicht geschlossen werden, jedem Versicherten der ILU-Gruppe wäre mindestens einmal (in-label-use) einer dieser In-Label-Kodes zugeordnet worden; dies kann aber auch nicht ausgeschlossen werden. Das ist nicht zwangsläufig damit gleichzusetzen, alle diese Patienten wären tatsächlich zulassungskonform behandelt worden, denn die – korrekte – Operationalisierung konnte nur unspezifische Kodes verwenden, also Kodes, hinter denen sich grundsätzlich auch andere Entitäten verbergen könnten.

3.3.35.2.4 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen

Das Mindestalter gemäß zugelassenen Anwendungsgebieten liegt implizit bei 18 Jahren. Gemäß Tabelle 3.3.35.2.1.2 wurden aber n=3 bis maximal n=90 (Datenschutzregelung) Patienten jünger als 18 Jahre mit Sunitinib behandelt, also 0,6%o bis 1,7% des Gesamtkollektivs (ILU + OLU; Tab. 3.3.35.2.4.1). Den diesem Off-Label-Use zugrunde liegenden Diagnosen wird in Kapitel 3.3.35.2.5 nachgegangen.

Tabelle 3.3.35.2.4.1: Verordnung von Sunitinib im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU): Versicherte mit Nennung der Indikationen (max/min gemäß Datenschutzregelung)

	IOLU	**ILU**	**OLU**	
< 1 min	0,00000%	0,00000%	0,00000%	
1 < 14 min	0,01960%	0,00000%	0,01950%	
14 < 18 min	0,01960%	0,01950%	0,01950%	
< 1 max	0,00000%	0,00000%	0,00000%	
1 < 14 max	0,55638%	0,00000%	0,55381%	
14 < 18 max	0,55638%	0,55381%	0,55381%	
0 < 18 min	0,03920%	0,01950%	0,03901%	0,059%
0 < 18 max	1,11276%	0,55381%	1,10762%	1,661%

Die Analyse der hier indizierenden Diagnosen war infolge der Datenschutzregelung nicht möglich.

3.3.35.2.5 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen nach Geschlecht

Soweit die Datenschutzregelung Aussagen zulässt, war der – insgesamt seltene – Off-Label-Use durch Unterschreiten der zugelassenen Altersgrenze beim weiblichen Geschlecht etwa doppelt so häufig wie beim männlichen (Tab. 3.3.35.2.5.1).

Tabelle 3.3.35.2.5.1: Verordnung von Sunitinib im Alter von <18 Jahre (max/min gemäß Datenschutzregelung) nach Geschlechtern

	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**
< 1 min	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%
1 < 14 min	1	0,060%	0,000%	0,060%	2	0,030%	0,000%	0,030%
14 < 18 min	1	0,060%	0,060%	0,060%	2	0,030%	0,000%	0,030%
< 1 max	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%
1 < 14 max	1	1,469%	0,000%	1,469%	2	0,817%	0,000%	0,815%
14 < 18 max	1	1,469%	1,469%	1,469%	2	0,817%	0,000%	0,815%
0 < 18 min	1	0,120%	0,060%	0,120%	2	0,060%	0,000%	0,059%
0 < 18 max	1	2,938%	1,469%	2,938%	2	1,635%	0,000%	1,630%

Die Analyse der hier indizierenden Diagnosen war infolge der Datenschutzregelung nicht möglich.

3.3.35.2.6 Analyse der Diagnosen in der Off-Label-Gruppe

Die Diagnosen der OLU-Gruppe (Tab. 3.3.35.2.6.1) trugen nur partiell zur Aufklärung des Off-Label-Use bei: Der Kode C787 (Sekundäre bösartige Neubildung der Leber und der intrahepatischen Gallengänge) erklärt nur etwa ein Drittel des Off-Label-Use, die vier weiteren Kodes können nur akzidentelle Komorbiditäten mit häufigen Krankheiten darstellen. Indem der Kode C787 unspezifisch ist, kann nicht ausgeschlossen werden, daß sich der in-label-use tatsächlich auf knapp 98% belief. Der unerklärte Rest konnte angesichts der kleinen Fallzahlen aus Datenverlust infolge der Datenschutzregelung resultieren.

Angesichts des unerklärten „Restes“ wurden deshalb hilfsweise die häufigsten im Rankingverfahren „Diagnosen der OLU-Gruppe, die in der ILU-Gruppe nicht vorkommen“ betrachtet (Tab. 3.3.35.2.6.2), die aber naturgemäß (Rangplätze) keine Quantifizierung erlauben. Hier wurden Lymphangiome und Paragangliome genannt. Lymphangiome sind gutartige Neubildungen, die chirurgisch o.ä. zu entfernen sind, dürften also als Motiv für den Off-Label-Use wenig geeignet sein. Paragangliome allerdings können maligne entarten und metastasieren, so daß sie als Motiv für den Off-Label-Use von Sunitinib in Frage kommen könnten.

Tabelle 3.3.35.2.6.1: Verordnung von Sunitinib außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU) (100% der Nennungen, 1,3-Faches der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
C787	Sekundäre bösartige Neubildung der Leber und der intrahepatischen Gallengänge	82	26,8%	36,0%
E1190	Nicht primär insulinabhängiger Diabetes mellitus [Typ-2-Diabetes]: Ohne Komplikationen: Nicht als entgleist bezeichnet	33	10,8%	14,5%
E876	Hypokaliämie	32	10,5%	14,0%
I1000	Benigne essentielle Hypertonie: Ohne Angabe einer hypertensiven Krise	49	16,0%	21,5%

I1090	Essentielle Hypertonie, nicht näher bezeichnet: Ohne Angabe einer hypertensiven Krise	110	35,9%	48,2%
			306	228

Tabelle 3.3.35.2.6.2: Verordnung von Sunitinib außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Ergebnis der qualitativen Analyse nach Rangplätzen der „Diagnosen der OLU-Gruppe, die in der ILU-Gruppe nicht vorkommen“

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	AGEGROUP	RANG
D1819	Lymphangiom: Nicht näher bezeichnete Lokalisation	>= 0	0
D447	Neubildung unsicheren oder unbekannten Verhaltens: Glomus aorticum und sonstige Paraganglien	>= 0	0
D1818	Lymphangiom: Sonstige Lokalisationen	>= 0	0

3.3.35.3 Bewertung:

Sunitinib wurde wahrscheinlich bei 4% off-label verordnet, soweit die zur Operationalisierung des zugelassenen Anwendungsgebietes heranzuziehenden unspezifischen ICD-Kodes eine Aussage erlauben (zumindest theoretisch könnten sich in unspezifischen Kodes auch andere als die zugelassenen Diagnosen verbergen). Akzeptiert man dies, so wäre die Operationalisierung nicht nur befriedigend, sondern sehr gut gelungen. Allerdings konnten die in der Formulierung des Anwendungsgebietes genannten Vorbedingungen nicht gewürdigt werden.

Bei der im Promille-Bereich liegenden Verordnung unterhalb des zugelassenen Mindestalters (18 Jahre) konnten die indizierenden Diagnosen infolge der Datenschutzregelung nicht ermittelt werden.

Das männliche Geschlecht hatte einen Anteil von 66% an den Versicherten mit einem etwa halb so hohen Anteil beim Off-Label-Use wie das weibliche, soweit die aus der Datenschutzregelung resultierenden Streuungen eine Aussage zulassen.

Der Versuch einer quantifizierenden Aufklärung der den Off-Label-Use indizierenden Diagnosen scheiterte an Datenverlust infolge der Datenschutzregelung. Hilfsweise erfolgten qualitative Analysen, bei denen sich als mögliche Motive des Off-Label-Use zwei unspezifische Kodes ergaben: C787 (Sekundäre bösartige Neubildung der Leber und der intrahepatischen Gallengänge) und D447 (Neubildung unsicheren oder unbekannten Verhaltens: Glomus aorticum und sonstige Paraganglien).

3.3.35.3.1 OLU-Relevanz aus Perspektive seltener Krankheiten

Paragangliome sind seltene Krankheiten, von denen zumindest einige einen Orphakode haben (z.B. ORPHA276627 Paragangliom, sezernierendes sporadisches).

3.3.35.3.2 OLU-Relevanz aus quantitativer Perspektive

Wahrscheinlich nur 4% der Verordnungen galten dem Off-Label-Use. Eine Quantifizierung der den Off-Label-Use möglicherweise motivierenden Diagnosen scheiterte am Datenverlust infolge der Datenschutzregelung.

3.3.36 Temozolomid (L01AX03)

3.3.36.1 Anwendungsgebiete (1999/2009/2015):

Temozolomid ist angezeigt zur Behandlung von:

- erwachsenen Patienten mit erstmalig diagnostiziertem Glioblastoma multiforme begleitend zur Radiotherapie (RT) und anschließend als Monotherapie.
- Kindern ab 3 Jahren, Jugendlichen und erwachsenen Patienten mit einem nach Standardtherapie rezidivierenden oder progredienten malignen Gliom, wie z. B. Glioblastoma multiforme, oder anaplastischen Astrozytom.

Die optimale Behandlungsdauer ist nicht formal festgeschrieben („Im Allgemeinen werden bei Ansprechen des Tumors 6 Zyklen verabreicht.“).

Das Mindestalter ist auf 3 Jahre festgelegt („Es liegen keine klinischen Erfahrungen mit der Anwendung von TMZ bei Kindern unter 3 Jahren vor. Bei älteren Kindern und Jugendlichen sind die Erfahrungen sehr begrenzt“).

Operationalisierung der Anwendungsgebiete:

- C71 Bösartige Neubildung des Gehirns

Kritik der Operationalisierung

Die Operationalisierung wurde nur als befriedigend bewertet, weil sich die Art des hirneigenen Tumors mit der ICD nicht abbilden lässt und die Nebenbedingungen nicht gewürdigt werden konnten.

3.3.36.2. Ergebnisse:

3.3.36.2.1 Übersicht: Verordnungen nach Altersgruppen

Mit Temozolomid wurden n=7.506 (OLU ILU) bzw. n=7.420 (ILU IOLU) Patienten behandelt (Tab. 3.3.36.2.1.1). Bei 99,91% der Patienten standen der Auswertung ambulant und ggf. anläßlich eines stationären Aufenthaltes im Beobachtungszeitraum kodierte Diagnosen, bei dem Rest ausschließlich anläßlich eines stationären Aufenthaltes kodierte Diagnosen zur Verfügung. Patienten mit IOLU machten etwa 82% der OLU-Patienten aus, weshalb auf gesonderte Sichtung der Diagnosen in der IOLU-Gruppe verzichtet wurde. In erster Betrachtung gemäß Operationalisierung betrug ILU 94%, OLU 6% und IOLU 5%.

Tabelle 3.3.36.2.1.1: Verordnung von Temozolomid im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU)

	CNT_D_PSID_I**OLU**	CNT_D_PSID_I**LU**	CNT_D_PSID_**OLU**	Anteil IOLU an OLU	Anteil ambulant
	404	7016	490	82,45%	
total	7420		7506		
total	5,4%	93,5%	6,5%		
ambulant	429	6981	518	82,82%	

	7410		7499		
	5,8%	93,1%	6,9%		99,91%

Die drei Gruppen (ILU, OLU, IOLU) wiesen – soweit die Datenschutzregelung dies ermessen lässt – ähnliche Altersverteilungen mit Häufungen in der 4. bis 8. Dekade auf (Tab. 3.3.36.2.1.2, Abb. 3.3.36.2.2.1).

Tabelle 3.3.36.2.1.2: Verordnung von Temozolomid im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	CNT_D_PSID_**IOLU**	CNT_D_PSID_**ILU**	CNT_D_PSID_**OLU**
< 1			
1 < 14	30	161	32
14 < 18	30	58	30
18 < 30	34	303	39
30 < 40	30	672	30
40 < 50	53	1415	68
50 < 60	71	1669	84
60 < 70	77	1597	91
70 < 80	89	1051	109
80 < 90	30	90	30
90 < 100	30		30
>= 100			
subtotal min	329	7016	427
subtotal max	474	7016	543
total min	7345		7443
total max	7490		7559
total min	4,5%	94,3%	5,7%
total max	6,3%	92,8%	7,2%

3.3.36.2.2 Übersicht: Verordnungen nach Geschlecht und Altersgruppen

Bei einem Anteil von etwa 44% des weiblichen Geschlechtes („1“) war die Quote des OLU beim weiblichen Geschlecht um relativ etwa 10% höher (Tab. 3.3.36.2.2.1, Abb. 3.3.36.2.2.1).

Tabelle 3.3.36.2.2.1: Verordnung von Temozolomid im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht (1=w, 2=m)

AGEGROUP	SEX	CNT_D_PSID_**IOLU**	CNT_D_PSID_**ILU**	CNT_D_PSID_**OLU**	SEX	CNT_D_PSID_**IOLU**	CNT_D_PSID_**ILU**	CNT_D_PSID_**OLU**
< 1	1				2	0	0	0
1 < 14	1	30	66	30	2	30	95	30
14 < 18	1	30	30	30	2	30	30	30
18 < 30	1	30	110	30	2	30	193	30
30 < 40	1	30	276	30	2	30	396	30
40 < 50	1	30	612	33	2	30	803	35
50 < 60	1	31	731	34	2	40	938	50

60 < 70	1	32	743	42	2	45	854	49
70 < 80	1	49	461	56	2	40	590	53
80 < 90	1	30	33	30	2	30	57	30
90 < 100	1				2	30	0	30
>= 100	1				2	0	0	0
subtotal min		118	3033	170		132	3927	193
subtotal max		292	3062	315		335	3956	367
total min		3151		3203		4059		4120
total max		3354		3377		4291		4323
total min		3,7%	94,7%	5,3%		3,3%	95,3%	4,7%
total max		8,7%	90,7%	9,3%		7,8%	91,5%	8,5%
total min								7323
total max								7700
total min				43,7%				56,3%
total max				43,9%				56,1%

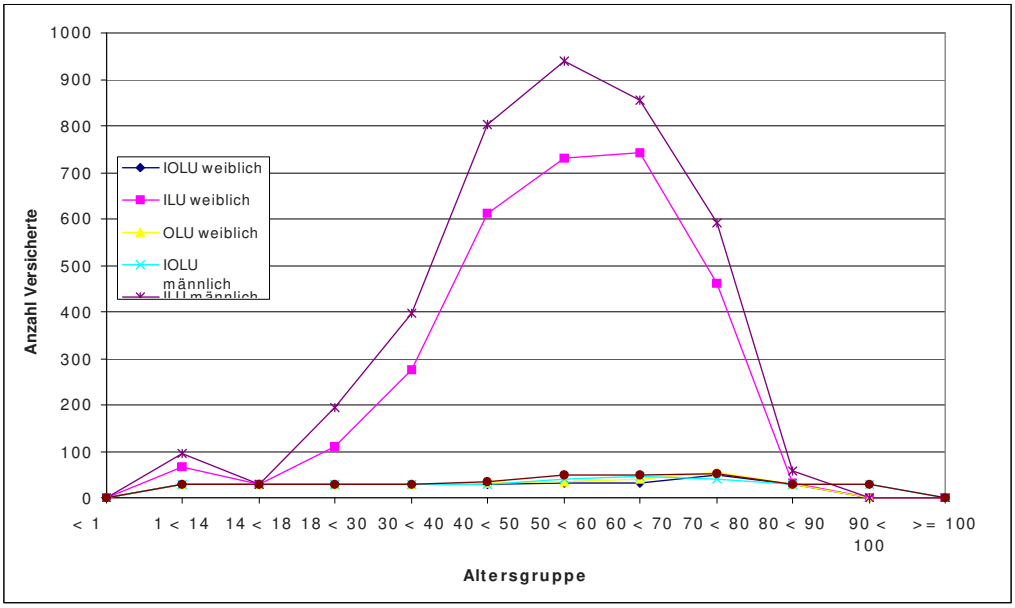


Abbildung 3.3.36.2.2.1: Verordnung von Temozolomid im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht

3.3.36.2.3 Analyse der Diagnosen in der In-Label-Gruppe

In der ILU-Gruppe fanden sich 18.226 Nennungen von 10 Kodes gemäß Operationalisierung, also mehr als das Doppelte der Größe der ILU-Gruppe (Tab. 3.3.36.2.3.1). Ursachen können nur Mehrfachkodierungen sein, also Komorbiditäten und oder infolge zwischen Ärzten und über die Quartale variierender Kodiergewohnheiten wechselnde Kodes, auch unterschiedliche Kodes zum selben Sachverhalt. Dennoch ist sicher, daß jedem Versicherten der ILU-Gruppe mindestens einmal einer dieser In-Label-Kodes zugeordnet wurde. Beachtenswert ist, daß nahezu allen Patienten mindestens einmal im Beobachtungszeitraum der unspezifische Kode C719 (Bösartige Neubildung: Gehirn, nicht näher bezeichnet) zugeordnet wurde.

Tabelle 3.3.36.2.3.1: Verordnung von Temozolomid im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU): Versicherte mit Nennung der Indikationen

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen	Anteil an ILU total
C710	Bösartige Neubildung: Zerebrum, ausgenommen Hirnlappen und Ventrikel	1527	8,4%	21,76%
C711	Bösartige Neubildung: Frontallappen	2696	14,8%	38,43%
C712	Bösartige Neubildung: Temporallappen	2560	14,0%	36,49%
C713	Bösartige Neubildung: Parietallappen	1531	8,4%	21,82%
C714	Bösartige Neubildung: Okzipitallappen	526	2,9%	7,50%
C715	Bösartige Neubildung: Hirnventrikel	97	0,5%	1,38%
C716	Bösartige Neubildung: Zerebellum	199	1,1%	2,84%
C717	Bösartige Neubildung: Hirnstamm	240	1,3%	3,42%
C718	Bösartige Neubildung: Gehirn, mehrere Teilbereiche überlappend	2042	11,2%	29,10%
C719	Bösartige Neubildung: Gehirn, nicht näher bezeichnet	6808	37,4%	97,04%
			18226	
			ILU total	7016

3.3.36.2.4 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen

Das Mindestalter wurde mit 3 Jahren angenommen. Wegen der aus Effizienzgründen gebotenen Standardabfragen konnte diese Altersgrenze nicht gewürdigt werden. Gemäß Tabellen 3.3.36.2.2.1 und 3.3.36.2.4.1 waren, soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung zulässt, etwa 3,5% der Patienten (was 252 bis 281 Patienten entspricht) jünger als 18 Jahre.

Tabelle 3.3.36.2.4.1: Verordnung von Temozolomid im Alter von <18 Jahren (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	ILU+OLU
< 1 min	0,00000%	0,00000%	0,00000%	0,000%
1 < 14 min	0,01361%	2,16311%	0,42993%	2,593%
14 < 18 min	0,01361%	0,77926%	0,01344%	0,793%
< 1 max	0,00000%	0,00000%	0,00000%	0,000%
1 < 14 max	0,40053%	2,12991%	0,42334%	2,553%
14 < 18 max	0,40053%	0,76730%	0,39688%	1,164%
AGEGROUP	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	ILU+OLU
0 < 18 min	0,02723%	2,94236%	0,44337%	3,386%
0 < 18 max	0,80107%	2,89721%	0,82021%	3,717%

3.3.36.2.5 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen nach Geschlecht

Das Mindestalter wurde mit 3 Jahren angenommen. Wegen der aus Effizienzgründen gebotenen Standardabfragen konnte diese Altersgrenze nicht gewürdigt werden. Gemäß Tab. 3.3.36.2.2.1 und Tab. 3.3.36.2.5.1 war der Umfang des Off-Label-Use bezüglich des Anwendungsgebietes zwischen den Geschlechtern in dieser Altersgruppe vergleichbar, soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung erlaubt.

Tabelle 3.3.36.2.5.1: Verordnung von Temozolomid bei Kindern und Jugendlichen als Anteil aller Verordnungen gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU), differenziert nach Geschlecht (max/min gemäß Datenschutzregelung; 1=w, 2=m).

AGEGROUP	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**
< 1 min	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%
1 < 14 min	1	0,032%	2,061%	0,031%	2	0,025%	2,306%	0,024%
14 < 18 min	1	0,032%	0,031%	0,031%	2	0,025%	0,024%	0,024%
< 1 max	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%
1 < 14 max	1	0,894%	1,954%	0,888%	2	0,699%	2,198%	0,694%
14 < 18 max	1	0,894%	0,888%	0,888%	2	0,699%	0,694%	0,694%
AGEGROUP	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**
0 < 18 min	1	0,063%	2,092%	0,062%	2	0,049%	2,330%	0,049%
0 < 18 max	1	1,789%	2,843%	1,777%	2	1,398%	2,892%	1,388%

3.3.36.2.6 Analyse der Diagnosen in der Off-Label-Gruppe

In der OLU-Gruppe waren 39 Diagnosen mit 3.085 Nennungen bei einer Gruppengröße von 490 zu sichten. An Rang 1 fand sich der Kode C439 (Bösartiges Melanom der Haut, nicht näher bezeichnet) bei etwa 45% der OLU-Gruppe (Tab. 3.3.36.2.6.1), an den Rängen 3 bis 5 sekundäre Neubildungen (Metastasen). Kodes zu Metastasen wurden doppelt so häufig genannt wie der Größe der OLU-Gruppe entsprach. Diese Kodes sind zwar überwiegend disjunkt, aber ein Patient kann von Metastasen gleichzeitig an unterschiedlichen Lokalisationen betroffen sein. Formal kann also nicht ausgeschlossen werden, daß der Off-Label-Use unvollständig aufgeklärt blieb.

Tabelle 3.3.36.2.6.1: Verordnung von Temozolomid außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): die 20 am häufigsten genannten Diagnosen (482% der OLU-Gruppe, 244% Malignome betreffend, 201% Metastasen)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
C439	Bösartiges Melanom der Haut, nicht näher bezeichnet	220	7,1%	44,9%
I1090	Essentielle Hypertonie, nicht näher bezeichnet: Ohne Angabe einer hypertensiven Krise	193	6,3%	39,4%
C780	Sekundäre bösartige Neubildung der Lunge	192	6,2%	39,2%
C793	Sekundäre bösartige Neubildung des Gehirns und der Hirnhäute	183	5,9%	37,3%
C787	Sekundäre bösartige Neubildung der Leber und der intrahepatischen Gallengänge	150	4,9%	30,6%
I1000	Benigne essentielle Hypertonie: Ohne Angabe einer hypertensiven Krise	145	4,7%	29,6%
E876	Hypokaliämie	121	3,9%	24,7%
C795	Sekundäre bösartige Neubildung des Knochens und des Knochenmarkes	116	3,8%	23,7%
R11	Übelkeit und Erbrechen	107	3,5%	21,8%
Z9581	Vorhandensein eines operativ implantierten vaskulären Katheterverweilsystems	97	3,1%	19,8%

Z926	Zytostatische Chemotherapie wegen bösartiger Neubildung in der Eigenanamnese	96	3,1%	19,6%
C779	Sekundäre und nicht näher bezeichnete bösartige Neubildung: Lymphknoten, nicht näher bezeichnet	94	3,0%	19,2%
E1190	Nicht primär insulinabhängiger Diabetes mellitus [Typ-2-Diabetes]: Ohne Komplikationen: Nicht als entgleist bezeichnet	93	3,0%	19,0%
Z512	Andere Chemotherapie	93	3,0%	19,0%
C792	Sekundäre bösartige Neubildung der Haut	92	3,0%	18,8%
C799	Sekundäre bösartige Neubildung nicht näher bezeichneter Lokalisation	86	2,8%	17,6%
Z511	Chemotherapie-Sitzung wegen bösartiger Neubildung	76	2,5%	15,5%
K590	Obstipation	75	2,4%	15,3%
Z923	Bestrahlung in der Eigenanamnese	69	2,2%	14,1%
C7988	Sekundäre bösartige Neubildung sonstiger näher bezeichneter Lokalisationen	64	2,1%	13,1%

Insgesamt fanden sich 12 Kodes aus ICD-Kapitel C (Bösartige Neubildungen) mit Nennungen von Metastasen entsprechend 207% der OLU-Gruppe (Tab. 3.3.36.2.6.2), aber abgesehen vom Malignen Melanom keine weiteren Primärtumoren. Die Kodes zum malignen Melanom (Tab. 3.3.36.2.6.2) sind nicht disjunkt, die Nennungen können also nicht addiert werden. Indem abgesehen vom malignen Melanom die Primärtumoren unbekannt blieben, blieb also die Hälfte des Off-Label-Use unaufklärbar. Daß die Primärtumoren der kodierten Metastasen – möglicherweise abgesehen vom malignen Melanom – nicht kodiert wurden, dürfte Ausdruck des Fehlens ambulanter Kodierrichtlinien (deren Einführung 2011 ausgesetzt wurde) sein. Andererseits ist zu bedenken, daß infolge der geringen Größe der OLU-Gruppe die Datenschutzregelung erhebliche Auswirkungen im Sinne einer Überschätzung der Nennungen haben kann.

Tabelle 3.3.36.2.6.2: Verordnung von Temozolomid außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): die Diagnosen aus ICD-Kapitel C (144% der OLU-Gruppe; aus ICD-Kapitel C & D: 101% der OLU-Gruppe

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
C435	Bösartiges Melanom des Rumpfes	59	1,9%	12,0%
C437	Bösartiges Melanom der unteren Extremität, einschließlich Hüfte	37	1,2%	7,6%
C439	Bösartiges Melanom der Haut, nicht näher bezeichnet	220	7,1%	44,9%
C770	Sekundäre und nicht näher bezeichnete bösartige Neubildung: Lymphknoten des Kopfes, des Gesichtes und des Halses	35	1,1%	7,1%
C779	Sekundäre und nicht näher bezeichnete bösartige Neubildung: Lymphknoten, nicht näher bezeichnet	94	3,0%	19,2%
C780	Sekundäre bösartige Neubildung der Lunge	192	6,2%	39,2%

C787	Sekundäre bösartige Neubildung der Leber und der intrahepatischen Gallengänge	150	4,9%	30,6%
C792	Sekundäre bösartige Neubildung der Haut	92	3,0%	18,8%
C793	Sekundäre bösartige Neubildung des Gehirns und der Hirnhäute	183	5,9%	37,3%
C795	Sekundäre bösartige Neubildung des Knochens und des Knochenmarkes	116	3,8%	23,7%
C7988	Sekundäre bösartige Neubildung sonstiger näher bezeichneter Lokalisationen	64	2,1%	13,1%
C799	Sekundäre bösartige Neubildung nicht näher bezeichneter Lokalisation	86	2,8%	17,6%

Beim Vergleich der Häufigkeiten (Anteil an der Gruppe) der Nennungen aller ICD-Kodes der OLU-Gruppe mit den Häufigkeiten derselben Kodes der ILU-Gruppe wurden 9 Kodes der OLU-Gruppe in der ILU-Gruppe nicht angetroffen. Die 30 angetroffenen Kodes bedeuten, daß in der ILU-Gruppe diese Diagnosen als Komorbiditäten oder Diagnosewechsel im Beobachtungszeitraum vertreten waren, die in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use hätten motiviert haben können, sofern es sich nicht um scheinbaren Off-Label-Use infolge unvollständiger Kodierung handelte. 27 Kodes (einschließlich der in der ILU-Gruppe nicht angetroffenen Kodes) waren in der OLU-Gruppe häufiger als in der ILU-Gruppe, 12 Kodes in der ILU-Gruppe (Abb. 3.3.36.2.6.1). Formallogisch kann nicht davon ausgegangen werden, nur die in der OLU-Gruppe häufigeren Diagnosen kämen als Motiv für einen Off-Label-Use in Frage, denn z.B. eine Komorbidität in der ILU-Gruppe kann sehr wohl in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use initiiert haben.

Zu den Diagnosen mit den größten Unterschieden der Häufigkeiten gehörten die o.g. Malignome (Tab. 3.3.36.2.6.3).

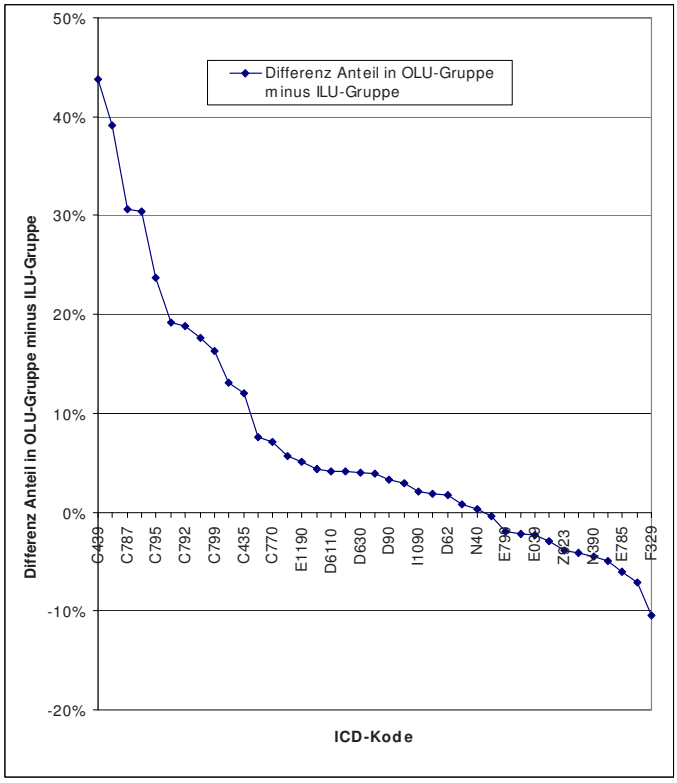


Abbildung 3.3.36.2.6.1: Verordnung von Temozolomid außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) der Diagnosen

Tabelle 3.3.36.2.6.3: Verordnung von Temozolomid außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Die Diagnosen mit den Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) der Diagnosen

ICD_CODE	Differenz Anteil in OLU-Gruppe minus ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an ILU total	ErsterWert von Anteil an OLU-Gruppe	ErsterWert von ICD_TITEL_2010/2011
C439	43,79%	1,11%	44,90%	Bösartiges Melanom der Haut, nicht näher bezeichnet
C780	39,18%	0,00%	39,18%	Sekundäre bösartige Neubildung der Lunge
C787	30,61%	0,00%	30,61%	Sekundäre bösartige Neubildung der Leber und der intrahepatischen Gallengänge
C793	30,46%	6,88%	37,35%	Sekundäre bösartige Neubildung des Gehirns und der Hirnhäute
C795	23,67%	0,00%	23,67%	Sekundäre bösartige Neubildung des Knochens und des Knochenmarkes
C779	19,18%	0,00%	19,18%	Sekundäre und nicht näher bezeichnete bösartige Neubildung: Lymphknoten, nicht näher bezeichnet

C792	18,78%	0,00%	18,78%	Sekundäre bösartige Neubildung der Haut
Z9581	17,69%	2,11%	19,80%	Vorhandensein eines operativ implantierten vaskulären Katheterverweilsystems
C799	16,33%	1,23%	17,55%	Sekundäre bösartige Neubildung nicht näher bezeichneter Lokalisation
C7988	13,06%	0,00%	13,06%	Sekundäre bösartige Neubildung sonstiger näher bezeichneter Lokalisationen
C435	12,04%	0,00%	12,04%	Bösartiges Melanom des Rumpfes
C437	7,55%	0,00%	7,55%	Bösartiges Melanom der unteren Extremität, einschließlich Hüfte
C770	7,14%	0,00%	7,14%	Sekundäre und nicht näher bezeichnete bösartige Neubildung: Lymphknoten des Kopfes, des Gesichtes und des Halses
Z4520	5,62%	1,11%	6,73%	Anpassung und Handhabung eines operativ implantierten vaskulären Katheterverweilsystems
E1190	5,05%	13,93%	18,98%	Nicht primär insulinabhängiger Diabetes mellitus [Typ-2-Diabetes]: Ohne Komplikationen: Nicht als entgleist bezeichnet
E876	4,33%	20,37%	24,69%	Hypokaliämie
D6110	4,15%	2,38%	6,53%	Aplastische Anämie infolge zytostatischer Therapie
R11	4,12%	17,72%	21,84%	Übelkeit und Erbrechen
D630	4,00%	2,12%	6,12%	Anämie bei Neubildungen
K590	3,89%	11,42%	15,31%	Obstipation
D90	3,29%	3,45%	6,73%	Immunkompromittierung nach Bestrahlung, Chemotherapie und sonstigen immunsuppressiven Maßnahmen
D6958	2,95%	3,38%	6,33%	Sonstige sekundäre Thrombozytopenien, nicht als transfusionsrefraktär bezeichnet
I1090	2,10%	37,29%	39,39%	Essentielle Hypertonie, nicht näher bezeichnet: Ohne Angabe einer hypertensiven Krise
Z926	1,92%	17,67%	19,59%	Zytostatische Chemotherapie wegen bösartiger Neubildung in der Eigenanamnese
D62	1,73%	4,39%	6,12%	Akute Blutungsanämie
E86	0,79%	6,56%	7,35%	Volumenmangel
N40	0,36%	8,01%	8,37%	Prostatahyperplasie
Z511	-0,37%	15,88%	15,51%	Chemotherapie-Sitzung wegen bösartiger Neubildung
E790	-1,92%	8,04%	6,12%	Hyperurikämie ohne Zeichen von entzündlicher Arthritis oder tophischer Gicht

I1000	-2,16%	31,76%	29,59%	Benigne essentielle Hypertonie: Ohne Angabe einer hypertensiven Krise
E039	-2,36%	9,09%	6,73%	Hypothyreose, nicht näher bezeichnet
H522	-2,88%	15,74%	12,86%	Astigmatismus
Z923	-3,85%	17,93%	14,08%	Bestrahlung in der Eigenanamnese
E780	-4,17%	17,23%	13,06%	Reine Hypercholesterinämie
N390	-4,44%	12,60%	8,16%	Harnwegsinfektion, Lokalisation nicht näher bezeichnet
Z512	-4,97%	23,95%	18,98%	Andere Chemotherapie
E785	-6,03%	12,56%	6,53%	Hyperlipidämie, nicht näher bezeichnet
H524	-7,08%	13,61%	6,53%	Presbyopie
F329	-10,46%	16,99%	6,53%	Depressive Episode, nicht näher bezeichnet

In der Literatur wird der Einsatz von Temozolomid bei fortgeschrittenem malignen Melanom diskutiert. Formal kann nicht ausgeschlossen werden, daß alle kodierten sekundären Neubildungen mit malignen Melanomen als Primärtumor zusammenhängen. Debei ist zu bedenken, daß infolge der geringen Größe der OLU-Gruppe die Datenschutzregelung erhebliche Auswirkungen im Sinne einer Überschätzung der Nennungen haben kann. Umgekehrt bleibt möglich, daß die kodierten sekundären Neubildungen unterschiedlichste – aber nicht kodierte – Primärtumoren hatten. Dazu können aber die mit dem In-Label-Use operationalisierenden Kodes aus dem Bereich C71 (Bösartige Neubildung des Gehirns) nicht gehören, denn autochthone Tumoren des Hirngewebes metastasieren sehr selten, vermutlich weil die Patienten infolge der lokalen Wirkungen im Schädel zu früh sterben, um Metastasen noch erleben zu können. Damit wäre die Häufigkeit der Nennungen sekundärer Neubildungen unvereinbar.

Eine seltene Krankheit wurde nicht entdeckt.

3.3.36.3 Bewertung:

Die Operationalisierbarkeit des In-Label-Use erwies sich als gut, sofern die Nebenbedingungen außer Acht gelassen werden. Ohne Notwendigkeit von Rekonstrukionen ergab sich, daß Temozolomid im Beobachtungszeitraum 2010 und 2011 bei etwa 6% off-label eingesetzt wurde. Dieser Off-Label-Use ließ sich nicht vollständig aufklären, weil für die kodierten Metastasen die Primärtumor nicht – jedenfalls nicht vollständig – kodiert wurden. Dabei ist zu bedenken, daß infolge der geringen Größe der OLU-Gruppe die Datenschutzregelung erhebliche Auswirkungen im Sinne einer Überschätzung der Nennungen haben kann. Eindeutig aber galt der Off-Label-Use – vermutlich fortgeschrittenen –malignen Melanomen der Haut. In der Literatur wird die Behandlung fortgeschrittener maligner Melanome der Haut mit Temozolomid diskutiert.

Das weibliche Geschlecht hatte einen Anteil von etwa 44%, was mit epidemiologischen Daten zur Prävalenz hirneigener Tumoren vereinbar ist. Entsprechendes gilt für die Altersverteilung einschließlich des ersten Gipfels in der Kindheit.

Das Mindestalter von 3 Jahren konnte nicht spezifisch gewürdigt werden; etwa 3,5% der mit Temozolomid Behandelten waren Kinder- und Jugendliche.

3.3.36.3.1 OLU-Relevanz aus Perspektive seltener Krankheiten

Eine seltene Krankheiten wurde nicht entdeckt.

3.3.36.3.2 OLU-Relevanz aus quantitativer Perspektive

Temozolomid wurde bei etwa 3% off-label bei malignen Melanomen eingesetzt, bei weiteren etwa 3% bei Metastasen, deren Primärtumoren nicht kodiert worden waren, bei denen es sich aber formal ebenfalls um maligne Melanome gehandelt haben könnte.

3.3.37 Temsirolimus (L01XE09)

3.3.37.1 Anwendungsgebiete (2007/2012/2016):

Nierenzellkarzinom

- Torisel ist angezeigt zur First-line-Behandlung des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms (renal cell carcinoma, RCC) bei erwachsenen Patienten, die mindestens 3 von 6 prognostischen Risikofaktoren aufweisen.

Mantelzell-Lymphom

- Torisel ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem und/oder refraktärem Mantelzell-Lymphom (mantle cell lymphoma, MCL),

Die optimale Behandlungsdauer ist nicht festgeschrieben.

Als Mindestalter wurden 18 Jahre angenommen („Es gibt im Anwendungsgebiet Behandlung von Nierenzellkarzinom und Mantelzell-Lymphom keinen relevanten Nutzen von Temsirolimus bei Kindern und Jugendlichen. Aufgrund von Wirksamkeitsbedenken, basierend auf den verfügbaren Daten, sollte Temsirolimus nicht bei pädiatrischen Patienten zur Behandlung von Neuroblastomen, Rhabdomyosarkomen oder hochgradigen Gliomen angewendet werden.“).

Operationalisierung der Anwendungsgebiete:

- C64 Bösartige Neubildung der Niere, ausgenommen Nierenbecken
- C83.1 Mantelzell-Lymphom

Kritik der Operationalisierung

Die Operationalisierung wurde nur als befriedigend bewertet, weil der Krankheitsstadien und Nebenbedingungen nicht gewürdigt werden konnten.

3.3.37.2. Ergebnisse:

3.3.37.2.1 Übersicht: Verordnungen nach Altersgruppen

Mit Temsirolimus wurden n=997 (OLU+ILU) bzw. n=979 (ILU+IOLU) Patienten behandelt (Tab. 3.3.37.2.1.1). Bei 100% der Patienten standen der Auswertung ambulant und ggf. anläßlich eines stationären Aufenthaltes im Beobachtungszeitraum kodierte Diagnosen zur Verfügung. Patienten mit IOLU machten 72% der OLU-Patienten aus. In erster Betrachtung gemäß Operationalisierung betrug ILU 94%, OLU 6% und IOLU 5%.

Tabelle 3.3.37.2.1.1: Verordnung von Temsirolimus im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU)

	CNT_D_PSID **_IOLU**	CNT_D_PSID **_ILU**	CNT_D_PSID **_OLU**	Anteil IOLU an OLU	Anteil ambulant
	47	932	65	72,31%	
total	979		997		
total	4,8%	93,5%	6,5%		
ambulant	87	888	109	79,82%	
	975		997		
	8,9%	89,1%	10,9%		100,00%

Die Altersverteilungen der drei Gruppen (ILU, OLU, IOLU) waren vergleichbar mit Gipfeln in der 8. Dekade (Tab. 3.3.37.2.1.2, Abb. 3.3.37.2.2.1), soweit die Datenschutzregelung eine Einschätzung erlaubte.

Tabelle 3.3.37.2.1.2: Verordnung von Temsirolimus im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	CNT_D_PSID **_IOLU**	CNT_D_PSID **_ILU**	CNT_D_PSID **_OLU**
< 1			
1 < 14			
14 < 18			
18 < 30		30	30
30 < 40		30	
40 < 50	30	43	30
50 < 60	30	151	30
60 < 70	30	252	30
70 < 80	30	409	30
80 < 90	30	70	30
90 < 100		30	
>= 100			
subtotal min	5	928	6
subtotal max	150	1015	180
total min	933		934
total max	1165		1195
total min	0,5%	99,4%	0,6%
total max	12,9%	84,9%	15,1%

3.3.37.2.2 Übersicht: Verordnungen nach Geschlecht und Altersgruppen

Bei einem Anteil von etwa 34% bis 42% (Datenschutzregelung) des weiblichen Geschlechtes („1“) war die Quote des OLU bezüglich des Anwendungsgebietes bei beiden Geschlechtern vergleichbar (Tab. 3.3.37.2.2.1, Abb. 3.3.37.2.2.1), soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung erlaubte.

Tabelle 3.3.37.2.2.1: Verordnung von Temsirolimus im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht (1=w, 2=m)

AGEGROUP	SEX	CNT_D_PSID_**IOLU**	CNT_D_PSID_**ILU**	CNT_D_PSID_**OLU**	SEX	CNT_D_PSID_**IOLU**	CNT_D_PSID_**ILU**	CNT_D_PSID_**OLU**
< 1	1				2	0	0	0
1 < 14	1				2	0	0	0
14 < 18	1				2	0	0	0
18 < 30	1		30	30	2	0	0	0
30 < 40	1		30		2	0	30	0
40 < 50	1	30	30	30	2	30	34	30
50 < 60	1	30	41	30	2	30	110	30
60 < 70	1	30	86	30	2	30	166	30
70 < 80	1	30	150	30	2	30	259	30
80 < 90	1	30	33	30	2	30	37	30
90 < 100	1				2	0	30	0
>= 100	1				2	0	0	0
subtotal min		5	313	6		5	608	5
subtotal max		150	400	180		150	666	150
total min		318		319		613		613
total max		550		580		816		816
total min		1,6%	98,1%	1,9%		0,8%	99,2%	0,8%
total max		27,3%	69,0%	31,0%		18,4%	81,6%	18,4%
total min								932
total max								1396
total min				34,2%				65,8%
total max				41,5%				58,5%

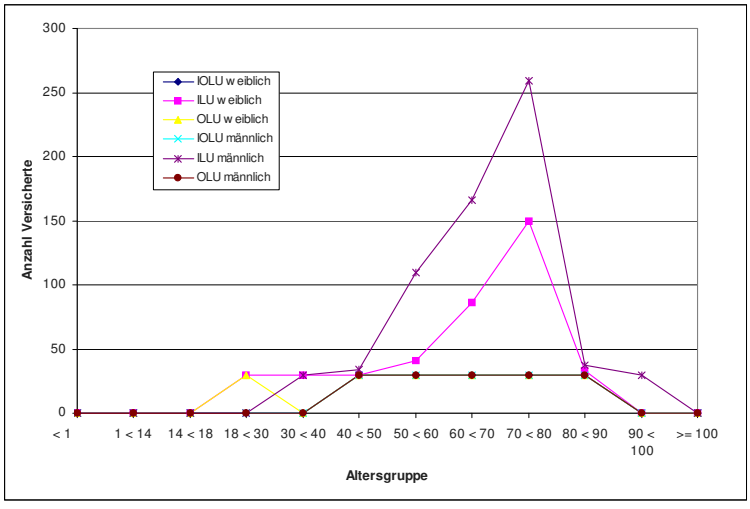


Abbildung 3.3.37.2.2.1: Verordnung von Temsirolimus im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht

3.3.37.2.3 Analyse der Diagnosen in der In-Label-Gruppe

In der ILU-Gruppe fanden sich 936 Nennungen von 2 Kodes gemäß Operationalisierung, also der Größe der ILU-Gruppe entsprechend (Tab. 3.3.37.2.3.1). Kodes zu Nierenzellkarzinomen führten bei weitem.

Tabelle 3.3.37.2.3.1: Verordnung von Temsirolimus im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU): Versicherte mit Nennung der Indikationen

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen	Anteil an ILU total
C64	Bösartige Neubildung der Niere, ausgenommen Nierenbecken	860	91,9%	92,27%
C831	Non-Hodgkin-Lymphom: Kleinzellig, gekerbt (diffus)	76	8,1%	8,15%
			936	
			ILU total	932

3.3.37.2.4 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen

Als Mindestalter wurden 18 Jahre angenommen. Gemäß Tabellen 3.3.37.2.2.1 und 3.3.37.2.4.1 waren, soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung zulässt, keine Patienten jünger als 18 Jahre.

Tabelle 3.3.37.2.4.1: Verordnung von Temsirolimus im Alter von <18 Jahren (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	ILU+OLU
0 < 18 min	0,00000%	0,00000%	0,00000%	0,000%
0 < 18 max	0,00000%	0,00000%	0,00000%	0,000%

3.3.37.2.5 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen nach Geschlecht

Als Mindestalter wurden 18 Jahre angenommen. Gemäß Tab. 3.3.37.2.2.1 und Tab. 3.3.37.2.5.1 wurde das Alter von 18 Jahren bei beiden Geschlechtern nicht unterschritten, soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung erlaubte.

Tabelle 3.3.37.2.5.1: Verordnung von Temsirolimus bei Kindern und Jugendlichen als Anteil aller Verordnungen gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU), differenziert nach Geschlecht (max/min gemäß Datenschutzregelung; 1=w, 2=m).

AGEGROUP	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**
0 < 18 min	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%
0 < 18 max	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%

3.3.37.2.6 Analyse der Diagnosen in der Off-Label-Gruppe

In der OLU-Gruppe war infolge der Datenschutzregelung nur eine quantifizierte Diagnose zu sichten (Tab. 3.3.37.2.6.1), weshalb zusätzlich auf die nicht-quantifizierten Daten zurückgegriffen wurde. Dabei fanden sich weitere Non-Hodgkin-Lymphome (Tab. 3.3.37.2.6.2). Methodologisch ist

zu bedenken, daß die Mantelzell-Lymphome erst seit 2011 spezifisch als solche kodiert werden können. Andere Non-Hodgkin-Lymphome werden in der Literatur für Temsirolimus diskutiert.

Tabelle 3.3.37.2.6.1: Verordnung von Temsirolimus außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): die Diagnosen

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
C838	Sonstige Typen des diffusen Non-Hodgkin-Lymphoms	30	100,0%	46,2%
			30	65

Tabelle 3.3.37.2.6.2: Verordnung von Temsirolimus außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): die nicht quantifizierten Diagnosen aus ICD-Kapitel C

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011
C541	Bösartige Neubildung: Endometrium
C819	Hodgkin-Krankheit, nicht näher bezeichnet
C820	Non-Hodgkin-Lymphom: Kleinzellig, gekerbt, follikulär
C821	Non-Hodgkin-Lymphom: Gemischt klein- und großzellig, gekerbt, follikulär
C829	Follikuläres Non-Hodgkin-Lymphom, nicht näher bezeichnet
C830	Non-Hodgkin-Lymphom: Kleinzellig (diffus)
C833	Non-Hodgkin-Lymphom: Großzellig (diffus)
C835	Non-Hodgkin-Lymphom: Lymphoblastisch (diffus)
C838	Sonstige Typen des diffusen Non-Hodgkin-Lymphoms
C839	Diffuses Non-Hodgkin-Lymphom, nicht näher bezeichnet
C851	B-Zell-Lymphom, nicht näher bezeichnet
C857	Sonstige näher bezeichnete Typen des Non-Hodgkin-Lymphoms
C859	Non-Hodgkin-Lymphom, Typ nicht näher bezeichnet
C9590	Leukämie, nicht näher bezeichnet: Ohne Angabe einer kompletten Remission

Ein Vergleich der Häufigkeiten (Anteil an der Gruppe) der Nennungen aller ICD-Kodes der OLU-Gruppe mit den Häufigkeiten derselben Kodes der ILU-Gruppe konnte infolge der Datenschutzregelung nicht erfolgen. Immerhin fand sich der Kode C838 in der ILU-Gruppe nicht, während die unspezifischen Kodes C838 und C859 auch in der ILU-Gruppe vertreten waren.

3.3.37.3 Bewertung:

Der Off-Label-Use von Temsirolimus belief sich auf bis zu 6%. Methodologisch ist zu bedenken, daß die Mantelzell-Lymphome erst ab 2011 spezifisch als solche kodiert werden können. Als Kandidaten, die den Off-Label-Use motiviert haben könnten, wurden Andere Non-Hodgkin-Lymphome identifiziert, für die Temsirolimus in der Literatur diskutiert wird. Wie vollständig der Off-Label-Use aufgeklärt wurde, musste wegen der Datenschutzregelung offen bleiben.

Das weibliche Geschlecht hatte einen Anteil von 34% bis 42% (Datenschutzregelung), was mit der Geschlechtswendigkeit des dominierenden Nierenzellkarzinoms vereinbar wäre.

Das Mindestalter von 18 Jahren wurde nicht unterschritten, soweit die Datenschutzregelung eine Aussage erlaubte.

3.3.37.3.1 OLU-Relevanz aus Perspektive seltener Krankheiten

Als seltene Krankheiten, die einen Off-Label-Use von Temsirolimus motiviert haben konnten, wurden mutmaßlich andere Non-Hodgkin-Lymphome identifiziert; für die Temsirolimus in der Literatur diskutiert wird.

3.3.37.3.2 OLU-Relevanz aus quantitativer Perspektive

Der Off-Label-Use von Temsirolimus belief sich auf bis zu 6%, wobei die methodische Einschränkung zu bedenken ist, daß Mantelzell-Lymphome erst ab 2011 spezifisch als solche kodiert werden konnten.

3.3.38 Topotecan (L01XX17)

3.3.38.1 Anwendungsgebiete (1996/2006/2015):

Als Monotherapie ist Topotecan angezeigt zur Behandlung von:

- Patientinnen mit metastasierendem Ovarialkarzinom nach Versagen einer Primär-oder Folgetherapie.
- Patienten mit rezidiviertem kleinzelligem Lungenkarzinom (SCLC), die für eine Wiederbehandlung mit dem in der Primärtherapie verwendeten Behandlungsschema nicht geeignet sind.
- In Kombination mit Cisplatin ist Topotecan angezeigt zur Behandlung von Patientinnen mit Zervixkarzinom im Rezidiv nach Strahlentherapie und von Patientinnen im Stadium IVB der Erkrankung. Patientinnen, die vorher Cisplatin erhalten hatten, benötigen ein längeres behandlungsfreies Intervall, um die Behandlung mit dieser Kombination zu rechtfertigen

Die optimale Behandlungsdauer ist nicht festgeschrieben.

Als Mindestalter wurden 18 Jahre angenommen („Die Erfahrung bei Kindern ist begrenzt, daher kann keine Empfehlung zur Behandlung von pädiatrischen Patienten mit Topotecan gegeben werden“).

Operationalisierung der Anwendungsgebiete:

- C34.- Bösartige Neubildung der Bronchien und der Lunge
- C53.- Bösartige Neubildung der Cervix uteri
- C56 Bösartige Neubildung des Ovars

Kritik der Operationalisierung

Die Operationalisierung wurde als nur befriedigend bewertet, weil die Krankheitsstadien und Nebenbedingungen nicht gewürdigt werden konnten.

3.3.38.2. Ergebnisse:

3.3.38.2.1 Übersicht: Verordnungen nach Altersgruppen

Mit Topotecan wurden n=3.304 (OLU+ILU) bzw. n=3.278 (ILU+IOLU) Patienten behandelt (Tab. 3.3.38.2.1.1). Bei 99,97% der Patienten standen der Auswertung ambulant und ggf. anläßlich eines stationären Aufenthaltes im Beobachtungszeitraum kodierte Diagnosen, bei dem Rest ausschließlich anläßlich eines stationären Aufenthaltes kodierte Diagnosen zur Verfügung. Patienten mit IOLU machten 89% der OLU-Patienten aus. In erster Betrachtung gemäß Operationalisierung betrug ILU 93%, OLU 7% und IOLU 6%.

Tabelle 3.3.38.2.1.1: Verordnung von Topotecan im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU)

	CNT_D_PSID **_IOLU**	CNT_D_PSID **_ILU**	CNT_D_PSID **_OLU**	Anteil IOLU an OLU	Anteil ambulant
	210	3068	236	88,98%	
total	3278		3304		
total	6,4%	92,9%	7,1%		
ambulant	236	3035	268	88,06%	
	3271		3303		
	7,2%	91,9%	8,1%		99,97%

Die Altersverteilungen der drei Gruppen (ILU, OLU, IOLU) waren vergleichbar mit Gipfeln in der 7. Dekade (Tab. 3.3.38.2.1.2, Abb. 3.3.38.2.2.1), soweit die Datenschutzregelung eine Einschätzung erlaubte.

Tabelle 3.3.38.2.1.2: Verordnung von Topotecan im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	CNT_D_PSID **_IOLU**	CNT_D_PSID **_ILU**	CNT_D_PSID **_OLU**
< 1			
1 < 14	30		30
14 < 18	30	30	30
18 < 30	30	30	30
30 < 40	30	52	30
40 < 50	30	308	30
50 < 60	35	756	40
60 < 70	55	981	57
70 < 80	47	840	53
80 < 90	30	118	30
90 < 100		30	
>= 100			
subtotal min	143	3058	156
subtotal max	317	3145	330
total min	3201		3214
total max	3462		3475
total min	4,5%	95,1%	4,9%
total max	9,2%	90,5%	9,5%

3.3.38.2.2 Übersicht: Verordnungen nach Geschlecht und Altersgruppen

Bei einem Anteil von 75% bis 80% (Datenschutzregelung) des weiblichen Geschlechtes („1“) war die Quote des OLU bezüglich des Anwendungsgebietes bei beiden Geschlechtern vergleichbar (Tab. 3.3.38.2.2.1, Abb. 3.3.38.2.2.1), soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung erlaubte.

Tabelle 3.3.38.2.2.1: Verordnung von Topotecan im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht (1=w, 2=m)

AGEGROUP	SEX	CNT_D_PSID_**IOLU**	CNT_D_PSID_**ILU**	CNT_D_PSID_**OLU**	SEX	CNT_D_PSID_**IOLU**	CNT_D_PSID_**ILU**	CNT_D_PSID_**OLU**
< 1	1				2	0	0	0
1 < 14	1	30		30	2	30	0	30
14 < 18	1	30	30	30	2	30	0	30
18 < 30	1	30	30	30	2	30	0	30
30 < 40	1	30	51	30	2	30	30	30
40 < 50	1	30	271	30	2	30	37	30
50 < 60	1	30	591	30	2	30	165	30
60 < 70	1	34	757	36	2	30	224	30
70 < 80	1	31	645	35	2	30	195	30
80 < 90	1	30	89	30	2	30	30	30
90 < 100	1		30		2	0	0	0
>= 100	1				2	0	0	0
subtotal min		72	2407	78		9	623	9
subtotal max		275	2494	281		270	681	270
total min		2479		2485		632		632
total max		2769		2775		951		951
total min		2,9%	96,9%	3,1%		1,4%	98,6%	1,4%
total max		9,9%	89,9%	10,1%		28,4%	71,6%	28,4%
total min								3117
total max								3726
total min				79,7%				20,3%
total max				74,5%				25,5%

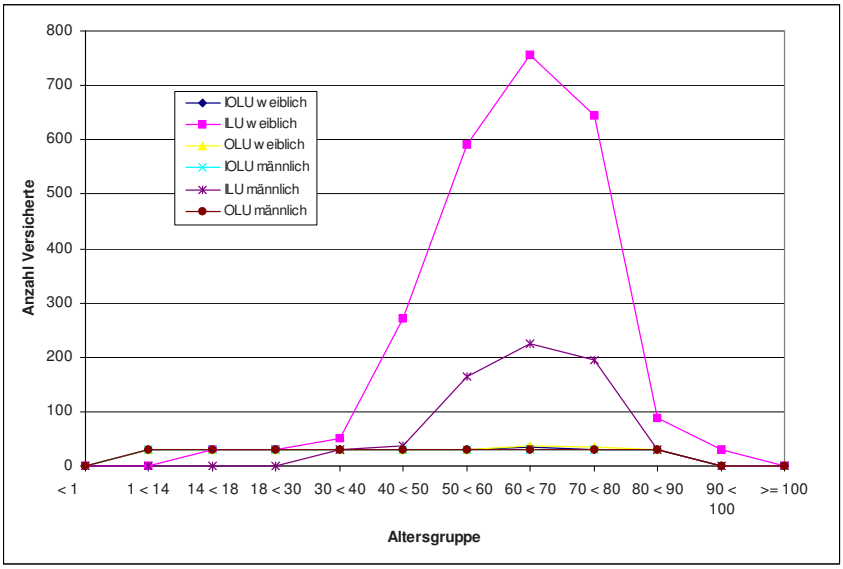


Abbildung 3.3.38.2.2.1: Verordnung von Topotecan im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht

3.3.38.2.3 Analyse der Diagnosen in der In-Label-Gruppe

In der ILU-Gruppe fanden sich 5.189 Nennungen von 11 Kodes gemäß Operationalisierung, also die Größe der ILU-Gruppe deutlich übersteigend (Tab. 3.3.38.2.3.1). Ursachen können nur Mehrfachkodierungen sein, also Komorbiditäten und oder infolge zwischen Ärzten und über die Quartale variierender Kodiergewohnheiten wechselnde Kodes, auch unterschiedliche Kodes zum selben Sachverhalt. Dennoch ist sicher, daß jedem Versicherten der ILU-Gruppe mindestens einmal einer dieser In-Label-Kodes zugeordnet wurde. Kodes zu bösartigen Neubildungen des Ovars führten.

Tabelle 3.3.38.2.3.1: Verordnung von Topotecan im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU): Versicherte mit Nennung der Indikationen

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen	Anteil an ILU total
C340	Bösartige Neubildung: Hauptbronchus	385	7,4%	12,55%
C341	Bösartige Neubildung: Oberlappen (-Bronchus)	495	9,5%	16,13%
C342	Bösartige Neubildung: Mittellappen (-Bronchus)	103	2,0%	3,36%
C343	Bösartige Neubildung: Unterlappen (-Bronchus)	206	4,0%	6,71%
C348	Bösartige Neubildung: Bronchus und Lunge, mehrere Teilbereiche überlappend	461	8,9%	15,03%
C349	Bösartige Neubildung: Bronchus oder Lunge, nicht näher bezeichnet	1150	22,2%	37,48%
C530	Bösartige Neubildung: Endozervix	107	2,1%	3,49%
C531	Bösartige Neubildung: Ektozervix	81	1,6%	2,64%
C538	Bösartige Neubildung: Cervix uteri, mehrere Teilbereiche überlappend	207	4,0%	6,75%
C539	Bösartige Neubildung: Cervix uteri, nicht näher bezeichnet	336	6,5%	10,95%
C56	Bösartige Neubildung des Ovars	1658	32,0%	54,04%
			5189	
			ILU total	3068

3.3.38.2.4 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen

Als Mindestalter wurden 18 Jahre angenommen. Gemäß Tabellen 3.3.38.2.2.1 und 3.3.38.2.4.1 waren, soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung zulässt, 0,1% bis 2,5% der Patienten jünger als 18 Jahre entsprechend 3 bis 90 Patienten.

Tabelle 3.3.38.2.4.1: Verordnung von Topotecan im Alter von <18 Jahren (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	ILU+OLU
< 1 min	0,00000%	0,00000%	0,00000%	0,000%
1 < 14 min	0,03124%	0,00000%	0,03111%	0,031%
14 < 18 min	0,03124%	0,03111%	0,03111%	0,062%
< 1 max	0,00000%	0,00000%	0,00000%	0,000%
1 < 14 max	0,86655%	0,00000%	0,86331%	0,863%

14 < 18 max	0,86655%	0,86331%	0,86331%	1,727%
AGEGROUP	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	ILU+OLU
0 < 18 min	0,06248%	0,03111%	0,06223%	0,093%
0 < 18 max	1,73310%	0,86331%	1,72662%	2,590%

3.3.38.2.5 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen nach Geschlecht

Als Mindestalter wurden 18 Jahre angenommen. Gemäß Tab. 3.3.38.2.2.1 und Tab. 3.3.38.2.5.1 wurde das Alter von 18 Jahren bei beiden Geschlechtern gleichermaßen unterschritten, soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung erlaubte.

Tabelle 3.3.38.2.5.1: Verordnung von Topotecan bei Kindern und Jugendlichen als Anteil aller Verordnungen gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU), differenziert nach Geschlecht (max/min gemäß Datenschutzregelung; 1=w, 2=m).

AGEGROUP	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**
< 1 min	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%
1 < 14 min	1	0,040%	0,000%	0,040%	2	0,158%	0,000%	0,158%
14 < 18 min	1	0,040%	0,040%	0,040%	2	0,158%	0,000%	0,158%
< 1 max	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%
1 < 14 max	1	1,083%	0,000%	1,081%	2	3,155%	0,000%	3,155%
14 < 18 max	1	1,083%	1,081%	1,081%	2	3,155%	0,000%	3,155%
AGEGROUP	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**
0 < 18 min	1	0,081%	0,040%	0,080%	2	0,316%	0,000%	0,316%
0 < 18 max	1	2,167%	1,081%	2,162%	2	6,309%	0,000%	6,309%

3.3.38.2.6 Analyse der Diagnosen in der Off-Label-Gruppe

In der OLU-Gruppe waren 14 Diagnosen mit 492 Nennungen zu sichten. Dabei fand sich als mögliches Motiv für den Off-Label-Use nur der unspezifische Kode C509 (Bösartige Neubildung: Brustdrüse, nicht näher bezeichnet) (Tab. 3.3.38.2.6.1). der in der Literatur für Topotecan diskutiert werden. Unter den nicht quantifizierten Diagnosen fanden sich darüber hinaus bösartige Neubildungen des Ösophagus, Magens, Rektums, Pankreas, der Nasennebenhöhlen, Knochen, Haut, Nerven, Vulva, Vagina, Prostata, des Uterus und des Gehirns (Tab. 3.3.38.2.6.2). Für bösartige Neubildungen des Ösophagus, Magens, Rektums, Pankreas, der Nasennebenhöhlen, Prostata, Sarkome und Glioblastome des Gehirns wird Topotecan in der Literatur diskutiert. Es war aber unentscheidbar, inwieweit Topotecan hier gezielt als Off-Label-Use eingesetzt wurde.

Tabelle 3.3.38.2.6.1: Verordnung von Topotecan außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): die quantifizierten Diagnosen

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
C509	Bösartige Neubildung: Brustdrüse, nicht näher bezeichnet	32	6,5%	13,6%
C780	Sekundäre bösartige Neubildung der Lunge	31	6,3%	13,1%
C786	Sekundäre bösartige Neubildung des Retroperitoneums und des Peritoneums	32	6,5%	13,6%

C787	Sekundäre bösartige Neubildung der Leber und der intrahepatischen Gallengänge	35	7,1%	14,8%
C795	Sekundäre bösartige Neubildung des Knochens und des Knochenmarkes	31	6,3%	13,1%
D62	Akute Blutungsanämie	31	6,3%	13,1%
D630	Anämie bei Neubildungen	34	6,9%	14,4%
E876	Hypokaliämie	37	7,5%	15,7%
I1000	Benigne essentielle Hypertonie: Ohne Angabe einer hypertensiven Krise	38	7,7%	16,1%
I1090	Essentielle Hypertonie, nicht näher bezeichnet: Ohne Angabe einer hypertensiven Krise	47	9,6%	19,9%
R11	Übelkeit und Erbrechen	31	6,3%	13,1%
Z511	Chemotherapie-Sitzung wegen bösartiger Neubildung	38	7,7%	16,1%
Z512	Andere Chemotherapie	33	6,7%	14,0%
Z9581	Vorhandensein eines operativ implantierten vaskulären Katheterverweilsystems	42	8,5%	17,8%
Gesamt Ergebnis		492	492	236

Tabelle 3.3.38.2.6.2 Verordnung von Topotecan außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): die nicht fizierten Diagnosen aus ICD-Kapitel C und (Auswahl) Kapitel Z

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011
C154	Bösartige Neubildung: Ösophagus, mittleres Drittel
C158	Bösartige Neubildung: Ösophagus, mehrere Teilbereiche überlappend
C159	Bösartige Neubildung: Ösophagus, nicht näher bezeichnet
C168	Bösartige Neubildung: Magen, mehrere Teilbereiche überlappend
C169	Bösartige Neubildung: Magen, nicht näher bezeichnet
C20	Bösartige Neubildung des Rektums
C250	Bösartige Neubildung: Pankreaskopf
C254	Bösartige Neubildung: Endokriner Drüsenanteil des Pankreas
C259	Bösartige Neubildung: Pankreas, nicht näher bezeichnet
C260	Bösartige Neubildung: Intestinaltrakt, Teil nicht näher bezeichnet
C318	Bösartige Neubildung: Nasennebenhöhlen, mehrere Teilbereiche überlappend
C319	Bösartige Neubildung: Nasennebenhöhle, nicht näher bezeichnet
C400	Bösartige Neubildung des Knochens und des Gelenkknorpels: Skapula und lange Knochen der oberen Extremität
C402	Bösartige Neubildung des Knochens und des Gelenkknorpels: Lange Knochen der unteren Extremität
C402	Bösartige Neubildung des Knochens und des Gelenkknorpels: Lange Knochen der unteren Extremität
C408	Bösartige Neubildung: Knochen und Gelenkknorpel der Extremitäten, mehrere Teilbereiche überlappend
C409	Bösartige Neubildung: Knochen und Gelenkknorpel einer Extremität, nicht näher bezeichnet
C411	Bösartige Neubildung des Knochens und des Gelenkknorpels: Unterkieferknochen
C414	Bösartige Neubildung des Knochens und des Gelenkknorpels: Beckenknochen
C419	Bösartige Neubildung: Knochen und Gelenkknorpel, nicht näher bezeichnet
C445	Sonstige bösartige Neubildungen: Haut des Rumpfes

C447	Sonstige bösartige Neubildungen: Haut der unteren Extremität, einschließlich Hüfte
C448	Sonstige bösartige Neubildungen: Haut, mehrere Teilbereiche überlappend
C449	Bösartige Neubildung der Haut, nicht näher bezeichnet
C473	Bösartige Neubildung: Periphere Nerven des Thorax
C479	Bösartige Neubildung: Periphere Nerven und autonomes Nervensystem, nicht näher bezeichnet
C499	Bösartige Neubildung: Bindegewebe und andere Weichteilgewebe, nicht näher bezeichnet
C504	Bösartige Neubildung: Oberer äußerer Quadrant der Brustdrüse
C508	Bösartige Neubildung: Brustdrüse, mehrere Teilbereiche überlappend
C509	Bösartige Neubildung: Brustdrüse, nicht näher bezeichnet
C510	Bösartige Neubildung der Vulva: Labium majus
C518	Bösartige Neubildung: Vulva, mehrere Teilbereiche überlappend
C519	Bösartige Neubildung: Vulva, nicht näher bezeichnet
C52	Bösartige Neubildung der Vagina
C541	Bösartige Neubildung: Endometrium
C548	Bösartige Neubildung: Corpus uteri, mehrere Teilbereiche überlappend
C61	Bösartige Neubildung der Prostata
C696	Bösartige Neubildung: Orbita
C710	Bösartige Neubildung: Zerebrum, ausgenommen Hirnlappen und Ventrikel
C714	Bösartige Neubildung: Okzipitallappen
C716	Bösartige Neubildung: Zerebellum
C719	Bösartige Neubildung: Gehirn, nicht näher bezeichnet
C749	Bösartige Neubildung: Nebenniere, nicht näher bezeichnet
C759	Bösartige Neubildung: Endokrine Drüse, nicht näher bezeichnet
C800	Bösartige Neubildung, primäre Lokalisation unbekannt, so bezeichnet
C809	Bösartige Neubildung, nicht näher bezeichnet

Ein Vergleich der Häufigkeiten (Anteil an der Gruppe) der Nennungen aller ICD-Kodes der OLU-Gruppe mit den Häufigkeiten derselben Kodes der ILU-Gruppe war infolge der Datenschutzregelung nicht sinnvoll.

3.3.38.3 Bewertung:

Der Off-Label-Use von Topotecan belief sich auf 7%. Als Kandidaten, die den Off-Label-Use motiviert haben könnten, wurden bösartige Neubildungen der Brustdrüse, des Ösophagus, Magens, Rektums, Pankreas, der Nasennebenhöhlen, Prostata, Sarkome und Glioblastome des Gehirns identifiziert. In der Literatur werden diese Indikationen für Topotecan diskutiert. Jedoch war infolge der Datenschutzregelung unentscheidbar, ob diese Neubildungen tatsächlich den Off-Label-Use mit Wahrscheinlichkeit motiviert hatten.

Das weibliche Geschlecht hatte einen Anteil von 75% bis 80% (Datenschutzregelung), was mit den führenden Indikationen Ovarialkarzinom und Zervixkarzinom vereinbar wäre.

Das Mindestalter von 18 Jahren wurde bei 0,1% bis 2,5% der Patienten entsprechend 3 bis 90 Patienten unterschritten, soweit die Datenschutzregelung eine Aussage erlaubte.

3.3.38.3.1 OLU-Relevanz aus Perspektive seltener Krankheiten

Als seltene Krankheiten, die einen Off-Label-Use von Topotecan motiviert haben konnten, wurden mutmaßlich bösartige Neubildungen des Ösophagus, Pankreas, der Nasennebenhöhlen, Sarkome und Glioblastome des Gehirns identifiziert; für die Topotecan in der Literatur diskutiert wird.

3.3.38.3.2 OLU-Relevanz aus quantitativer Perspektive

Der Off-Label-Use von Topotecan belief sich auf 7%.

3.3.39 Trabectedin (L01CX01)

3.3.39.1 Anwendungsgebiete (2007/2012/2016):

- Yondelis ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Weichteilsarkom nach Versagen von Anthrazyklinen und Ifosfamid, bzw. von Patienten, bei denen sich die Anwendung dieser Mittel nicht eignet. Die Wirksamkeitsdaten basieren vorwiegend auf Patienten mit Liposarkom und Leiomyosarkom.
- Yondelis in Kombination mit pegyliertem liposomalem Doxorubicin (PLD) ist indiziert für die Behandlung von Patientinnen mit einem platinsensiblen Ovarialkarzinomrezidiv.

Die optimale Behandlungsdauer ist nicht festgeschrieben.

Als Mindestalter wurden 18 Jahre angenommen („Yondelis sollte bei Kindern im Alter unter 18 Jahren mit pädiatrischen Sarkomen nicht angewendet werden, da Bedenken hinsichtlich der Wirksamkeit bestehen.").

Operationalisierung der Anwendungsgebiete:

- C49.- Bösartige Neubildung sonstigen Bindegewebes und anderer Weichteilgewebe
- C56 Bösartige Neubildung des Ovars

Kritik der Operationalisierung

Die Operationalisierung wurde als befriedigend bewertet, weil die Nebenbedingungen nicht gewürdigt werden konnten.

3.3.39.2. Ergebnisse:

3.3.39.2.1 Übersicht: Verordnungen nach Altersgruppen

Mit Trabectedin wurden n=872 (OLU+ILU) bzw. n=868 (ILU+IOLU) Patienten behandelt (Tab. 3.3.39.2.1.1). Bei 99,89% der Patienten standen der Auswertung ambulant und ggf. anläßlich eines stationären Aufenthaltes im Beobachtungszeitraum kodierte Diagnosen, bei dem Rest ausschließlich anläßlich eines stationären Aufenthaltes kodierte Diagnosen zur Verfügung. Patienten mit IOLU machten 89% der OLU-Patienten aus. In erster Betrachtung gemäß Operationalisierung betrug ILU 96%, OLU 4% und IOLU 4%.

Tabelle 3.3.39.2.1.1: Verordnung von Trabectedin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU)

	CNT_D_PSID_ **IOLU**	CNT_D_PSID_ **ILU**	CNT_D_PSID_ **OLU**	Anteil IOLU an OLU	Anteil ambulant
	32	836	36	88,89%	
total	868		872		
total	3,7%	95,9%	4,1%		
ambulant	45	819	52	86,54%	
	864		871		
	5,2%	94,0%	6,0%		99,89%

Die Altersverteilungen der drei Gruppen (ILU, OLU, IOLU) konnten infolge der Datenschutzregelung nicht sinnvoll verglichen werden (Tab. 3.3.39.2.1.2, Abb. 3.3.39.2.2.1).

Tabelle 3.3.39.2.1.2: Verordnung von Trabectedin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	CNT_D_PSID_**IOLU**	CNT_D_PSID_**ILU**	CNT_D_PSID_**OLU**
< 1			
1 < 14			
14 < 18			
18 < 30	30	30	30
30 < 40	30	35	30
40 < 50	30	135	30
50 < 60	30	235	30
60 < 70	30	218	30
70 < 80	30	178	30
80 < 90	30	30	30
90 < 100			
>= 100			
subtotal min	7	803	7
subtotal max	210	861	210
total min	810		810
total max	1071		1071
total min	0,9%	99,1%	0,9%
total max	19,6%	80,4%	19,6%

3.3.39.2.2 Übersicht: Verordnungen nach Geschlecht und Altersgruppen

Bei einem Anteil von etwa 70% bis 85% (Datenschutzregelung) des weiblichen Geschlechtes („1“) lag die Quote des OLU bezüglich des Anwendungsgebietes beim männliche Geschlecht relativ um 49% bis 79% höher (Tab. 3.3.39.2.2.1, Abb. 3.3.39.2.2.1), soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung erlaubte.

Tabelle 3.3.39.2.2.1: Verordnung von Trabectedin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht (1=w, 2=m)

AGEGROUP	SEX	CNT_D_PSID_**IOLU**	CNT_D_PSID_**ILU**	CNT_D_PSID_**OLU**	SEX	CNT_D_PSID_**IOLU**	CNT_D_PSID_**ILU**	CNT_D_PSID_**OLU**
< 1	1				2	0	0	0
1 < 14	1				2	0	0	0
14 < 18	1				2	0	0	0
18 < 30	1	30	30	30	2	30	30	30
30 < 40	1	30	30	30	2	0	30	30
40 < 50	1	30	99	30	2	30	36	30
50 < 60	1	30	202	30	2	30	33	30
60 < 70	1	30	188	30	2	30	30	30
70 < 80	1	30	141	30	2	30	37	30
80 < 90	1	30	30	30	2	0	30	0

90 < 100	1				2	0	0	0
>= 100	1				2	0	0	0
subtotal min		7	633	7		5	110	6
subtotal max		210	720	210		150	226	180
total min		640		640		115		116
total max		930		930		376		406
total min		1,1%	98,9%	1,1%		4,3%	94,8%	5,2%
total max		22,6%	77,4%	22,6%		39,9%	55,7%	44,3%
total min								756
total max								1336
total min				84,7%				15,3%
total max				69,6%				30,4%

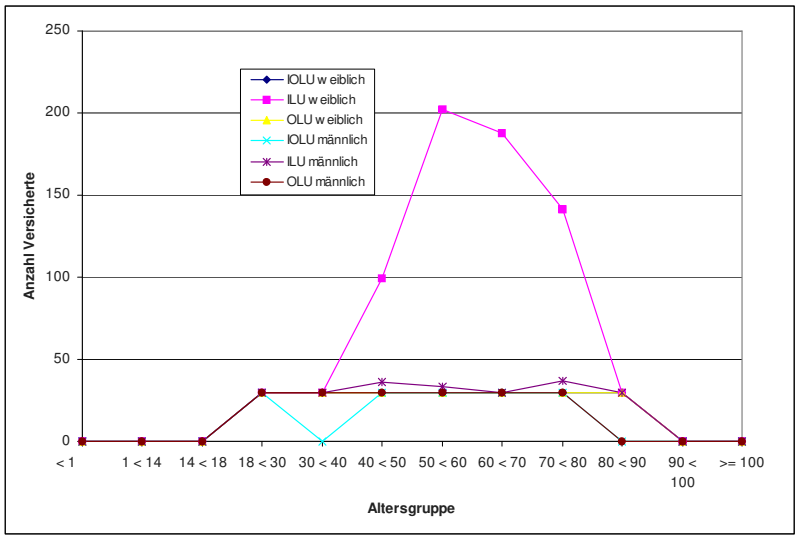


Abbildung 3.3.39.2.1: Verordnung von Trabectedin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht

3.3.39.2.3 Analyse der Diagnosen in der In-Label-Gruppe

In der ILU-Gruppe fanden sich 1.292 Nennungen von 10 Kodes gemäß Operationalisierung, also die Größe der ILU-Gruppe deutlich übersteigend (Tab. 3.3.39.2.3.1). Ursachen können nur Mehrfachkodierungen sein, also Komorbiditäten und oder infolge zwischen Ärzten und über die Quartale variierender Kodiergewohnheiten wechselnde Kodes, auch unterschiedliche Kodes zum selben Sachverhalt. Dennoch ist sicher, daß jedem Versicherten der ILU-Gruppe mindestens einmal einer dieser In-Label-Kodes zugeordnet wurde.

Tabelle 3.3.39.2.3.1: Verordnung von Trabectedin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU): Versicherte mit Nennung der Indikationen

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen	Anteil an ILU total
C490	Bösartige Neubildung: Bindegewebe und andere Weichteilgewebe des Kopfes, des Gesichtes und des Halses	30	2,3%	3,59%

C491	Bösartige Neubildung: Bindegewebe und andere Weichteilgewebe der oberen Extremität, einschließlich Schulter	30	2,3%	3,59%
C492	Bösartige Neubildung: Bindegewebe und andere Weichteilgewebe der unteren Extremität, einschließlich Hüfte	127	9,8%	15,19%
C493	Bösartige Neubildung: Bindegewebe und andere Weichteilgewebe des Thorax	44	3,4%	5,26%
C494	Bösartige Neubildung: Bindegewebe und andere Weichteilgewebe des Abdomens	114	8,8%	13,64%
C495	Bösartige Neubildung: Bindegewebe und andere Weichteilgewebe des Beckens	43	3,3%	5,14%
C496	Bösartige Neubildung: Bindegewebe und andere Weichteilgewebe des Rumpfes, nicht näher bezeichnet	30	2,3%	3,59%
C498	Bösartige Neubildung: Bindegewebe und andere Weichteilgewebe, mehrere Teilbereiche überlappend	37	2,9%	4,43%
C499	Bösartige Neubildung: Bindegewebe und andere Weichteilgewebe, nicht näher bezeichnet	367	28,4%	43,90%
C56	Bösartige Neubildung des Ovars	470	36,4%	56,22%
			1292	
			ILU total	836

3.3.39.2.4 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen

Als Mindestalter wurden 18 Jahre angenommen. Gemäß Tabellen 3.3.39.2.2.1 und 3.3.39.2.4.1 waren, soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung zulässt, keine Patienten jünger als 18 Jahre.

Tabelle 3.3.39.2.4.1: Verordnung von Trabectedin im Alter von <18 Jahren (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	ILU+OLU
0 < 18 min	0,00000%	0,00000%	0,00000%	0,000%
0 < 18 max	0,00000%	0,00000%	0,00000%	0,000%

3.3.39.2.5 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen nach Geschlecht

Als Mindestalter wurden 18 Jahre angenommen. Gemäß Tab. 3.3.39.2.2.1 und Tab. 3.3.39.2.5.1 bei beiden Geschlechtern keine Patienten jünger als 18 Jahren, soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung erlaubte.

Tabelle 3.3.39.2.5.1: Verordnung von Trabectedin bei Kindern und Jugendlichen als Anteil aller Verordnungen gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU), differenziert nach Geschlecht (max/min gemäß Datenschutzregelung; 1=w, 2=m).

AGEGROUP	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**
0 < 18 min	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%

0 < 18 max	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%

3.3.39.2.6 Analyse der Diagnosen in der Off-Label-Gruppe

In der OLU-Gruppe waren aus ICD-Kapitel C 20 Diagnosen, für die infolge der Datenschutzregelung die Zahl der Nennungen nicht übermittelt wurde, zu sichten. (Tab. 3.3.39.2.6.1). Dabei fanden sich Kodes zu Primärtumoren des Knochens, der Brustdrüse, des Uterus, der Tuba uterina und Malignome mit unbekanntem Primärtumor (CUP-Syndrom, Cancer of Unknown Primary).

Tabelle 3.3.39.2.6.1: Verordnung von Trabectedin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): ausgewählte Diagnosen aus ICD-Kapitel C (238% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011
C400	Bösartige Neubildung des Knochens und des Gelenkknorpels: Skapula und lange Knochen der oberen Extremität
C419	Bösartige Neubildung: Knochen und Gelenkknorpel, nicht näher bezeichnet
C482	Bösartige Neubildung: Peritoneum, nicht näher bezeichnet
C508	Bösartige Neubildung: Brustdrüse, mehrere Teilbereiche überlappend
C539	Bösartige Neubildung: Cervix uteri, nicht näher bezeichnet
C542	Bösartige Neubildung: Myometrium
C548	Bösartige Neubildung: Corpus uteri, mehrere Teilbereiche überlappend
C549	Bösartige Neubildung: Corpus uteri, nicht näher bezeichnet
C55	Bösartige Neubildung des Uterus, Teil nicht näher bezeichnet
C570	Bösartige Neubildung: Tuba uterina [Falloppio]
C772	Sekundäre und nicht näher bezeichnete bösartige Neubildung: Intraabdominale Lymphknoten
C780	Sekundäre bösartige Neubildung der Lunge
C782	Sekundäre bösartige Neubildung der Pleura
C786	Sekundäre bösartige Neubildung des Retroperitoneums und des Peritoneums
C787	Sekundäre bösartige Neubildung der Leber und der intrahepatischen Gallengänge
C795	Sekundäre bösartige Neubildung des Knochens und des Knochenmarkes
C797	Sekundäre bösartige Neubildung der Nebenniere
C799	Sekundäre bösartige Neubildung nicht näher bezeichneter Lokalisation
C800	Bösartige Neubildung, primäre Lokalisation unbekannt, so bezeichnet
C809	Bösartige Neubildung, nicht näher bezeichnet

Der Vergleich der Häufigkeiten (Anteil an der Gruppe) der Nennungen aller ICD-Kodes der OLU-Gruppe mit den Häufigkeiten derselben Kodes der ILU-Gruppe musste an der Datenschutzregelung scheitern.

3.3.39.3 Bewertung:

Der Off-Label-Use von Trabectedin belief sich auf etwa 4% und galt wahrscheinlich bösartigen Neubildungen im Bereich von Primärtumoren des Knochens (Osteosarkome), der Brustdrüse, des Uterus, der Tuba uterina und Malignome mit unbekanntem Primärtumor (CUP-Syndrom, Cancer of Unknown Primary). Für alle diese Tumorarten (anscheinend außer CUP) wird Trabectedin in der Literatur diskutiert.

Das weibliche Geschlecht hatte einen Anteil von 70% bis 85% (Datenschutzregelung), mit der zugelassenen Indikation Bösartige Neubildung des Ovars vereinbar.

Das Mindestalter von 18 Jahren wurde nicht unterschritten.

3.3.39.3.1 OLU-Relevanz aus Perspektive seltener Krankheiten

Als seltene Krankheiten, die einen Off-Label-Use von Trabectedin motiviert haben konnten, wurden Osteosarkome und – mutmaßlich - Sarkome des Uterus identifiziert, für die Trabectedin in der Literatur diskutiert wird.

3.3.39.3.2 OLU-Relevanz aus quantitativer Perspektive

Der Off-Label-Use von Trabectedin belief sich auf 4%.

3.3.40 Trastuzumab (L01XC03)

3.3.40.1 Anwendungsgebiete (2000/2010/2017):

Metastasierter Brustkrebs

Herceptin ist zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem metastasiertem Brustkrebs (metastatic breast cancer – MBC) indiziert:

- als Monotherapie zur Behandlung von Patienten, die mindestens zwei Chemotherapieregime gegen ihre metastasierte Erkrankung erhalten haben. Die vorangegangene Chemotherapie muss mindestens ein Anthrazyklin und ein Taxan enthalten haben, es sei denn, diese Behandlung ist für die Patienten nicht geeignet. Bei Patienten mit positivem Hormonrezeptor-Status muss eine Hormonbehandlung erfolglos gewesen sein, es sei denn, diese Behandlung ist für die Patienten nicht geeignet.
- in Kombination mit Paclitaxel zur Behandlung von Patienten, die noch keine Chemotherapie gegen ihre metastasierte Erkrankung erhalten haben und für die ein Anthrazyklin ungeeignet ist.
- in Kombination mit Docetaxel zur Behandlung von Patienten, die noch keine Chemotherapie gegen ihre metastasierte Erkrankung erhalten haben.
- in Kombination mit einem Aromatasehemmer zur Behandlung von postmenopausalen Patienten mit Hormonrezeptor-positivem MBC, die noch nicht mit Trastuzumab behandelt wurden.

Brustkrebs im Frühstadium

Herceptin ist zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs im Frühstadium (early breast cancer – EBC) indiziert:

- nach einer Operation, Chemotherapie (neoadjuvant oder adjuvant) und Strahlentherapie (soweit zutreffend)
- nach adjuvanter Chemotherapie mit Doxorubicin und Cyclophosphamid, in Kombination mit Paclitaxel oder Docetaxel.
- in Kombination mit adjuvanter Chemotherapie mit Docetaxel und Carboplatin.
- in Kombination mit neoadjuvanter Chemotherapie, gefolgt von adjuvanter Therapie mit Herceptin, bei lokal fortgeschrittenem (einschließlich entzündlichem) Brustkrebs oder Tumoren > 2 cm im Durchmesser.

Herceptin ist nur bei Patienten mit metastasiertem Brustkrebs oder Brustkrebs im Frühstadium anzuwenden, deren Tumore entweder eine HER2-Überexpression oder eine HER2-Genamplifikation aufweisen, die durch eine genaue und validierte Untersuchung ermittelt wurde.

Metastasiertes Magenkarzinom

Herceptin ist in Kombination mit Capecitabin oder 5-Fluorouracil und Cisplatin indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit HER2-positivem metastasiertem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs, die bisher keine Krebstherapie gegen ihre metastasierte Erkrankung erhalten haben.

Herceptin ist nur bei Patienten mit metastasiertem Magenkarzinom (metastatic gastric cancer – MGC) anzuwenden, deren Tumore eine HER2-Überexpression, definiert durch ein IHC2+ und ein bestätigendes SISH- oder FISH-Ergebnis, oder durch ein IHC3+ Ergebnis, aufweisen. Hierfür sollten genaue und validierte Untersuchungsmethoden angewendet werden

Die optimale Behandlungsdauer ist nicht festgeschrieben („sollten bis zum Fortschreiten der Erkrankung mit Herceptin behandelt werden …“).

Als Mindestalter wurden 18 Jahre angenommen („Die Sicherheit und Wirksamkeit von MabThera bei Kindern unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.“)

Operationalisierung der Anwendungsgebiete:

- C50.- Bösartige Neubildung der Brustdrüse [Mamma]
- C16.- Bösartige Neubildung des Magens

Kritik der Operationalisierung

Die Operationalisierung wurde nur als ausreichend bewertet, weil die Histologie, Krankheitsstadien und Nebenbedingungen nicht gewürdigt werden konnten..

3.3.40.2. Ergebnisse:

3.3.40.2.1 Übersicht: Verordnungen nach Altersgruppen

Mit Trastuzumab wurden n=25.578 (OLU+ILU) bzw. n=25.554 (ILU+IOLU) Patienten behandelt (Tab. 3.3.40.2.1.1). Bei 99,95% der Patienten standen der Auswertung ambulant und ggf. anläßlich eines stationären Aufenthaltes im Beobachtungszeitraum kodierte Diagnosen, bei dem Rest ausschließlich anläßlich eines stationären Aufenthaltes kodierte Diagnosen zur Verfügung. Patienten mit IOLU machten 86% der OLU-Patienten aus. In erster Betrachtung gemäß Operationalisierung betrug ILU 99%, OLU 1% und IOLU 1%.

Tabelle 3.3.40.2.1.1: Verordnung von Trastuzumab im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU)

	CNT_D_PSID **_IOLU**	CNT_D_PSID **_ILU**	CNT_D_PSID **_OLU**	Anteil IOLU an OLU	Anteil ambulant
	151	25403	175	86,29%	
total	25554		25578		
total	0,6%	99,3%	0,7%		
ambulant	169	25372	193	87,56%	
	25541		25565		
	0,7%	99,2%	0,8%		99,95%

Die Altersverteilungen der drei Gruppen (ILU, OLU, IOLU) waren vergleichbar mit Gipfeln in der 6. und 7. Dekade (Tab. 3.3.40.2.1.2, Abb. 3.3.40.2.2.1), soweit die Datenschutzregelung eine Einschätzung erlaubte.

Tabelle 3.3.40.2.1.2: Verordnung von Trastuzumab im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	CNT_D_PSID_**IOLU**	CNT_D_PSID_**ILU**	CNT_D_PSID_**OLU**
< 1			
1 < 14	30		30
14 < 18			
18 < 30	30	126	30
30 < 40	30	1221	30
40 < 50	30	4781	30
50 < 60	32	6881	37
60 < 70	35	6663	42
70 < 80	40	4983	46
80 < 90	30	726	30
90 < 100		30	
>= 100			
subtotal min	112	25382	130
subtotal max	257	25411	275
total min	25494		25512
total max	25668		25686
total min	0,4%	99,5%	0,5%
total max	1,0%	98,9%	1,1%

3.3.40.2.2 Übersicht: Verordnungen nach Geschlecht und Altersgruppen

Bei einem Anteil von etwa 98% (Datenschutzregelung) des weiblichen Geschlechtes („1“) war die Quote des OLU bezüglich des Anwendungsgebietes beim männlichen Geschlecht höher (Tab. 3.3.40.2.2.1, Abb. 3.3.40.2.2.1), soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung erlaubte.

Tabelle 3.3.40.2.2.1: Verordnung von Trastuzumab im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht (1=w, 2=m)

AGEGROUP	SEX	CNT_D_PSID_**IOLU**	CNT_D_PSID_**ILU**	CNT_D_PSID_**OLU**	SEX	CNT_D_PSID_**IOLU**	CNT_D_PSID_**ILU**	CNT_D_PSID_**OLU**
< 1	1				2	0	0	0
1 < 14	1	30		30	2	0	0	0
14 < 18	1				2	0	0	0
18 < 30	1	30	125	30	2	30	30	30
30 < 40	1	30	1216	30	2	30	30	30
40 < 50	1	30	4735	30	2	30	46	30
50 < 60	1	30	6755	30	2	30	126	30
60 < 70	1	30	6504	30	2	30	159	30
70 < 80	1	30	4825	30	2	30	158	30
80 < 90	1	30	707	30	2	30	30	30
90 < 100	1		30		2	0	30	0
>= 100	1				2	0	0	0
subtotal min		8	24868	8		7	493	7
subtotal max		240	24897	240		210	609	210

total min		24876		24876		500		500
total max		25137		25137		819		819
total min		0,0%	100,0%	0,0%		1,4%	98,6%	1,4%
total max		1,0%	99,0%	1,0%		25,6%	74,4%	25,6%
total min								25376
total max								25956
total min				98,0%				2,0%
total max				96,8%				3,2%

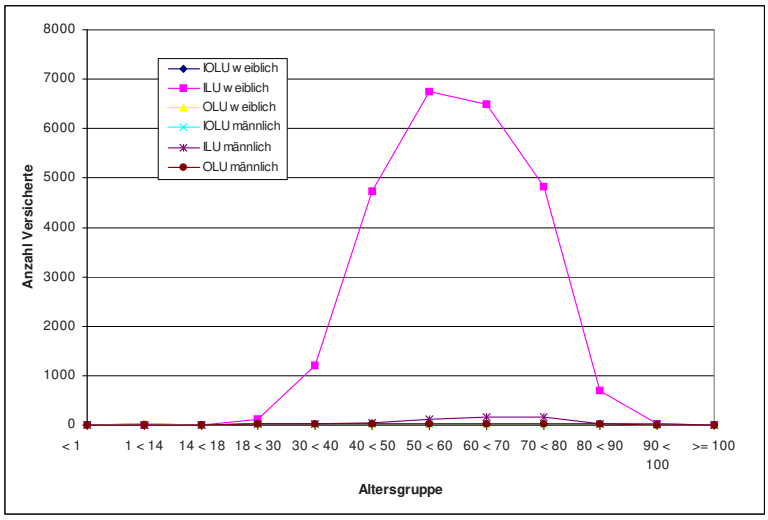


Abbildung 3.3.40.2.2.1: Verordnung von Trastuzumab im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht

3.3.40.2.3 Analyse der Diagnosen in der In-Label-Gruppe

In der ILU-Gruppe fanden sich 62.671 Nennungen von 18 Kodes gemäß Operationalisierung, also die Größe der ILU-Gruppe mehr als zweifach übersteigend (Tab. 3.3.40.2.3.1a). Ursachen können nur Mehrfachkodierungen sein, also Komorbiditäten und oder infolge zwischen Ärzten und über die Quartale variierender Kodiergewohnheiten wechselnde Kodes, auch unterschiedliche Kodes zum selben Sachverhalt. Dennoch ist sicher, daß jedem Versicherten der ILU-Gruppe mindestens einmal einer dieser In-Label-Kodes zugeordnet wurde. Beim weiblichen Geschlecht dominierten Kodes zum Brustkrebs, beim männlichen Geschlecht zum Magenkarzinom bei weitem (Tab. 3.3.40.2.3.1b).

Tabelle 3.3.40.2.3.1a: Verordnung von Trastuzumab im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU): Versicherte mit Nennung der Indikationen

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen	Anteil an ILU total
C160	Bösartige Neubildung: Kardia	317	0,5%	1,25%
C161	Bösartige Neubildung: Fundus ventriculi	30	0,0%	0,12%
C162	Bösartige Neubildung: Corpus ventriculi	153	0,2%	0,60%
C163	Bösartige Neubildung: Antrum pyloricum	110	0,2%	0,43%
C164	Bösartige Neubildung: Pylorus	30	0,0%	0,12%

C165	Bösartige Neubildung: Kleine Kurvatur des Magens, nicht näher bezeichnet	33	0,1%	0,13%
C166	Bösartige Neubildung: Große Kurvatur des Magens, nicht näher bezeichnet	30	0,0%	0,12%
C168	Bösartige Neubildung: Magen, mehrere Teilbereiche überlappend	126	0,2%	0,50%
C169	Bösartige Neubildung: Magen, nicht näher bezeichnet	638	1,0%	2,51%
C500	Bösartige Neubildung: Brustwarze und Warzenhof	1541	2,5%	6,07%
C501	Bösartige Neubildung: Zentraler Drüsenkörper der Brustdrüse	4929	7,9%	19,40%
C502	Bösartige Neubildung: Oberer innerer Quadrant der Brustdrüse	3206	5,1%	12,62%
C503	Bösartige Neubildung: Unterer innerer Quadrant der Brustdrüse	1683	2,7%	6,63%
C504	Bösartige Neubildung: Oberer äußerer Quadrant der Brustdrüse	10632	17,0%	41,85%
C505	Bösartige Neubildung: Unterer äußerer Quadrant der Brustdrüse	2411	3,8%	9,49%
C506	Bösartige Neubildung: Recessus axillaris der Brustdrüse	2291	3,7%	9,02%
C508	Bösartige Neubildung: Brustdrüse, mehrere Teilbereiche überlappend	9774	15,6%	38,48%
C509	Bösartige Neubildung: Brustdrüse, nicht näher bezeichnet	24737	39,5%	97,38%
			62671	
			ILU total	25403

Tabelle 3.3.40.2.3.1b: Verordnung von Trastuzumab im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU): Versicherte mit Nennung der Indikationen nach Geschlecht

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	weiblich	männlich	weiblich	männlich
C160	Bösartige Neubildung: Kardia	94	223	0,37%	27,23%
C161	Bösartige Neubildung: Fundus ventriculi	30	30	0,12%	3,66%
C162	Bösartige Neubildung: Corpus ventriculi	70	83	0,28%	10,13%
C163	Bösartige Neubildung: Antrum pyloricum	59	51	0,23%	6,23%
C164	Bösartige Neubildung: Pylorus	30	30	0,12%	3,66%
C165	Bösartige Neubildung: Kleine Kurvatur des Magens, nicht näher bezeichnet	30	30	0,12%	3,66%
C166	Bösartige Neubildung: Große Kurvatur des Magens, nicht näher bezeichnet	30	30	0,12%	3,66%
C168	Bösartige Neubildung: Magen, mehrere Teilbereiche überlappend	52	74	0,21%	9,04%
C169	Bösartige Neubildung: Magen, nicht näher bezeichnet	288	350	1,15%	42,74%
C500	Bösartige Neubildung: Brustwarze und Warzenhof	1529	30	6,08%	3,66%
C501	Bösartige Neubildung: Zentraler Drüsenkörper der Brustdrüse	4878	51	19,41%	6,23%

C502	Bösartige Neubildung: Oberer innerer Quadrant der Brustdrüse	3200	30	12,73%	3,66%
C503	Bösartige Neubildung: Unterer innerer Quadrant der Brustdrüse	1682	30	6,69%	3,66%
C504	Bösartige Neubildung: Oberer äußerer Quadrant der Brustdrüse	10616	30	42,23%	3,66%
C505	Bösartige Neubildung: Unterer äußerer Quadrant der Brustdrüse	2410	30	9,59%	3,66%
C506	Bösartige Neubildung: Recessus axillaris der Brustdrüse	2287	30	9,10%	3,66%
C508	Bösartige Neubildung: Brustdrüse, mehrere Teilbereiche überlappend	9743	31	38,76%	3,79%
C509	Bösartige Neubildung: Brustdrüse, nicht näher bezeichnet	24624	113	97,96%	13,80%
			max	25137	819

3.3.40.2.4 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen

Als Mindestalter wurden 18 Jahre angenommen. Gemäß Tabellen 3.3.40.2.2.1 und 3.3.40.2.4.1 waren, soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung zulässt, 0,04%o bis 1,2%o der Patienten jünger als 18 Jahre entsprechend 1 bis 30 Patienten.

Tabelle 3.3.40.2.4.1: Verordnung von Trastuzumab im Alter von <18 Jahren (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	ILU+OLU
< 1 min	0,00000%	0,00000%	0,00000%	0,000%
1 < 14 min	0,00392%	0,00000%	0,00392%	0,004%
14 < 18 min	0,00000%	0,00000%	0,00000%	0,000%
< 1 max	0,00000%	0,00000%	0,00000%	0,000%
1 < 14 max	0,11688%	0,00000%	0,11680%	0,117%
14 < 18 max	0,00000%	0,00000%	0,00000%	0,000%
AGEGROUP	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	ILU+OLU
0 < 18 min	0,00392%	0,00000%	0,00392%	0,004%
0 < 18 max	0,11688%	0,00000%	0,11680%	0,117%

3.3.40.2.5 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen nach Geschlecht

Als Mindestalter wurden 18 Jahre angenommen. Gemäß Tab. 3.3.40.2.2.1 und Tab. 3.3.40.2.5.1 wurde das Alter von 18 Jahren nur beim weiblichen Geschlecht unterschritten entsprechend jeweils 1 bis 30 Patienten, soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung erlaubte.

Tabelle 3.3.40.2.5.1: Verordnung von Trastuzumab bei Kindern und Jugendlichen als Anteil aller Verordnungen gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU), differenziert nach Geschlecht (max/min gemäß Datenschutzregelung; 1=w, 2=m).

AGEGROUP	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**
< 1 min	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%
1 < 14 min	1	0,004%	0,000%	0,004%	2	0,000%	0,000%	0,000%
14 < 18 min	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%

< 1 max	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%
1 < 14 max	1	0,119%	0,000%	0,119%	2	0,000%	0,000%	0,000%
14 < 18 max	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%
AGEGROUP	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**
0 < 18 min	1	0,004%	0,000%	0,004%	2	0,000%	0,000%	0,000%
0 < 18 max	1	0,119%	0,000%	0,119%	2	0,000%	0,000%	0,000%

3.3.40.2.6 Analyse der Diagnosen in der Off-Label-Gruppe

In der OLU-Gruppe waren 4 Diagnosen mit 178 Nennungen zu sichten. An Rang 1 und 2 fanden sich Kodes zum Ösophaguskarzinom (Tab. 3.3.40.2.6.1). Hinter der unscharfen Kodierung konnte sich in-label-use verbergen, indem Karzinome des gastroösophagealen Überganges vom zugelassenen Anwendungsgebiet umfasst sind. Die Kodes waren unzureichend, den Off-Label-Use quantitativ aufzuklären, dies infolge der Datenschutzregelung. Deshalb wurden die nicht quantifizierten Diagnosen der OLU-Gruppe zusätzlich gesichtet (Tab. 3.3.40.2.6.2). Hier fanden sich Ösophaguskarzinome, die eindeutig nicht dem gastroösophagealen Übergang zuzuordnen waren, sowie kolorektale Karzinome, Ovarialkarzinome, und Bronchialkarzinome, für die in der Literatur der Einsatz von Trastuzumab bei Überexpresssion von HER2 diskutiert wird und die also einen Off-Label-Use hätten motiviert haben können.

Tabelle 3.3.40.2.6.1: Verordnung von Trastuzumab außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): die Diagnosen

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
C155	Bösartige Neubildung: Ösophagus, unteres Drittel	31	17,4%	17,7%
C159	Bösartige Neubildung: Ösophagus, nicht näher bezeichnet	38	21,3%	21,7%
I1000	Benigne essentielle Hypertonie: Ohne Angabe einer hypertensiven Krise	32	18,0%	18,3%
I1090	Essentielle Hypertonie, nicht näher bezeichnet: Ohne Angabe einer hypertensiven Krise	77	43,3%	44,0%
		178	178	175

Tabelle 3.3.40.2.6.2: Verordnung von Trastuzumab außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): infolge der Datenschutzregelung nicht quantifizierbare Kodes aus ICD-Kapitel C

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011
C151	Bösartige Neubildung: Thorakaler Ösophagus
C152	Bösartige Neubildung: Abdominaler Ösophagus
C153	Bösartige Neubildung: Ösophagus, oberes Drittel
C154	Bösartige Neubildung: Ösophagus, mittleres Drittel
C155	Bösartige Neubildung: Ösophagus, unteres Drittel
C158	Bösartige Neubildung: Ösophagus, mehrere Teilbereiche überlappend
C159	Bösartige Neubildung: Ösophagus, nicht näher bezeichnet
C187	Bösartige Neubildung: Colon sigmoideum
C189	Bösartige Neubildung: Kolon, nicht näher bezeichnet

C349	Bösartige Neubildung: Bronchus oder Lunge, nicht näher bezeichnet
C56	Bösartige Neubildung des Ovars
C800	Bösartige Neubildung, primäre Lokalisation unbekannt, so bezeichnet
C809	Bösartige Neubildung, nicht näher bezeichnet
C844	T-Zell-Lymphom, peripher
C859	Non-Hodgkin-Lymphom, Typ nicht näher bezeichnet
C964	Sarkom der dendritischen Zellen (akzessorische Zellen)

Ein Vergleich der Häufigkeiten (Anteil an der Gruppe) der Nennungen aller ICD-Kodes der OLU-Gruppe mit den Häufigkeiten derselben Kodes der ILU-Gruppe war infolge der Datenschutzregelung nicht sinnvoll möglich.

3.3.40.3 Bewertung:

Der Off-Label-Use von Trastuzumab belief sich auf 0,7%. Soweit die Datenschutzregelung Interpretationen zuließ, konnte der Off-Label-Use Ösophaguskarzinome, kolorektalen Karzinomen, Ovarialkarzinomen, und Bronchialkarzinomen, für die in der Literatur der Einsatz von Trastuzumab bei Überexpresssion von HER2 diskutiert wird, gegolten haben.

Das weibliche Geschlecht hatte einen Anteil von etwa 98% (Datenschutzregelung), was mit der Dominanz der Indikation Brustkrebs vereinbar war.

Das Mindestalter von 18 Jahren wurde nur beim weiblichen Geschlecht bei 1 bis 30 Patienten unterschritten, soweit die Datenschutzregelung eine Aussage erlaubte.

3.3.40.3.1 OLU-Relevanz aus Perspektive seltener Krankheiten

Als seltene Krankheiten, die einen Off-Label-Use von Trastuzumab motiviert haben konnten, kommen Ösophaguskarzinome und Ovarialkarzinomen mit Überexpression von HER2 in Frage, für die Trastuzumab in der Literatur diskutiert wird.

3.3.40.3.2 OLU-Relevanz aus quantitativer Perspektive

Der Off-Label-Use von Trastuzumab belief sich auf 0,7%.

3.3.41 Treosulfan (L01AB02)

3.3.41.1 Anwendungsgebiete (1991/2012/2014):

- Treosulfan ist allein oder in der Kombination mit anderen antineoplastisch wirksamen Substanzen angezeigt in der palliativen Therapie epithelialer Ovarialkarzinome der FIGO Stadien II-IV. Eine Therapie mit Treosulfan allein (Monotherapie) ist angezeigt, wenn eine Kontraindikation gegen Cisplatin besteht. In allen anderen Fällen sollte Treosulfan mit Cisplatin kombiniert werden.

Die optimale Behandlungsdauer ist nicht formal festgeschrieben („Im Allgemeinen werden bei Ansprechen des Tumors 6 Zyklen verabreicht.“).

Ein Mindestalter wurde nicht festgelegt.

Operationalisierung der Anwendungsgebiete:

- C56 Bösartige Neubildung des Ovars

Kritik der Operationalisierung

Die Operationalisierung wurde nur als befriedigend bewertet, weil die Nebenbedingungen nicht gewürdigt werden konnten.

3.3.41.2. Ergebnisse:

3.3.41.2.1 Übersicht: Verordnungen nach Altersgruppen

Mit Treosulfan wurden n=1.421 (OLU ILU) bzw. n=1.396 (ILU IOLU) Patienten behandelt (Tab. 3.3.41.2.1.1). Bei 100% der Patienten standen der Auswertung ambulant und ggf. anläßlich eines stationären Aufenthaltes im Beobachtungszeitraum kodierte Diagnosen zur Verfügung. Patienten mit IOLU machten etwa 87% der OLU-Patienten aus, weshalb auf gesonderte Sichtung der Diagnosen in der IOLU-Gruppe verzichtet wurde. In erster Betrachtung gemäß Operationalisierung betrug ILU 87%, OLU 13% und IOLU 12%.

Tabelle 3.3.41.2.1.1: Verordnung von Treosulfan im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU)

	CNT_D_PSID_I**OLU**	CNT_D_PSID_I**LU**	CNT_D_PSID_**OLU**	Anteil IOLU an OLU	Anteil ambulant
	162	1234	187	86,63%	
total	1396		1421		
total	11,6%	86,8%	13,2%		
ambulant	171	1224	197	86,80%	
	1395		1421		
	12,3%	86,1%	13,9%		100,00%

Die drei Gruppen (ILU, OLU, IOLU) wiesen – soweit die Datenschutzregelung dies ermessen lässt – ähnliche Altersverteilungen mit Häufungen in der 6. bis 9. Dekade auf (Tab. 3.3.41.2.1.2, Abb. 3.3.41.2.2.1).

Tabelle 3.3.41.2.1.2: Verordnung von Treosulfan im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	CNT_D_PSID_**IOLU**	CNT_D_PSID_**ILU**	CNT_D_PSID_**OLU**
< 1			
1 < 14			
14 < 18			
18 < 30	30	30	30
30 < 40	30	30	30
40 < 50	30	67	30
50 < 60	30	210	34
60 < 70	50	306	56
70 < 80	52	460	63
80 < 90	30	180	30
90 < 100		30	
>= 100			
subtotal min	107	1226	157
subtotal max	252	1313	273
total min	1333		1383
total max	1565		1586
total min	8,0%	88,6%	11,4%
total max	16,1%	82,8%	17,2%

3.3.41.2.2 Übersicht: Verordnungen nach Geschlecht und Altersgruppen

Bei einem Anteil von zwischen 87% und 97% (Datenschutzregelung) des weiblichen Geschlechtes („1“) war die Quote des OLU beim männlichen Geschlecht mit 100% um relativ etwa 99,6% höher (Tab. 3.3.41.2.2.1, Abb. 3.3.41.2.2.1).

Tabelle 3.3.41.2.2.1: Verordnung von Treosulfan im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht (1=w, 2=m)

AGEGROUP	SEX	CNT_D_PSID_**IOLU**	CNT_D_PSID_**ILU**	CNT_D_PSID_**OLU**	SEX	CNT_D_PSID_**IOLU**	CNT_D_PSID_**ILU**	CNT_D_PSID_**OLU**
< 1	1				2	0	0	0
1 < 14	1				2	0	0	0
14 < 18	1				2	0	0	0
18 < 30	1		30		2	30	0	30
30 < 40	1		30		2	30	0	30
40 < 50	1	30	67	30	2	30	0	30
50 < 60	1	30	210	30	2	30	0	30
60 < 70	1	30	306	30	2	30	0	30
70 < 80	1	30	460	30	2	30	0	38
80 < 90	1	30	180	30	2	30	0	30

90 < 100	1		30		2	0	0	0
>= 100	1				2	0	0	0
subtotal min		5	1226	5		7	0	44
subtotal max		150	1313	150		210	0	218
total min		1231		1231		7		44
total max		1463		1463		210		218
total min		0,4%	99,6%	0,4%		100,0%	0,0%	100,0%
total max		10,3%	89,7%	10,3%		100,0%	0,0%	100,0%
total min								1275
total max								1681
total min				96,5%				3,5%
total max				87,0%				13,0%

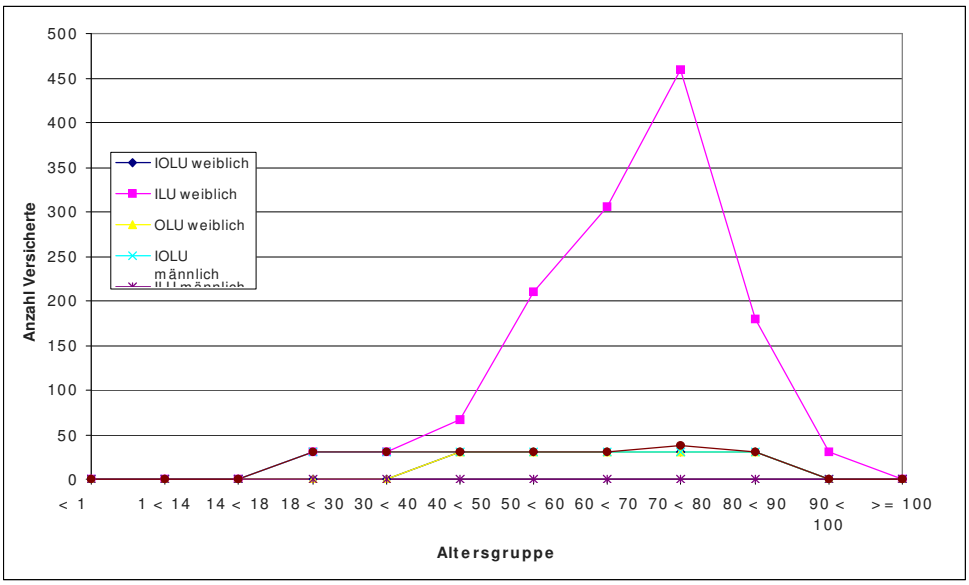


Abbildung 3.3.41.2.2.1: Verordnung von Treosulfan im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht

3.3.41.2.3 Analyse der Diagnosen in der In-Label-Gruppe

In der ILU-Gruppe fanden sich 1.234 Nennungen von 1 Kode gemäß Operationalisierung, also der Größe der ILU-Gruppe entsprechend (Tab. 3.3.41.2.3.1).

Tabelle 3.3.41.2.3.1: Verordnung von Treosulfan im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU): Versicherte mit Nennung der Indikationen

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen	Anteil an ILU total
C56	Bösartige Neubildung des Ovars	1234	100,0%	100,00%

3.3.41.2.4 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen

Ein Mindestalter wurde nicht festgelegt. Gemäß Tabellen 3.3.41.2.2.1 und 3.3.41.2.4.1 waren, soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung zulässt, keine Patienten jünger als 18 Jahre.

Tabelle 3.3.41.2.4.1: Verordnung von Treosulfan im Alter von <18 Jahren (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	ILU+OLU
0 < 18 min	0,00000%	0,00000%	0,00000%	0,000%
0 < 18 max	0,00000%	0,00000%	0,00000%	0,000%

3.3.41.2.5 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen nach Geschlecht

Ein Mindestalter wurde nicht festgelegt. Gemäß Tab. 3.3.41.2.2.1 und Tab. 3.3.41.2.5.1 wurden keine Patienten jünger als 18 jahre behandelt, soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung erlaubt.

Tabelle 3.3.41.2.5.1: Verordnung von Treosulfan bei Kindern und Jugendlichen als Anteil aller Verordnungen gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU), differenziert nach Geschlecht (max/min gemäß Datenschutzregelung; 1=w, 2=m).

AGEGROUP	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**
0 < 18 min	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%
0 < 18 max	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%

3.3.41.2.6 Analyse der Diagnosen in der Off-Label-Gruppe

In der OLU-Gruppe waren 8 Diagnosen mit 400 Nennungen bei einer Gruppengröße von 4.754 zu sichten. An Rang 1 fanden sich Lebermetastasen (bei beiden Geschlechtern), an Rang 2 Knochenmetastasen (nur Männer), an Rang 3 maligne Melanome (beide Geschlechter), and Rang 4 Malignome der Chorioidea des Auges (Aderhautmelanom; nur Frauen) (Tab. 3.3.41.2.6.1). Diese Kodes sind disjunkt. Dennoch überstieg die Zahl der Nennungen die Größe der OLU-Gruppe. Dies ließe sich am ehesten durch Leber- und Knochenmetastasen beim selben Patienten erklären. Andererseits aber können die gefundenen Primärtumoren alle mit Leber- und Knochenmetastasen einhergehen. Formal kann also nicht ausgeschlossen werden, daß der Off-Label-Use unvollständig aufgeklärt blieb.

Tabelle 3.3.41.2.6.1: Verordnung von Treosulfan außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): die Diagnosen (151% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
C439	Bösartiges Melanom der Haut, nicht näher bezeichnet	67	16,8%	35,8%
C61	Bösartige Neubildung der Prostata	53	13,3%	28,3%
C693	Bösartige Neubildung: Chorioidea	30	7,5%	16,0%
C787	Sekundäre bösartige Neubildung der Leber und der intrahepatischen Gallengänge	76	19,0%	40,6%
C795	Sekundäre bösartige Neubildung des Knochens und des Knochenmarkes	57	14,3%	30,5%
I1000	Benigne essentielle Hypertonie: Ohne Angabe einer hypertensiven Krise	35	8,8%	18,7%
I1090	Essentielle Hypertonie, nicht näher bezeichnet: Ohne Angabe einer hypertensiven Krise	82	20,5%	43,9%

Gesamt Ergebnis		400	400	187

Beim Vergleich der Häufigkeiten (Anteil an der Gruppe) der Nennungen aller ICD-Kodes der OLU-Gruppe mit den Häufigkeiten derselben Kodes der ILU-Gruppe wurden 3 Kodes der OLU-Gruppe in der ILU-Gruppe nicht angetroffen. Die 4 angetroffenen Kodes bedeuten, daß in der ILU-Gruppe diese Diagnosen als Komorbiditäten oder Diagnosewechsel im Beobachtungszeitraum vertreten waren, die in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use hätten motiviert haben können, sofern es sich nicht um scheinbaren Off-Label-Use infolge unvollständiger Kodierung handelte. 5 Kodes (einschließlich der in der ILU-Gruppe nicht angetroffenen Kodes) waren in der OLU-Gruppe häufiger als in der ILU-Gruppe, 2 Kodes in der ILU-Gruppe (Abb. 3.3.41.2.6.1). Formallogisch kann nicht davon ausgegangen werden, nur die in der OLU-Gruppe häufigeren Diagnosen kämen als Motiv für einen Off-Label-Use in Frage, denn z.B. eine Komorbidität in der ILU-Gruppe kann sehr wohl in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use initiiert haben.

Zu den Diagnosen mit den größten Unterschieden der Häufigkeiten gehörten die o.g. Malignome (Tab. 3.3.41.2.6.3).

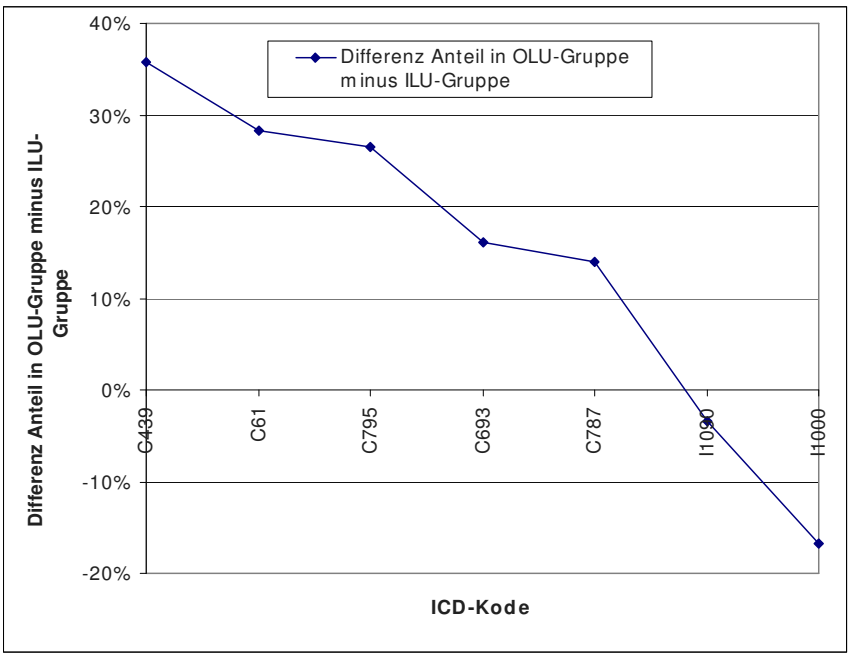


Abbildung 3.3.41.2.6.1: Verordnung von Treosulfan außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) der Diagnosen

Tabelle 3.3.41.2.6.3: Verordnung von Treosulfan außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Die Diagnosen mit den Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) der Diagnosen (214% der OLU-Gruppe; Malignome: 31% der ILU-Gruppe, 151% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	Differenz Anteil in OLU-Gruppe minus ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an ILU total	ErsterWert von Anteil an OLU-Gruppe	ErsterWert von ICD_TITEL_2010/2011
C439	35,83%	0,00%	35,83%	Bösartiges Melanom der Haut, nicht näher bezeichnet
C61	28,34%	0,00%	28,34%	Bösartige Neubildung der Prostata
C795	26,43%	4,05%	30,48%	Sekundäre bösartige Neubildung des Knochens und des Knochenmarkes
C693	16,04%	0,00%	16,04%	Bösartige Neubildung: Chorioidea
C787	13,98%	26,66%	40,64%	Sekundäre bösartige Neubildung der Leber und der intrahepatischen Gallengänge
I1090	-3,48%	47,33%	43,85%	Essentielle Hypertonie, nicht näher bezeichnet: Ohne Angabe einer hypertensiven Krise
I1000	-16,70%	35,41%	18,72%	Benigne essentielle Hypertonie: Ohne Angabe einer hypertensiven Krise

3.3.41.3 Bewertung:

Die Operationalisierbarkeit des In-Label-Use erwies sich als gut, sofern die Nebenbedingungen außer Acht gelassen werden. Ohne Notwendigkeit von Rekonstrukionen ergab sich, daß Treosulfan im Beobachtungszeitraum 2010 und 2011 bei 13% off-label eingesetzt wurde. Dieser Off-Label-Use ließ sich vermutlich vollständig aufklären durch – vermutlich fortgeschrittene – Prostatakarzinome sowie maligne Melanome der Haut und der Aderhaut. Aderhautmelanome stellen seltene Krankheiten dar. Dabei sind allerdings die Einschränkungen von Quantifizierungen als Folge der Datenschutzregel zu bedenken. In der Literatur wird die Behandlung fortgeschrittener Prostatakarzinome sowie maligner Melanome der Haut und der Aderhaut mit Treosulfan diskutiert.

Das weibliche Geschlecht hatte einen Anteil zwischen 87% und 97% (Datenschutzregel), was mit der Hauptindikation (Ovarialkarzinom) vereinbar ist.

Ein Mindestalter ist nicht vorgeschrieben; Kinder- und Jugendliche wurden nicht mit Treosulfan behandelt.

3.3.41.3.1 OLU-Relevanz aus Perspektive seltener Krankheiten

Als seltene Krankheiten wurde das Aderhautmelanom entdeckt.

3.3.41.3.2 OLU-Relevanz aus quantitativer Perspektive

Treosulfan wurde bei etwa 13% off-label bei anderen Malignomen eingesetzt.

3.3.42 Vinblastin (L01CA01)

3.3.42.1 Anwendungsgebiete (2009/2015/2016):

Vinblastin wird manchmal in der Monotherapie, üblicherweise jedoch in Kombination mit anderen Zytostatika und/oder Strahlentherapie zur Behandlung der folgenden malignen Erkrankungen angewendet:

- maligne Non-Hodgkin-Lymphome
- Morbus Hodgkin
- fortgeschrittenes Hodenkarzinom
- rezidivierendes oder metastasierendes Mammakarzinom (wenn eine Behandlung mit Anthracyclinen nicht erfolgreich war)
- Langerhans-Zell-Histiozystosis (Histiozystosis X)

Die optimale Behandlungsdauer ist nicht exakt festgeschrieben („Für eine Erhaltungstherapie von unbestimmter Dauer sollte die höchste Dosis gewählt werden, die im Abstand von sieben bis vierzehn Tagen ambulant verabreicht werden kann, ohne dass die Leukozytenzahl gefährlich absinkt.“).

Als Mindestalter wurden 4 Jahre angenommen („Die übliche Dosis für Kinder beträgt 7,5 mg/m2“), weil Kinder im 2. und 3. Lebensjahr gemäß wissenschaftlicher Konvention als Kleinkinder bezeichnet werden.

Operationalisierung der Anwendungsgebiete:

- C82.- Follikuläres Lymphom
- C83.- Nicht follikuläres Lymphom
- C84.- Reifzellige T/NK-Zell-Lymphome
- C85.- Sonstige und nicht näher bezeichnete Typen des Non-Hodgkin-Lymphoms
- C81.- Hodgkin-Lymphom [Lymphogranulomatose]
- C50.- Bösartige Neubildung der Brustdrüse [Mamma]
- C62.- Bösartige Neubildung des Hodens
- C96.5 Multifokale und unisystemische Langerhans-Zell-Histiozytose
- C96.6 Unifokale Langerhans-Zell-Histiozytose

Kritik der Operationalisierung

Die Operationalisierung wurde nur als gut bewertet, weil die Nebenbedingungen nicht gewürdigt werden konnten.

3.3.42.2. Ergebnisse:

3.3.42.2.1 Übersicht: Verordnungen nach Altersgruppen

Mit Vinblastin wurden n=1.824 (OLU+ILU) bzw. n=1.781 (ILU+IOLU) Patienten behandelt (Tab. 3.3.42.2.1.1). Bei 99,95% der Patienten standen der Auswertung ambulant und ggf. anläßlich eines stationären Aufenthaltes im Beobachtungszeitraum kodierte Diagnosen, bei dem Rest ausschließlich anläßlich eines stationären Aufenthaltes kodierte Diagnosen zur Verfügung. Patienten mit IOLU machten etwa 73% der OLU-Patienten aus, weshalb auf gesonderte Sichtung der Diagnosen in der IOLU-Gruppe verzichtet wurde. In erster Betrachtung gemäß Operationalisierung betrug ILU 91%, OLU 9% und IOLU 7%.

Tabelle 3.3.42.2.1.1: Verordnung von Vinblastin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU)

	CNT_D_PSID **_IOLU**	CNT_D_PSID **_ILU**	CNT_D_PSID **_OLU**	Anteil IOLU an OLU	Anteil ambulant
	116	1665	159	72,96%	
total	1781		1824		
total	6,5%	91,3%	8,7%		
ambulant	122	1651	172	70,93%	
	1773		1823		
	6,9%	90,6%	9,4%		99,95%

Die drei Gruppen (ILU, OLU, IOLU) wiesen – soweit die Datenschutzregelung dies ermessen lässt – ähnliche Altersverteilungen über die gesamte Lebensspanne auf (Tab. 3.3.42.2.1.2, Abb. 3.3.42.2.2.1).

Tabelle 3.3.42.2.1.2: Verordnung von Vinblastin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	CNT_D_PSID **_IOLU**	CNT_D_PSID **_ILU**	CNT_D_PSID **_OLU**
< 1			
1 < 14	30	30	30
14 < 18	30	30	30
18 < 30	30	373	30
30 < 40	30	238	30
40 < 50	30	264	30
50 < 60	30	217	30
60 < 70	30	220	32
70 < 80	30	254	30
80 < 90	30	71	30
90 < 100	30	30	30
>= 100			
subtotal min	10	1640	41
subtotal max	300	1727	302
total min	1650		1681
total max	2027		2029
total min	0,6%	97,6%	2,4%
total max	14,8%	85,1%	14,9%

3.3.42.2.2 Übersicht: Verordnungen nach Geschlecht und Altersgruppen

Bei einem Anteil von etwa 47% des weiblichen Geschlechtes („1“) lag die Quote des OLU beim weiblichen Geschlecht um relativ etwa 10% höher (Tab. 3.3.42.2.2.1, Abb. 3.3.42.2.2.1), soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung erlaubte.

Tabelle 3.3.42.2.2.1: Verordnung von Vinblastin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht (1=w, 2=m)

AGEGROUP	SEX	CNT_D_PSID_**IOLU**	CNT_D_PSID_**ILU**	CNT_D_PSID_**OLU**	SEX	CNT_D_PSID_**IOLU**	CNT_D_PSID_**ILU**	CNT_D_PSID_**OLU**
< 1	1				2	0	0	0
1 < 14	1	30	30	30	2	30	30	30
14 < 18	1	30	30	30	2	30	30	30
18 < 30	1	30	196	30	2	30	177	30
30 < 40	1	30	100	30	2	30	138	30
40 < 50	1	30	106	30	2	30	158	30
50 < 60	1	30	84	30	2	30	133	30
60 < 70	1	30	104	30	2	30	116	30
70 < 80	1	30	127	30	2	30	127	30
80 < 90	1	30	41	30	2	30	30	30
90 < 100	1	30		30	2	30	30	30
>= 100	1				2	0	0	0
subtotal min		10	760	10		10	853	10
subtotal max		300	818	300		300	969	300
total min		770		770		863		863
total max		1118		1118		1269		1269
total min		1,3%	98,7%	1,3%		1,2%	98,8%	1,2%
total max		26,8%	73,2%	26,8%		23,6%	76,4%	23,6%
total min								1633
total max								2387
total min				47,2%				52,8%
total max				46,8%				53,2%

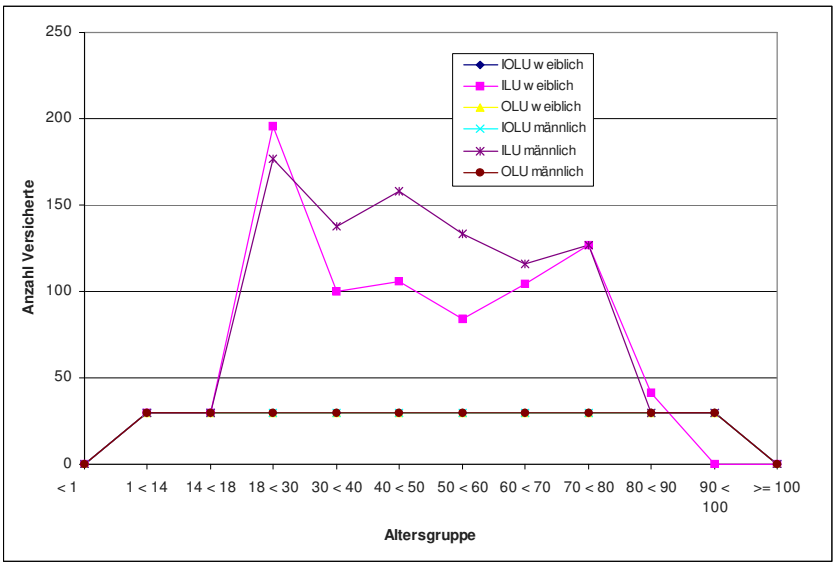


Abbildung 3.3.42.2.2.1: Verordnung von Vinblastin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht

3.3.42.2.3 Analyse der Diagnosen in der In-Label-Gruppe

In der ILU-Gruppe fanden sich 5.498 Nennungen von 48 Kodes gemäß Operationalisierung, also etwa dem Dreifachen der Größe der ILU-Gruppe entsprechend (Tab. 3.3.42.2.3.1). Ursachen können nur Mehrfachkodierungen sein, also Komorbiditäten und oder infolge zwischen Ärzten und über die Quartale variierender Kodiergewohnheiten wechselnde Kodes, auch unterschiedliche Kodes zum selben Sachverhalt. Dennoch ist sicher, daß jedem Versicherten der ILU-Gruppe mindestens einmal einer dieser In-Label-Kodes zugeordnet wurde.

Tabelle 3.3.42.2.3.1: Verordnung von Vinblastin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU): Versicherte mit Nennung der Indikationen

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen	Anteil an ILU total
C501	Bösartige Neubildung: Zentraler Drüsenkörper der Brustdrüse	30	0,5%	1,80%
C502	Bösartige Neubildung: Oberer innerer Quadrant der Brustdrüse	30	0,5%	1,80%
C503	Bösartige Neubildung: Unterer innerer Quadrant der Brustdrüse	30	0,5%	1,80%
C504	Bösartige Neubildung: Oberer äußerer Quadrant der Brustdrüse	30	0,5%	1,80%
C505	Bösartige Neubildung: Unterer äußerer Quadrant der Brustdrüse	30	0,5%	1,80%
C506	Bösartige Neubildung: Recessus axillaris der Brustdrüse	30	0,5%	1,80%
C508	Bösartige Neubildung: Brustdrüse, mehrere Teilbereiche überlappend	30	0,5%	1,80%
C509	Bösartige Neubildung: Brustdrüse, nicht näher bezeichnet	33	0,6%	1,98%
C621	Bösartige Neubildung: Deszendierter Hoden	30	0,5%	1,80%
C629	Bösartige Neubildung: Hoden, nicht näher bezeichnet	30	0,5%	1,80%
C810	Hodgkin-Krankheit [Lympho-granulomatose]: Lymphozytenreiche Form	266	4,8%	15,98%
C811	Hodgkin-Krankheit [Lymphogranulomatose]: Nodulär-sklerosierende Form	654	11,9%	39,28%
C812	Hodgkin-Krankheit [Lymphogranulomatose]: Gemischtzellige Form	378	6,9%	22,70%
C813	Hodgkin-Krankheit [Lymphogranulomatose]: Lymphozytenarme Form	55	1,0%	3,30%
C814	Lymphozytenreiches klassisches Hodgkin-Lymphom	59	1,1%	3,54%
C817	Sonstige Typen der Hodgkin-Krankheit	278	5,1%	16,70%
C819	Hodgkin-Krankheit, nicht näher bezeichnet	1499	27,3%	90,03%
C820	Non-Hodgkin-Lymphom: Kleinzellig, gekerbt, follikulär	30	0,5%	1,80%
C821	Non-Hodgkin-Lymphom: Gemischt klein- und großzellig, gekerbt, follikulär	30	0,5%	1,80%

C822	Non-Hodgkin-Lymphom: Großzellig, follikulär	30	0,5%	1,80%
C823	Follikuläres Lymphom Grad IIIa	30	0,5%	1,80%
C824	Follikuläres Lymphom Grad IIIb	30	0,5%	1,80%
C827	Sonstige Typen des follikulären Non-Hodgkin-Lymphoms	30	0,5%	1,80%
C829	Follikuläres Non-Hodgkin-Lymphom, nicht näher bezeichnet	55	1,0%	3,30%
C830	Non-Hodgkin-Lymphom: Kleinzellig (diffus)	31	0,6%	1,86%
C831	Non-Hodgkin-Lymphom: Kleinzellig, gekerbt (diffus)	30	0,5%	1,80%
C832	Non-Hodgkin-Lymphom: Gemischt klein- und großzellig (diffus)	30	0,5%	1,80%
C833	Non-Hodgkin-Lymphom: Großzellig (diffus)	52	0,9%	3,12%
C834	Non-Hodgkin-Lymphom: Immunoblastisch (diffus)	30	0,5%	1,80%
C835	Non-Hodgkin-Lymphom: Lymphoblastisch (diffus)	30	0,5%	1,80%
C836	Non-Hodgkin-Lymphom: Undifferenziert (diffus)	30	0,5%	1,80%
C837	Burkitt-Tumor	30	0,5%	1,80%
C838	Sonstige Typen des diffusen Non-Hodgkin-Lymphoms	33	0,6%	1,98%
C839	Diffuses Non-Hodgkin-Lymphom, nicht näher bezeichnet	58	1,1%	3,48%
C842	T-Zonen-Lymphom	30	0,5%	1,80%
C843	Lymphoepitheloides Lymphom	30	0,5%	1,80%
C844	T-Zell-Lymphom, peripher	30	0,5%	1,80%
C845	Sonstige und nicht näher bezeichnete T-Zell-Lymphome	30	0,5%	1,80%
C846	Anaplastisches großzelliges Lymphom, ALK-positiv	30	0,5%	1,80%
C847	Anaplastisches großzelliges Lymphom, ALK-negativ	30	0,5%	1,80%
C849	Reifzelliges T/NK-Zell-Lymphom, nicht näher bezeichnet	30	0,5%	1,80%
C850	Lymphosarkom	30	0,5%	1,80%
C851	B-Zell-Lymphom, nicht näher bezeichnet	85	1,5%	5,11%
C852	Mediastinales (thymisches) großzelliges B-Zell-Lymphom	30	0,5%	1,80%
C857	Sonstige näher bezeichnete Typen des Non-Hodgkin-Lymphoms	124	2,3%	7,45%
C859	Non-Hodgkin-Lymphom, Typ nicht näher bezeichnet	861	15,7%	51,71%
C965	Multifokale und unisystemische Langerhans-Zell-Histiozytose	30	0,5%	1,80%
C966	Unifokale Langerhans-Zell-Histiozytose	47	0,9%	2,82%
			5498	
			ILU total	1665

3.3.42.2.4 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen

Als Mindestalter wurden 4 Jahre angenommen. Diese Altersgrenze konnte nicht gewürdigt werden, da sich aus Effizienzgründen die Abfragen auf Standarddatenbankabfragen beschränken mussten. Gemäß Tabellen 3.3.42.2.2.1 und 3.3.42.2.4.1 waren, soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung zulässt, zwischen 0,2% bis 5,9% der Patienten (entsprechend 4 bis 120 Patienten) jünger als 18 Jahre.

Tabelle 3.3.42.2.4.1: Verordnung von Vinblastin im Alter von <18 Jahren (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	ILU+OLU
< 1 min	0,00000%	0,00000%	0,00000%	0,000%
1 < 14 min	0,06061%	0,05949%	0,05949%	0,119%
14 < 18 min	0,06061%	0,05949%	0,05949%	0,119%
< 1 max	0,00000%	0,00000%	0,00000%	0,000%
1 < 14 max	1,48002%	1,47856%	1,47856%	2,957%
14 < 18 max	1,48002%	1,47856%	1,47856%	2,957%
AGEGROUP	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	ILU+OLU
0 < 18 min	0,12121%	0,11898%	0,11898%	0,238%
0 < 18 max	2,96004%	2,95712%	2,95712%	5,914%

3.3.42.2.5 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen nach Geschlecht

Als Mindestalter wurden 4 Jahre angenommen. Diese Altersgrenze konnte nicht gewürdigt werden, da sich aus Effizienzgründen die Abfragen auf Standarddatenbankabfragen beschränken mussten. Gemäß Tab. 3.3.42.2.2.1 und Tab. 3.3.42.2.5.1 galt bei Kindern und Jugendlichen der Off-Label-Use bezüglich der Anwendungsgebiete beiden Geschlechtern gleichermaßen, soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung erlaubt.

Tabelle 3.3.42.2.5.1: Verordnung von Vinblastin bei Kindern und Jugendlichen als Anteil aller Verordnungen gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU), differenziert nach Geschlecht (max/min gemäß Datenschutzregelung; 1=w, 2=m).

AGEGROUP	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**
< 1 min	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%
1 < 14 min	1	0,130%	0,130%	0,130%	2	0,116%	0,116%	0,116%
14 < 18 min	1	0,130%	0,130%	0,130%	2	0,116%	0,116%	0,116%
< 1 max	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%
1 < 14 max	1	2,683%	2,683%	2,683%	2	2,364%	2,364%	2,364%
14 < 18 max	1	2,683%	2,683%	2,683%	2	2,364%	2,364%	2,364%
AGEGROUP	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**
0 < 18 min	1	0,260%	0,260%	0,260%	2	0,232%	0,232%	0,232%
0 < 18 max	1	5,367%	5,367%	5,367%	2	4,728%	4,728%	4,728%

Analysen der zugrunde liegenden Indikationen waren angesichts der geringen Anzahl Patienten in Verbindung mit der Datenschutzregelung unmöglich.

3.3.42.2.6 Analyse der Diagnosen in der Off-Label-Gruppe

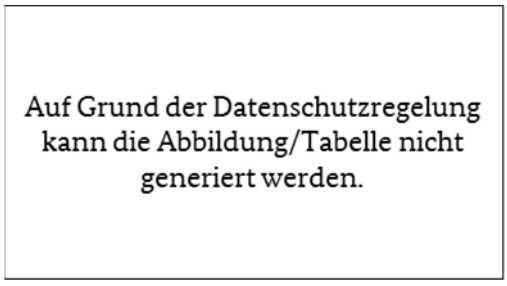
In der OLU-Gruppe war 1 Diagnose (I1090 Essentielle Hypertonie, nicht näher bezeichnet: Ohne Angabe einer hypertensiven Krise) mit 38 Nennungen bei einer Gruppengröße von 159 zu sichten (Tab. 3.3.42.2.6.1).

Tabelle 3.3.42.2.6.1: Verordnung von Vinblastin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Diagnosen

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
I1090	Essentielle Hypertonie, nicht näher bezeichnet: Ohne Angabe einer hypertensiven Krise	38	100,0%	23,9%
Gesamt Ergebnis		38	100,0%	23,9%
			38	159

Ein Vergleich der Häufigkeiten (Anteil an der Gruppe) der Nennungen aller ICD-Kodes der OLU-Gruppe mit den Häufigkeiten derselben Kodes der ILU-Gruppe war infolge der Datenschutzregelungen unmöglich (Tab. 3.3.42.2.6.2, Abb. 3.3.42.2.6.1).

Tabelle 3.3.42.2.6.2: Verordnung von Vinblastin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Vergleich mit den Häufigkeiten in der ILU-Gruppe (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) der Diagnosen (Primärtumoren und Metastasen) im ICD-Kapitel C



Diagnosen mit den größten Unterschieden der Häufigkeiten konnten infolge der Datenschutzregelungen nicht ermittelt werden (Tab. 3.3.42.2.6.3).

Auf Grund der Datenschutzregelung kann die Abbildung/Tabelle nicht generiert werden.

Abbildung 3.3.42.2.6.1: Verordnung von Vinblastin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) der Diagnosen

Tabelle 3.3.42.2.6.3: Verordnung von Vinblastin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Die Diagnosen mit den Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) der Diagnosen (x-Faches der ILU-Gruppe, x-Faches der OLU-Gruppe)

Auf Grund der Datenschutzregelung kann die Abbildung/Tabelle nicht generiert werden.

Infolge der Datenschutzregelungen waren eine Reihe von Nennungen aus ICD-Kapitel C (Tab. 3.63.2.6.4) nicht quantifizierbar; diese Kodes galten unter anderem seltenen hämato-onkologischen Krankheiten, nämlich chronisch-lymphatischen Leukämien und Histiozytose-Syndromen. Die Kodes D7600 (Multifokale Langerhans-Zell-Histiozytose) und D7608 (Sonstige und nicht näher bezeichnete Langerhans-Zell-Histiozytose, anderenorts nicht klassifiziert) waren bis zur Version ICD-11-GM des Jahres 2010 gültig (ab Version 2011 im Bereich C96.-), was bei der Operationalisierung nicht berücksichtigt worden war.

Tabelle 3.63.2.6.4: Verordnung von Vinblastin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): infolge der Datenschutzregelung nicht quantifizierbare Nennungen aus ICD-Kapitel C und D

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011
C172	Bösartige Neubildung: Ileum
C384	Bösartige Neubildung: Pleura
C414	Bösartige Neubildung des Knochens und des Gelenkknorpels: Beckenknochen
C474	Bösartige Neubildung: Periphere Nerven des Abdomens
C479	Bösartige Neubildung: Periphere Nerven und autonomes Nervensystem, nicht näher bezeichnet
C492	Bösartige Neubildung: Bindegewebe und andere Weichteilgewebe der unteren Extremität, einschließlich Hüfte
C495	Bösartige Neubildung: Bindegewebe und andere Weichteilgewebe des Beckens
C496	Bösartige Neubildung: Bindegewebe und andere Weichteilgewebe des Rumpfes, nicht näher bezeichnet

C498	Bösartige Neubildung: Bindegewebe und andere Weichteilgewebe, mehrere Teilbereiche überlappend
C499	Bösartige Neubildung: Bindegewebe und andere Weichteilgewebe, nicht näher bezeichnet
C64	Bösartige Neubildung der Niere, ausgenommen Nierenbecken
C65	Bösartige Neubildung des Nierenbeckens
C66	Bösartige Neubildung des Ureters
C678	Bösartige Neubildung: Harnblase, mehrere Teilbereiche überlappend
C679	Bösartige Neubildung: Harnblase, nicht näher bezeichnet
C689	Bösartige Neubildung: Harnorgan, nicht näher bezeichnet
C712	Bösartige Neubildung: Temporallappen
C716	Bösartige Neubildung: Zerebellum
C718	Bösartige Neubildung: Gehirn, mehrere Teilbereiche überlappend
C741	Bösartige Neubildung: Nebennierenmark
C761	Bösartige Neubildung ungenau bezeichneter Lokalisationen: Thorax
C771	Sekundäre und nicht näher bezeichnete bösartige Neubildung: Intrathorakale Lymphknoten
C772	Sekundäre und nicht näher bezeichnete bösartige Neubildung: Intraabdominale Lymphknoten
C775	Sekundäre und nicht näher bezeichnete bösartige Neubildung: Intrapelvine Lymphknoten
C778	Sekundäre und nicht näher bezeichnete bösartige Neubildung: Lymphknoten mehrerer Regionen
C779	Sekundäre und nicht näher bezeichnete bösartige Neubildung: Lymphknoten, nicht näher bezeichnet
C780	Sekundäre bösartige Neubildung der Lunge
C782	Sekundäre bösartige Neubildung der Pleura
C784	Sekundäre bösartige Neubildung des Dünndarmes
C786	Sekundäre bösartige Neubildung des Retroperitoneums und des Peritoneums
C787	Sekundäre bösartige Neubildung der Leber und der intrahepatischen Gallengänge
C788	Sekundäre bösartige Neubildung sonstiger und nicht näher bezeichneter Verdauungsorgane
C791	Sekundäre bösartige Neubildung der Harnblase sowie sonstiger und nicht näher bezeichneter Harnorgane
C792	Sekundäre bösartige Neubildung der Haut
C794	Sekundäre bösartige Neubildung sonstiger und nicht näher bezeichneter Teile des Nervensystems
C795	Sekundäre bösartige Neubildung des Knochens und des Knochenmarkes
C796	Sekundäre bösartige Neubildung des Ovars
C797	Sekundäre bösartige Neubildung der Nebenniere
C7988	Sekundäre bösartige Neubildung sonstiger näher bezeichneter Lokalisationen
C799	Sekundäre bösartige Neubildung nicht näher bezeichneter Lokalisation
C9101	Akute lymphoblastische Leukämie: In kompletter Remission
C9110	Chronische lymphatische Leukämie: Ohne Angabe einer kompletten Remission
D481	Neubildung unsicheren oder unbekannten Verhaltens: Bindegewebe und andere Weichteilgewebe
D7600	Multifokale Langerhans-Zell-Histiozytose
D7608	Sonstige und nicht näher bezeichnete Langerhans-Zell-Histiozytose, anderenorts nicht klassifiziert
D763	Sonstige Histiozytose-Syndrome

3.3.42.3 Bewertung:

Der Off-Label-Use von Vinblastin belief auf bis zu 9%. Als mögliche Motive für Off-Label-Use fanden sich bösartige Neubildungen des Bindegewebes, der Niere, der Harnblase, sowie Metastasen. Die Kodes D7600 (Multifokale Langerhans-Zell-Histiozytose) und D7608 (Sonstige und nicht näher bezeichnete Langerhans-Zell-Histiozytose, anderenorts nicht klassifiziert) waren bis zur Version ICD-11-GM 2010 gültig (ab Version 2011 sind die Histiozytosen im Bereich C96.- zu kodieren), was bei der Operationalisierung nicht berücksichtigt worden war. Eine Quantifizierung scheiterte an der Datenschutzregelung.

Das weibliche Geschlecht hatte einen Anteil von etwa 47%, was aufzuklären zwar möglich wäre, aber angesichts der Heterogenität der einbezogenen Diagnosen mit hier unvertretbarem Aufwand verbunden gewesen wäre.

Das Mindestalter wurde mit 4 Jahren angenommen. Diese Altersgrenze konnte wegen der aus Effizienzgründen unvermeidbar standardisierten Datenbankabfrage nicht gewürdigt werden. Immerhin 0,2% bis 5,9% waren jünger als 18 Jahre (gemäß Datenschutzregelung 4 bis 120 Patienten), wobei sich die zugrundeliegenden Indikationen infolge der Datenschutzregelung nicht identifizieren ließen.

3.3.42.3.1 OLU-Relevanz aus Perspektive seltener Krankheiten

Als seltene Krankheiten – jenseits der von den zugelassenen Anwendungsgebieten bereits erfassten - als Motiv für einen Off-Label-Use von Vinblastin konnten bösartige Neubildungen des Bindegewebes, der Niere, der Harnblase sowie chronisch-lymphatischen Leukämien und Histiozytose-Syndrome entdeckt werden, was aber infolge der Datenschutzregelungen nicht quantifiziert werden konnte.

3.3.42.3.2 OLU-Relevanz aus quantitativer Perspektive

Vinblastin wurde bei bis zu 9% als Off-Label-Use bei seltenen Krankheiten eingesetzt.

3.3.43 Vincristin (L01CA02)

3.3.43.1 Anwendungsgebiete (1983/2005/2014):

Vincristin wird bei folgenden Indikationen in der Regel in der Kombinationschemotherapie angewendet:

- Remissionseinleitung und Konsolidierung bei akuter lymphatischer Leukämie
- Hodgkin-Lymphome
- Non-Hodgkin-Lymphome
- metastasiertes Mamma-Karzinom (Palliativtherapie bei ansonsten therapieresistenten Fällen)
- kleinzelliges Bronchialkarzinom
- Sarkome (osteogenes Sarkom; Ewing-Sarkom, Rhabdomyosarkom)
- Wilms-Tumor
- Neuroblastome.

Monotherapie:

- Therapierefraktäre idiopathische Thrombozytopenien (Morbus Werlhof).

Die optimale Behandlungsdauer ist nicht exakt festgeschrieben („Über die Dauer der Anwendung entscheidet der behandelnde Arzt unter Berücksichtigung der Indikation, des angewandten Kombinationschemotherapieplanes und des Zustandes des Patienten.“).

Als Mindestalter wurde 1 Jahr angenommen („Die Dosierung bei Kleinkindern wird nach dem jeweiligen Körpergewicht (nicht nach Körperoberfläche) berechnet“), weil als wissenschaftliche Konvention Kinder im 2. Und 3. Lebensjahr als Kleinkinder bezeichnet werden.

Operationalisierung der Anwendungsgebiete:

- C81.- Hodgkin-Lymphom [Lymphogranulomatose]
- C82.- Follikuläres Lymphom
- C83.- Nicht follikuläres Lymphom
- C84.- Reifzellige T/NK-Zell-Lymphome
- C85.- Sonstige und nicht näher bezeichnete Typen des Non-Hodgkin-Lymphoms
- C86.- Weitere spezifizierte T/NK-Zell-Lymphome
- C90.0- Multiples Myelom
- C50.- Bösartige Neubildung der Brustdrüse [Mamma]
- C34.- Bösartige Neubildung der Bronchien und der Lunge
- C40.- Bösartige Neubildung des Knochens und des Gelenkknorpels der Extremitäten
- C41.- Bösartige Neubildung des Knochens und des Gelenkknorpels sonstiger und nicht näher bezeichneter Lokalisationen
- C49.- Bösartige Neubildung sonstigen Bindegewebes und anderer Weichteilgewebe
- C71.6 Bösartige Neubildung des Gehirns Zerebellum
- C74.9 Bösartige Neubildung der Nebenniere, nicht näher bezeichnet
- C64 Bösartige Neubildung der Niere, ausgenommen Nierenbecken
- C69.2 Bösartige Neubildung des Auges und der Augenanhangsgebilde Retina
- D69.3 Bösartige Neubildung des Auges und der Augenanhangsgebilde Chorioidea

Kritik der Operationalisierung

Die Operationalisierung wurde nur als ausreichend bewertet, weil die ICD-10 teilweise keine eindeutige Kodierung vorsieht und weil Nebenbedingungen nicht gewürdigt werden konnten.

3.3.43.2. Ergebnisse:

3.3.43.2.1 Übersicht: Verordnungen nach Altersgruppen

Mit Vincristin wurden n=11.008 (OLU+ILU) bzw. n=10.901 (ILU+IOLU) Patienten behandelt (Tab. 3.3.43.2.1.1). Bei 99,95% der Patienten standen der Auswertung ambulant und ggf. anläßlich eines stationären Aufenthaltes im Beobachtungszeitraum kodierte Diagnosen, bei dem Rest ausschließlich anläßlich eines stationären Aufenthaltes kodierte Diagnosen zur Verfügung. Patienten mit IOLU machten etwa 85% der OLU-Patienten aus, weshalb auf gesonderte Sichtung der Diagnosen in der IOLU-Gruppe verzichtet wurde. In erster Betrachtung gemäß Operationalisierung betrug ILU 93%, OLU 7% und IOLU 6%.

Tabelle 3.3.43.2.1.1: Verordnung von Vincristin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU)

	CNT_D_PSID **_IOLU**	CNT_D_PSID **_ILU**	CNT_D_PSID **_OLU**	Anteil IOLU an OLU	Anteil ambulant
	607	10294	714	85,01%	
total	10901		11008		
total	5,6%	93,5%	6,5%		
ambulant	683	10200	803	85,06%	
	10883		11003		
	6,3%	92,7%	7,3%		99,95%

Die drei Gruppen (ILU, OLU, IOLU) wiesen – soweit die Datenschutzregelung dies ermessen lässt – ähnliche – angedeutet zweigipfelige - Altersverteilungen auf (Tab. 3.3.43.2.1.2, Abb. 3.3.43.2.2.1).

Tabelle 3.3.43.2.1.2: Verordnung von Vincristin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	CNT_D_PSID **_IOLU**	CNT_D_PSID **_ILU**	CNT_D_PSID **_OLU**
< 1		30	
1 < 14	139	130	163
14 < 18	30	58	30
18 < 30	30	668	30
30 < 40	30	565	30
40 < 50	51	1053	63
50 < 60	66	1751	74
60 < 70	122	2318	142
70 < 80	122	2965	138
80 < 90	43	755	53

90 < 100	30	30	30
>= 100			
subtotal min	547	10265	637
subtotal max	663	10323	753
total min	10812		10902
total max	10986		11076
total min	5,1%	94,2%	5,8%
total max	6,0%	93,2%	6,8%

3.3.43.2.2 Übersicht: Verordnungen nach Geschlecht und Altersgruppen

Bei einem Anteil von etwa 44% des weiblichen Geschlechtes („1“) lag die Quote des OLU beim weiblichen und männlichen Geschlecht in ähnlicher Größenordnung (Tab. 3.3.43.2.2.1, Abb. 3.3.43.2.2.1), soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung erlaubte.

Tabelle 3.3.43.2.2.1: Verordnung von Vincristin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht (1=w, 2=m)

AGEGROUP	SEX	CNT_D_PSID_**IOLU**	CNT_D_PSID_**ILU**	CNT_D_PSID_**OLU**	SEX	CNT_D_PSID_**IOLU**	CNT_D_PSID_**ILU**	CNT_D_PSID_**OLU**
< 1	1		30		2	0	0	0
1 < 14	1	66	45	75	2	73	85	88
14 < 18	1	30	33	30	2	30	30	30
18 < 30	1	30	306	30	2	30	362	30
30 < 40	1	30	221	30	2	30	344	30
40 < 50	1	30	420	30	2	32	633	36
50 < 60	1	30	758	31	2	38	993	43
60 < 70	1	44	1045	52	2	78	1273	90
70 < 80	1	49	1323	57	2	73	1642	81
80 < 90	1	30	390	30	2	32	365	34
90 < 100	1	30	30	30	2	0	30	0
>= 100	1				2	0	0	0
subtotal min		166	4543	221		329	5699	375
subtotal max		369	4601	395		416	5757	462
total min		4709		4764		6028		6074
total max		4970		4996		6173		6219
total min		3,5%	95,4%	4,6%		5,5%	93,8%	6,2%
total max		7,4%	92,1%	7,9%		6,7%	92,6%	7,4%
total min								10838
total max								11215
total min				44,0%				56,0%
total max				44,5%				55,5%

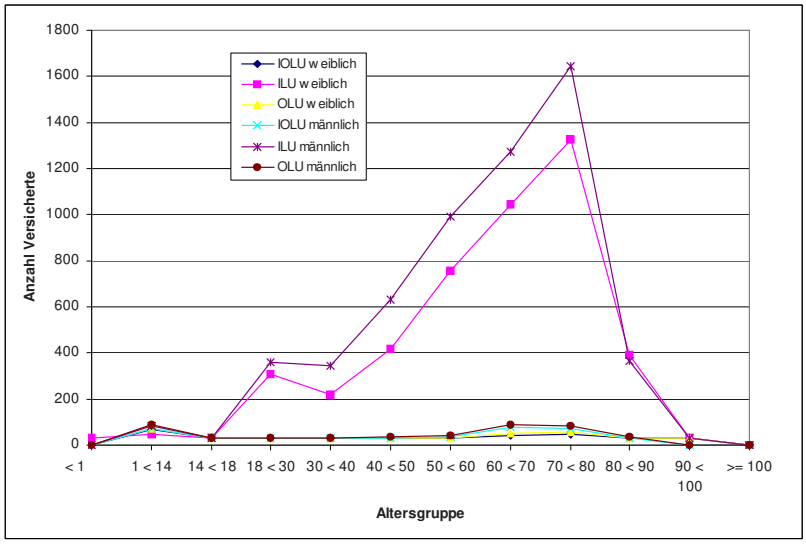


Abbildung 3.3.43.2.2.1: Verordnung von Vincristin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht

3.3.43.2.3 Analyse der Diagnosen in der In-Label-Gruppe

In der ILU-Gruppe fanden sich 31.837 Nennungen von 95 Kodes gemäß Operationalisierung, also etwa dem Dreifachen der Größe der ILU-Gruppe entsprechend (Tab. 3.3.43.2.3.1). Ursachen können nur Mehrfachkodierungen sein, also Komorbiditäten und oder infolge zwischen Ärzten und über die Quartale variierender Kodiergewohnheiten wechselnde Kodes, auch unterschiedliche Kodes zum selben Sachverhalt. Dennoch ist sicher, daß jedem Versicherten der ILU-Gruppe mindestens einmal einer dieser In-Label-Kodes zugeordnet wurde. Die Operationalisierung war bezüglich des Kodes C71.6 (Bösartige Neubildung des Gehirns Zerebellum) überinklusiv, was unverständlich blieb aber quantitativ ohne bedeutsame Wirkungen.

Tabelle 3.3.43.2.3.1: Verordnung von Vincristin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU): Versicherte mit Nennung der Indikationen

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen	Anteil an ILU total
C340	Bösartige Neubildung: Hauptbronchus	236	0,7%	2,29%
C341	Bösartige Neubildung: Oberlappen (-Bronchus)	371	1,2%	3,60%
C342	Bösartige Neubildung: Mittellappen (-Bronchus)	68	0,2%	0,66%
C343	Bösartige Neubildung: Unterlappen (-Bronchus)	147	0,5%	1,43%
C348	Bösartige Neubildung: Bronchus und Lunge, mehrere Teilbereiche überlappend	287	0,9%	2,79%
C349	Bösartige Neubildung: Bronchus oder Lunge, nicht näher bezeichnet	867	2,7%	8,42%
C400	Bösartige Neubildung des Knochens und des Gelenkknorpels: Skapula und lange Knochen der oberen Extremität	30	0,1%	0,29%

C402	Bösartige Neubildung des Knochens und des Gelenkknorpels: Lange Knochen der unteren Extremität	30	0,1%	0,29%
C403	Bösartige Neubildung des Knochens und des Gelenkknorpels: Kurze Knochen der unteren Extremität	30	0,1%	0,29%
C408	Bösartige Neubildung: Knochen und Gelenkknorpel der Extremitäten, mehrere Teilbereiche überlappend	30	0,1%	0,29%
C409	Bösartige Neubildung: Knochen und Gelenkknorpel einer Extremität, nicht näher bezeichnet	30	0,1%	0,29%
C410	Bösartige Neubildung des Knochens und des Gelenkknorpels: Knochen des Hirn- und Gesichtsschädels	30	0,1%	0,29%
C4101	Bösartige Neubildung des Knochens und des Gelenkknorpels: Kraniofazial	30	0,1%	0,29%
C4102	Bösartige Neubildung des Knochens und des Gelenkknorpels: Maxillofazial	30	0,1%	0,29%
C411	Bösartige Neubildung des Knochens und des Gelenkknorpels: Unterkieferknochen	30	0,1%	0,29%
C412	Bösartige Neubildung des Knochens und des Gelenkknorpels: Wirbelsäule	30	0,1%	0,29%
C4130	Bösartige Neubildung des Knochens und des Gelenkknorpels: Rippen	30	0,1%	0,29%
C4131	Bösartige Neubildung des Knochens und des Gelenkknorpels: Sternum	30	0,1%	0,29%
C414	Bösartige Neubildung des Knochens und des Gelenkknorpels: Beckenknochen	30	0,1%	0,29%
C418	Bösartige Neubildung: Knochen und Gelenkknorpel, mehrere Teilbereiche überlappend	30	0,1%	0,29%
C419	Bösartige Neubildung: Knochen und Gelenkknorpel, nicht näher bezeichnet	30	0,1%	0,29%
C490	Bösartige Neubildung: Bindegewebe und andere Weichteilgewebe des Kopfes, des Gesichtes und des Halses	42	0,1%	0,41%
C491	Bösartige Neubildung: Bindegewebe und andere Weichteilgewebe der oberen Extremität, einschließlich Schulter	30	0,1%	0,29%
C492	Bösartige Neubildung: Bindegewebe und andere Weichteilgewebe der unteren Extremität, einschließlich Hüfte	34	0,1%	0,33%
C493	Bösartige Neubildung: Bindegewebe und andere Weichteilgewebe des Thorax	30	0,1%	0,29%
C494	Bösartige Neubildung: Bindegewebe und andere Weichteilgewebe des Abdomens	30	0,1%	0,29%
C495	Bösartige Neubildung: Bindegewebe und andere Weichteilgewebe des Beckens	30	0,1%	0,29%
C496	Bösartige Neubildung: Bindegewebe und andere Weichteilgewebe des Rumpfes, nicht näher bezeichnet	30	0,1%	0,29%

C498	Bösartige Neubildung: Bindegewebe und andere Weichteilgewebe, mehrere Teilbereiche überlappend	30	0,1%	0,29%
C499	Bösartige Neubildung: Bindegewebe und andere Weichteilgewebe, nicht näher bezeichnet	167	0,5%	1,62%
C500	Bösartige Neubildung: Brustwarze und Warzenhof	30	0,1%	0,29%
C501	Bösartige Neubildung: Zentraler Drüsenkörper der Brustdrüse	34	0,1%	0,33%
C502	Bösartige Neubildung: Oberer innerer Quadrant der Brustdrüse	30	0,1%	0,29%
C503	Bösartige Neubildung: Unterer innerer Quadrant der Brustdrüse	30	0,1%	0,29%
C504	Bösartige Neubildung: Oberer äußerer Quadrant der Brustdrüse	41	0,1%	0,40%
C505	Bösartige Neubildung: Unterer äußerer Quadrant der Brustdrüse	30	0,1%	0,29%
C506	Bösartige Neubildung: Recessus axillaris der Brustdrüse	30	0,1%	0,29%
C508	Bösartige Neubildung: Brustdrüse, mehrere Teilbereiche überlappend	30	0,1%	0,29%
C509	Bösartige Neubildung: Brustdrüse, nicht näher bezeichnet	315	1,0%	3,06%
C64	Bösartige Neubildung der Niere, ausgenommen Nierenbecken	179	0,6%	1,74%
C692	Bösartige Neubildung: Retina	30	0,1%	0,29%
C716	Bösartige Neubildung: Zerebellum	65	0,2%	0,63%
C749	Bösartige Neubildung: Nebenniere, nicht näher bezeichnet	30	0,1%	0,29%
C810	Hodgkin-Krankheit [Lymphogranulomatose]: Lymphozytenreiche Form	250	0,8%	2,43%
C811	Hodgkin-Krankheit [Lymphogranulomatose]: Nodulär-sklerosierende Form	782	2,5%	7,60%
C812	Hodgkin-Krankheit [Lymphogranulomatose]: Gemischtzellige Form	331	1,0%	3,22%
C813	Hodgkin-Krankheit [Lymphogranulomatose]: Lymphozytenarme Form	88	0,3%	0,85%
C814	Lymphozytenreiches klassisches Hodgkin-Lymphom	47	0,1%	0,46%
C817	Sonstige Typen der Hodgkin-Krankheit	407	1,3%	3,95%
C819	Hodgkin-Krankheit, nicht näher bezeichnet	2384	7,5%	23,16%
C820	Non-Hodgkin-Lymphom: Kleinzellig, gekerbt, follikulär	307	1,0%	2,98%
C821	Non-Hodgkin-Lymphom: Gemischt klein- und großzellig, gekerbt, follikulär	350	1,1%	3,40%
C822	Non-Hodgkin-Lymphom: Großzellig, follikulär	497	1,6%	4,83%

C823	Follikuläres Lymphom Grad IIIa	102	0,3%	0,99%
C824	Follikuläres Lymphom Grad IIIb	68	0,2%	0,66%
C825	Diffuses Follikelzentrumslymphom	30	0,1%	0,29%
C826	Kutanes Follikelzentrumslymphom	30	0,1%	0,29%
C827	Sonstige Typen des follikulären Non-Hodgkin-Lymphoms	361	1,1%	3,51%
C829	Follikuläres Non-Hodgkin-Lymphom, nicht näher bezeichnet	1053	3,3%	10,23%
C830	Non-Hodgkin-Lymphom: Kleinzellig (diffus)	537	1,7%	5,22%
C831	Non-Hodgkin-Lymphom: Kleinzellig, gekerbt (diffus)	392	1,2%	3,81%
C832	Non-Hodgkin-Lymphom: Gemischt klein- und großzellig (diffus)	112	0,4%	1,09%
C833	Non-Hodgkin-Lymphom: Großzellig (diffus)	3886	12,2%	37,75%
C834	Non-Hodgkin-Lymphom: Immunoblastisch (diffus)	77	0,2%	0,75%
C835	Non-Hodgkin-Lymphom: Lymphoblastisch (diffus)	324	1,0%	3,15%
C836	Non-Hodgkin-Lymphom: Undifferenziert (diffus)	111	0,3%	1,08%
C837	Burkitt-Tumor	105	0,3%	1,02%
C838	Sonstige Typen des diffusen Non-Hodgkin-Lymphoms	763	2,4%	7,41%
C839	Diffuses Non-Hodgkin-Lymphom, nicht näher bezeichnet	795	2,5%	7,72%
C840	Mycosis fungoides	30	0,1%	0,29%
C841	Sézary-Syndrom	30	0,1%	0,29%
C842	T-Zonen-Lymphom	30	0,1%	0,29%
C843	Lymphoepitheloides Lymphom	30	0,1%	0,29%
C844	T-Zell-Lymphom, peripher	363	1,1%	3,53%
C845	Sonstige und nicht näher bezeichnete T-Zell-Lymphome	280	0,9%	2,72%
C846	Anaplastisches großzelliges Lymphom, ALK-positiv	45	0,1%	0,44%
C847	Anaplastisches großzelliges Lymphom, ALK-negativ	37	0,1%	0,36%
C848	Kutanes T-Zell-Lymphom, nicht näher bezeichnet	30	0,1%	0,29%
C849	Reifzelliges T/NK-Zell-Lymphom, nicht näher bezeichnet	30	0,1%	0,29%
C850	Lymphosarkom	30	0,1%	0,29%
C851	B-Zell-Lymphom, nicht näher bezeichnet	3360	10,6%	32,64%
C852	Mediastinales (thymisches) großzelliges B-Zell-Lymphom	161	0,5%	1,56%
C857	Sonstige näher bezeichnete Typen des Non-Hodgkin-Lymphoms	1465	4,6%	14,23%
C859	Non-Hodgkin-Lymphom, Typ nicht näher bezeichnet	7439	23,4%	72,27%

C860	Extranodales NK/T-Zell-Lymphom, nasaler Typ	30	0,1%	0,29%
C861	Hepatosplenisches T-Zell-Lymphom	30	0,1%	0,29%
C862	T-Zell-Lymphom vom Enteropathie-Typ	30	0,1%	0,29%
C863	Subkutanes pannikulitisches T-Zell-Lymphom	30	0,1%	0,29%
C864	Blastisches NK-Zell-Lymphom	30	0,1%	0,29%
C865	Angioimmunoblastisches T-Zell-Lymphom	80	0,3%	0,78%
C866	Primäre kutane CD30-positive T-Zell-Proliferationen	30	0,1%	0,29%
C900	Plasmozytom [Multiples Myelom]	30	0,1%	0,29%
C9000	Plasmozytom [Multiples Myelom]: Ohne Angabe einer kompletten Remission	159	0,5%	1,54%
C9001	Plasmozytom [Multiples Myelom]: In kompletter Remission	30	0,1%	0,29%
D693	Idiopathische thrombozytopenische Purpura	86	0,3%	0,84%
			31837	
			ILU total	10294

3.3.43.2.4 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen

Als Mindestalter wurde 1 Jahr angenommen. Gemäß Tabellen 3.3.43.2.2.1 und 3.3.43.2.4.1 waren, soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung zulässt, zwischen 0,1‰ bis 2,7‰ der Patienten (entsprechend 1 bis 30 Patienten) jünger als 1 Jahr.

Tabelle 3.3.43.2.4.1: Verordnung von Vincristin im Alter von <18 Jahren (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	ILU+OLU
< 1 min	0,00000%	0,00917%	0,00000%	0,009%
1 < 14 min	1,28561%	1,19244%	1,49514%	2,688%
14 < 18 min	0,00925%	0,53201%	0,00917%	0,541%
< 1 max	0,00000%	0,27086%	0,00000%	0,271%
1 < 14 max	1,26525%	1,17371%	1,47165%	2,645%
14 < 18 max	0,27307%	0,52365%	0,27086%	0,795%

3.3.43.2.5 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen nach Geschlecht

Als Mindestalter wurde 1 Jahr angenommen. Gemäß Tab. 3.3.43.2.2.1 und Tab. 3.3.43.2.5.1 galt hier der Off-Label-Use bezüglich der Anwendungsgebiete nur dem weiblichen Geschlecht, soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung erlaubte.

Tabelle 3.3.43.2.5.1: Verordnung von Vincristin bei Kindern und Jugendlichen als Anteil aller Verordnungen gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU), differenziert nach Geschlecht (max/min gemäß Datenschutzregelung; 1=w, 2=m).

AGEGROUP	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**
< 1 min	1	0,000%	0,021%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%
1 < 14 min	1	1,402%	0,945%	1,574%	2	1,211%	1,399%	1,449%

14 < 18 min	1	0,021%	0,693%	0,021%	2	0,017%	0,016%	0,016%
< 1 max	1	0,000%	0,600%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%
1 < 14 max	1	1,328%	0,901%	1,501%	2	1,183%	1,367%	1,415%
14 < 18 max	1	0,604%	0,661%	0,600%	2	0,486%	0,482%	0,482%

Analysen der zugrunde liegenden Indikationen waren angesichts der geringen Anzahl Patienten in Verbindung mit der Datenschutzregelung unmöglich.

3.3.43.2.6 Analyse der Diagnosen in der Off-Label-Gruppe

In der OLU-Gruppe waren 60 Diagnosen mit 5.285 Nennungen bei einer Gruppengröße von 714 zu sichten. An Rang 2 fand sich der Kode C9110 (Chronische lymphatische Leukämie vom B-Zell-Typ [CLL]: Ohne Angabe einer kompletten Remission) entsprechend 30,4% der OLU-Gruppe. Die CLL wird den Non-Hodgkin-Lymphomen zugeordnet. Dieser Kode gehörte also zum In-Label-Use, die Operationalisierung war unvollständig. Deshalb wurden in der OLU-Gruppe die Kodes aus diesem Bereich gezielt gesichtet (Tab. 3.3.43.2.6.1). Dabei fanden sich weitere Kodes, die In-Label-Use darstellten, so daß sich 52% bis 61% der OLU-Gruppe als In-Label-Use erwiesen, und weitere Kodes zu potenziell beabsichtigten Off-Label-Indikationen, die sich aber infolge der nosologischen Unspezifität der Kodes nicht konkretisieren ließen.

Tabelle 3.3.43.2.6.1: Verordnung von Vincristin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Diagnosen aus ICD-Kapitel C (106% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
C712	Bösartige Neubildung: Temporallappen	33	4,4%	4,6%
C719	Bösartige Neubildung: Gehirn, nicht näher bezeichnet	155	20,5%	21,7%
C9100	Akute lymphoblastische Leukämie: Ohne Angabe einer kompletten Remission	174	23,0%	24,4%
C9101	Akute lymphoblastische Leukämie: In kompletter Remission	31	4,1%	4,3%
C911	Chronische lymphatische Leukämie	37	4,9%	5,2%
C9110	Chronische lymphatische Leukämie: Ohne Angabe einer kompletten Remission	217	28,7%	30,4%
C9590	Leukämie, nicht näher bezeichnet: Ohne Angabe einer kompletten Remission	108	14,3%	15,1%
			755	714

Die Kodes waren nicht disjunkt (Tab. 3.3.43.2.6.1), weshalb eine unvollständige Aufklärung des Off-Label-Use nicht auszuschließen war. Dabei wären aber die Unschärfen infolge der Datenschutzregelungen zu bedenken. Jedenfalls reduzierte sich die Rate des Off-Label-Use auf 2,3% bis etwa 2,9%.

Beim Vergleich der Häufigkeiten (Anteil an der Gruppe) der Nennungen aller ICD-Kodes der OLU-Gruppe mit den Häufigkeiten derselben Kodes der ILU-Gruppe wurden 2 Kodes der OLU-Gruppe in der ILU-Gruppe nicht angetroffen. Die 59 angetroffenen Kodes bedeuten, daß in der ILU-Gruppe diese Diagnosen als Komorbiditäten oder Diagnosewechsel im Beobachtungszeitraum vertreten waren, die in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use hätten motiviert haben können, sofern

es sich nicht um scheinbaren Off-Label-Use infolge unvollständiger Kodierung handelte. 43 Kodes (einschließlich der nicht angetroffenen) waren in der OLU-Gruppe häufiger als in der ILU-Gruppe, 17 Kodes in der ILU-Gruppe (Abb. 3.3.43.2.6.1). Formallogisch kann nicht davon ausgegangen werden, nur die in der OLU-Gruppe häufigeren Diagnosen kämen als Motiv für einen Off-Label-Use in Frage, denn z.B. eine Komorbidität in der ILU-Gruppe kann sehr wohl in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use initiiert haben.

Soweit sich die in der OLU-Gruppe als In-Label-Use identifizierten Kodes bei Vergleich der Häufigkeiten auch in der ILU-Gruppe fanden (Tab. 3.3.43.2.6.2), so war dies kein Widerspruch, sondern ließ sich durch wechselnde Kodierung durch wechselnde Ärzte im Beobachtungszeitraum erklären.

Tabelle 3.3.43.2.6.2: Verordnung von Vincristin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Vergleich mit den Häufigkeiten in der ILU-Gruppe (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) der Diagnosen im ICD-Kapitel C

ICD_CODE	Differenz Anteil in OLU-Gruppe minus ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an ILU total	ErsterWert von Anteil an OLU-Gruppe	ErsterWert von ICD_TITEL_2010/2011
C9110	25,44%	4,95%	30,39%	Chronische lymphatische Leukämie: Ohne Angabe einer kompletten Remission
C9100	24,03%	0,34%	24,37%	Akute lymphoblastische Leukämie: Ohne Angabe einer kompletten Remission
C719	21,36%	0,35%	21,71%	Bösartige Neubildung: Gehirn, nicht näher bezeichnet
C9590	13,24%	1,88%	15,13%	Leukämie, nicht näher bezeichnet: Ohne Angabe einer kompletten Remission
C712	4,62%	0,00%	4,62%	Bösartige Neubildung: Temporallappen
C9101	4,34%	0,00%	4,34%	Akute lymphoblastische Leukämie: In kompletter Remission
C911	4,07%	1,11%	5,18%	Chronische lymphatische Leukämie

Zu den – disjunkten - Diagnosen mit den größten Unterschieden der Häufigkeiten gehörten akute und chronische lymphatische Leukämien (Tab. 3.3.43.2.6.3), vereinbar mit In-Label-Use.

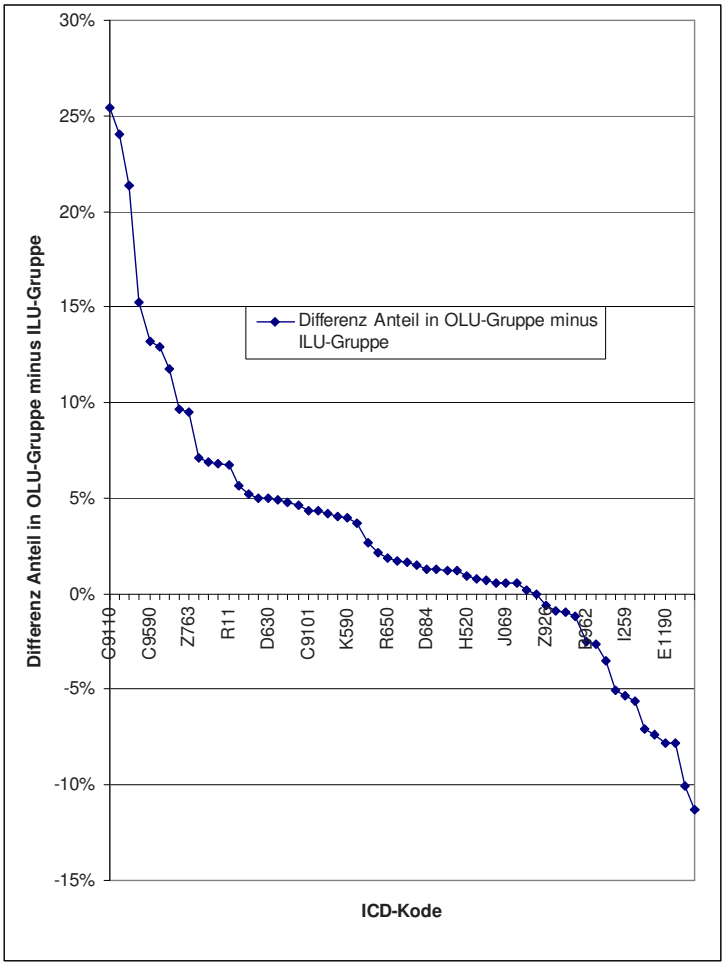


Abbildung 3.3.43.2.6.1: Verordnung von Vincristin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) der Diagnosen

Tabelle 3.3.43.2.6.3: Verordnung von Vincristin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Die 10 Diagnosen mit den größten Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) der Diagnosen (60% der ILU-Gruppe, 211% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	Differenz Anteil in OLU-Gruppe minus ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an ILU total	ErsterWert von Anteil an OLU-Gruppe	ErsterWert von ICD_TITEL_2010/2011
C9110	25,44%	4,95%	30,39%	Chronische lymphatische Leukämie: Ohne Angabe einer kompletten Remission
C9100	24,03%	0,34%	24,37%	Akute lymphoblastische Leukämie: Ohne Angabe einer kompletten Remission
C719	21,36%	0,35%	21,71%	Bösartige Neubildung: Gehirn, nicht näher bezeichnet
D6110	15,21%	11,26%	26,47%	Aplastische Anämie infolge zytostatischer Therapie

C9590	13,24%	1,88%	15,13%	Leukämie, nicht näher bezeichnet: Ohne Angabe einer kompletten Remission
D6958	12,93%	8,64%	21,57%	Sonstige sekundäre Thrombozytopenien, nicht als transfusionsrefraktär bezeichnet
D90	11,76%	7,15%	18,91%	Immunkompromittierung nach Bestrahlung, Chemotherapie und sonstigen immunsuppressiven Maßnahmen
Z9581	9,64%	17,11%	26,75%	Vorhandensein eines operativ implantierten vaskulären Katheterverweilsystems
Z763	9,52%	0,56%	10,08%	Gesunde Begleitperson einer kranken Person
Y579	7,14%	8,13%	15,27%	Komplikationen durch Arzneimittel oder Drogen

3.3.43.3 Bewertung:

Nach Rekonstruktionen belief sich der Off-Label-Use von Vincristin auf etwa 3%. Es war allerdings angesichts der aus der Datenschutzregelung resultierenden Unschärfen nicht auszuschließen, daß Vincristin vollständig konform mit den zugelassenen Anwendungsgebieten eingesetzt wurde, soweit diese adäquat operationalisiert werden konnten und soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung zuließ. Sofern sich doch ein Off-Label-Use in der Größenordnung von bis zu 3% fand, so konnte dieser keiner definierten Indikation zugeordnet werden, weil sich nur unspezifische Kodes fanden. Immerhin aber ist gemäß Literatur der Einsatz von Vincristin bei Hirntumoren, insbesondere bei Oligodendrogliomen, etabliert, was einen Off-Label-Use von etwa 3% vollständig aufklären könnte.

Das weibliche Geschlecht hatte einen Anteil von etwa 44%, was einer detaillierten Analyse grundsätzlich zugänglich wäre, aber angesichts der Vielzahl unterschiedlicher Malignome hier mit unvertretbarem Aufwand verbunden. Entsprechendes gilt für die Altersverteilung, wobei die angedeutete Doppelgipfeligkeit mit der Präferenz einiger der Malignome (z.B. Wilms-Tumor, Neuroblastome, Ewing-Sarkom) für das Kindes- und Jugendalter vereinbar wäre.

Das Mindestalter von 1 Jahr wurde bei 0,1%o bis 2,7%o unterschritten (gemäß Datenschutzregelung bei 1 bis 30 Patienten), wobei sich die zugrundeliegenden Indikationen infolge der Datenschutzregelung nicht identifizieren ließen.

3.3.43.3.1 OLU-Relevanz aus Perspektive seltener Krankheiten

Seltene Krankheiten – jenseits der von den zugelassenen Anwendungsgebieten bereits erfassten - als Motiv für einen Off-Label-Use von Vincristin konnten wegen der Grenzen der Möglichkeiten der ICD-10 für spezifisches Kodieren nicht eindeutig identifiziert werden, wobei aber Hirntumoren wie Oligodendrogliome seltene Krankheiten darstellen und hier der Einsatz von Vincristin als etabliert gilt.

3.3.43.3.2 OLU-Relevanz aus quantitativer Perspektive

Vincristin wurde möglicherweise vollständig konform mit den zugelassenen Anwendungsgebieten eingesetzt, wobei ein Off-Label-Use bis zu 3% nicht auszuschließen war, dessen Indikationen ggf. aber nicht abschließend aufgedeckt werden konnten wegen Grenzen der

Abbildbarkeit in der ICD-10, wobei es sich aber um Hirntumoren gehandelt haben kann, die den seltenen Krankheiten zuzurechnen sind.

3.3.44 Vinflunin (L01CA05)

3.3.44.1 Anwendungsgebiete (2009/2014):

- Zur Monotherapie bei fortgeschrittenem oder metastasierendem Übergangszellkarzinom des Urothels bei erwachsenen Patienten, nach Versagen einer platinhaltigen Behandlung. Die Wirksamkeit und Sicherheit von Vinflunin in Patienten mit einem Performance Status ≥ 2 wurden nicht untersucht.

Die optimale Behandlungsdauer ist nicht exakt festgeschrieben („intravenöse Infusion alle 3 Wochen").

Als Mindestalter wurden 18 Jahre angenommen („Es gibt keinen relevanten Gebrauch von Javlor bei Kindern und Jugendlichen").

Operationalisierung der Anwendungsgebiete:

- C67.- Bösartige Neubildung der Harnblase
- C66 Bösartige Neubildung des Ureters
- C68.9 Harnorgan, nicht näher bezeichnet

Kritik der Operationalisierung

Die Operationalisierung wurde nur als befriedigend bewertet, weil die ICD-10 keine eindeutige Kodierung und keine direkte Kodierung des Tumorstadiums vorsieht und weil Nebenbedingungen nicht gewürdigt werden konnten.

3.3.44.2. Ergebnisse:

3.3.44.2.1 Übersicht: Verordnungen nach Altersgruppen

Mit Vinflunin wurden n=448 (OLU ILU) bzw. n=448 (ILU IOLU) Patienten behandelt (Tab. 3.3.44.2.1.1). Bei 99,55% der Patienten standen der Auswertung ambulant und ggf. anläßlich eines stationären Aufenthaltes im Beobachtungszeitraum kodierte Diagnosen, bei dem Rest ausschließlich anläßlich eines stationären Aufenthaltes kodierte Diagnosen zur Verfügung. Patienten mit IOLU machten 100% der OLU-Patienten aus, weshalb auf gesonderte Sichtung der Diagnosen in der IOLU-Gruppe verzichtet wurde. In erster Betrachtung gemäß Operationalisierung betrug ILU 93%, OLU 7% und IOLU 7%.

Tabelle 3.3.44.2.1.1: Verordnung von Vinflunin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU)

	CNT_D_PSID **_IOLU**	CNT_D_PSID **_ILU**	CNT_D_PSID **_OLU**	Anteil IOLU an OLU	Anteil ambulant
	30	418	30	100,00%	
total	448		448		
total	6,7%	93,3%	6,7%		
ambulant	30	416	30	100,00%	

	446		446		
	6,7%	93,3%	6,7%		99,55%

Die drei Gruppen (ILU, OLU, IOLU) wiesen – soweit die Datenschutzregelung dies ermessen lässt – ähnliche Altersverteilungen mit Gipfeln in der 8. Dekade auf (Tab. 3.3.44.2.1.2, Abb. 3.3.44.2.2.1).

Tabelle 3.3.44.2.1.2: Verordnung von Vinflunin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	CNT_D_PSID **_IOLU**	CNT_D_PSID **_ILU**	CNT_D_PSID **_OLU**
< 1			
1 < 14			
14 < 18			
18 < 30			
30 < 40			
40 < 50	30	30	30
50 < 60	30	66	30
60 < 70	30	136	30
70 < 80	30	176	30
80 < 90	30	30	30
90 < 100			
>= 100			
subtotal min	5	380	5
subtotal max	150	438	150
total min	385		385
total max	588		588
total min	1,3%	98,7%	1,3%
total max	25,5%	74,5%	25,5%

3.3.44.2.2 Übersicht: Verordnungen nach Geschlecht und Altersgruppen

Bei einem Anteil von 20% bis 30% des weiblichen Geschlechtes („1“) lag die Quote des OLU bei beiden Geschlechtern in vergleichbarer Höhe (Tab. 3.3.44.2.2.1, Abb. 3.3.44.2.2.1), soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung erlaubte.

Tabelle 3.3.44.2.2.1: Verordnung von Vinflunin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht (1=w, 2=m)

AGEGROUP	SEX	CNT_D_PSID_**IOLU**	CNT_D_PSID_**ILU**	CNT_D_PSID_**OLU**	SEX	CNT_D_PSID_**IOLU**	CNT_D_PSID_**ILU**	CNT_D_PSID_**OLU**
< 1	1				2	0	0	0
1 < 14	1				2	0	0	0
14 < 18	1				2	0	0	0
18 < 30	1				2	0	0	0
30 < 40	1				2	0	0	0
40 < 50	1		30		2	30	30	30

50 < 60	1		30		2	30	50	30
60 < 70	1	30	33	30	2	30	103	30
70 < 80	1		36		2	30	140	30
80 < 90	1	30	30	30	2	30	30	30
90 < 100	1				2	0	0	0
>= 100	1				2	0	0	0
subtotal min		2	72	2		5	295	5
subtotal max		60	159	60		150	353	150
total min		74		74		300		300
total max		219		219		503		503
total min		2,7%	97,3%	2,7%		1,7%	98,3%	1,7%
total max		27,4%	72,6%	27,4%		29,8%	70,2%	29,8%
total min								374
total max								722
total min				19,8%				80,2%
total max				30,3%				69,7%

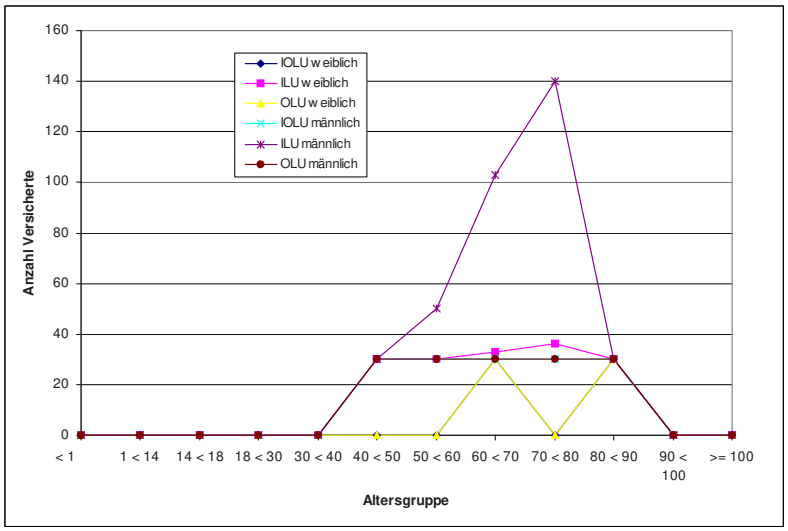


Abbildung 3.3.44.2.2.1: Verordnung von Vinflunin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht

3.3.44.2.3 Analyse der Diagnosen in der In-Label-Gruppe

In der ILU-Gruppe fanden sich 1.199 Nennungen von 12 Kodes gemäß Operationalisierung, also mehr als dem Doppelten der Größe der ILU-Gruppe entsprechend (Tab. 3.3.44.2.3.1). Ursachen können nur Mehrfachkodierungen sein, also Komorbiditäten und oder infolge zwischen Ärzten und über die Quartale variierender Kodiergewohnheiten wechselnde Kodes, auch unterschiedliche Kodes zum selben Sachverhalt. Dennoch ist sicher, daß jedem Versicherten der ILU-Gruppe mindestens einmal einer dieser In-Label-Kodes zugeordnet wurde.

Tabelle 3.3.44.2.3.1: Verordnung von Vinflunin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU): Versicherte mit Nennung der Indikationen

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen	Anteil an ILU total
C66	Bösartige Neubildung des Ureters	57	4,8%	13,64%
C670	Bösartige Neubildung: Trigonum vesicae	59	4,9%	14,11%
C671	Bösartige Neubildung: Apex vesicae	30	2,5%	7,18%
C672	Bösartige Neubildung: Laterale Harnblasenwand	60	5,0%	14,35%
C673	Bösartige Neubildung: Vordere Harnblasenwand	30	2,5%	7,18%
C674	Bösartige Neubildung: Hintere Harnblasenwand	30	2,5%	7,18%
C675	Bösartige Neubildung: Harnblasenhals	30	2,5%	7,18%
C676	Bösartige Neubildung: Ostium ureteris	30	2,5%	7,18%
C677	Bösartige Neubildung: Urachus	30	2,5%	7,18%
C678	Bösartige Neubildung: Harnblase, mehrere Teilbereiche überlappend	248	20,7%	59,33%
C679	Bösartige Neubildung: Harnblase, nicht näher bezeichnet	337	28,1%	80,62%
C689	Bösartige Neubildung: Harnorgan, nicht näher bezeichnet	258	21,5%	61,72%
			1199	
			ILU total	418

3.3.44.2.4 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen

Als Mindestalter wurden 18 Jahre angenommen. Gemäß Tabellen 3.3.44.2.2.1 und 3.3.44.2.4.1 wurde, soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung zulässt, das Mindestalter nicht unterschritten.

Tabelle 3.3.44.2.4.1: Verordnung von Vinflunin im Alter von <18 Jahren (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	ILU+OLU
0 < 18 min	0,00000%	0,00000%	0,00000%	0,000%
0 < 18 max	0,00000%	0,00000%	0,00000%	0,000%

3.3.44.2.5 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen nach Geschlecht

Als Mindestalter wurden 18 Jahre angenommen. Gemäß Tab. 3.3.44.2.2.1 und Tab. 3.3.44.2.5.1 wurde das Mindestalter bei beiden Geschlechten nicht unterschritten, soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung erlaubte.

Tabelle 3.3.44.2.5.1: Verordnung von Vinflunin bei Kindern und Jugendlichen als Anteil aller Verordnungen gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU), differenziert nach Geschlecht (max/min gemäß Datenschutzregelung; 1=w, 2=m).

AGEGROUP	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**
0 < 18 min	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%
0 < 18 max	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%

Analysen der zugrunde liegenden Indikationen erübrigten sich.

3.3.44.2.6 Analyse der Diagnosen in der Off-Label-Gruppe

In der OLU-Gruppe waren 16 Diagnosen, für die infolge der Datenschutzregelung die Zahl der Nennungen nicht verfügbar war, bei einer Gruppengröße von 1 bis 30 (Datenschutzregelung zu sichten. Als Primärtumoren wurden bösartige Neubildungen der Prostata, der Niere (ausgenommen Nierenbecken) und des Nierenbeckens genannt (Tab. 3.3.44.2.6.1). Das Nierenbecken ist mit Urothel epithelialisiert, so daß es auch dort Urothelkarzinome geben kann (90% betreffen die Harnblase), was einen In-Label-Use darstellt. Die Dignität des Kode C64 konnte nicht analysiert werden, zumal es sich um nur einen Patienten und hier um Kodierfehler gehandelt haben konnte. Das Prostatakarzinom konnte eine alterstypische Komorbidität darstellen. Allerdings wird in der Literatur Vinflunin bei kastrationsrefraktärem Prostatakarzinom diskutiert.

Tabelle 3.3.44.2.6.1: Verordnung von Vinflunin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): ausgewählte Diagnosen aus ICD-Kapitel C (x% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
C61	Bösartige Neubildung der Prostata		#DIV/0!	0,0%
C64	Bösartige Neubildung der Niere, ausgenommen Nierenbecken		#DIV/0!	0,0%
C65	Bösartige Neubildung des Nierenbeckens		#DIV/0!	0,0%
C772	Sekundäre und nicht näher bezeichnete bösartige Neubildung: Intraabdominale Lymphknoten		#DIV/0!	0,0%
C780	Sekundäre bösartige Neubildung der Lunge		#DIV/0!	0,0%
C787	Sekundäre bösartige Neubildung der Leber und der intrahepatischen Gallengänge		#DIV/0!	0,0%

Beim Vergleich der Häufigkeiten (Anteil an der Gruppe) der Nennungen aller ICD-Kodes der OLU-Gruppe mit den Häufigkeiten derselben Kodes der ILU-Gruppe wurden mit einer Ausnahme alle Kodes der OLU-Gruppe in der ILU-Gruppe angetroffen. Die 16 angetroffenen Kodes bedeuten, daß in der ILU-Gruppe diese Diagnosen als Komorbiditäten oder Diagnosewechsel im Beobachtungszeitraum vertreten waren, die in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use hätten motiviert haben können, sofern es sich nicht um scheinbaren Off-Label-Use infolge unvollständiger Kodierung handelte. Da infolge der geringen Größe der OLU-Gruppe in Verbindung mit der Datenschutzregelung die Anzahlen der Nennungen der Diagnosen nicht verfügbar waren, war ein quantifizierender Vergleich unmöglich (Abb. 3.3.44.2.6.1). Formallogisch

kann nicht davon ausgegangen werden, nur die in der OLU-Gruppe häufigeren Diagnosen kämen als Motiv für einen Off-Label-Use in Frage, denn z.B. eine Komorbidität in der ILU-Gruppe kann sehr wohl in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use initiiert haben. Ist ein Kode aber in der OLU-Gruppe häufiger vertreten, so darf dies als einen beabsichtigten Off-Label-Use stützend interpretiert werden. Die in beiden Gruppen angetroffenen Kodes aus ICD-Kapitel C wiesen in der ILU-Gruppe Häufigkeiten bis etwa 20% auf, was sich angesichts fehlender Zahlen für die OLU-Gruppe infolge der Datenschutzregelung nicht interpretieren ließ.

Tabelle 3.3.44.2.6.2: Verordnung von Vinflunin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Vergleich mit den Häufigkeiten in der ILU-Gruppe (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) der Diagnosen im ICD-Kapitel C

ICD_CODE	Differenz Anteil in OLU-Gruppe minus ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an ILU total	ErsterWert von Anteil an OLU-Gruppe	ErsterWert von ICD_TITEL_2010/2011
C61	?	21,29%	?	Bösartige Neubildung der Prostata
C64	?	14,35%	?	Bösartige Neubildung der Niere, ausgenommen Nierenbecken
C65	?	25,84%	?	Bösartige Neubildung des Nierenbeckens
C772	?	20,10%	?	Sekundäre und nicht näher bezeichnete bösartige Neubildung: Intraabdominale Lymphknoten
C780	?	29,19%	?	Sekundäre bösartige Neubildung der Lunge
C787	?	20,33%	?	Sekundäre bösartige Neubildung der Leber und der intrahepatischen Gallengänge

Die Diagnosen mit den größten Unterschieden der Häufigkeiten ließen sich infolge der Datenschutzregelung nicht ermitteln (Tab. 3.3.44.2.6.3).

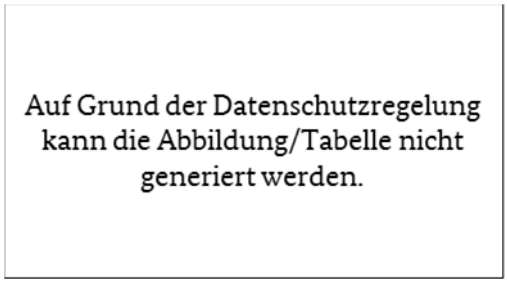


Abbildung 3.3.44.2.6.1: Verordnung von Vinflunin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) der Diagnosen

Tabelle 3.3.44.2.6.3: Verordnung von Vinflunin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Die Diagnosen mit den größten Differenzen der

Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) der Diagnosen (3,5-Faches der ILU-Gruppe, x% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	Differenz Anteil in OLU-Gruppe minus ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an ILU total	ErsterWert von Anteil an OLU-Gruppe	ErsterWert von ICD_TITEL_2010/2011
F459	?		?	Somatoforme Störung, nicht näher bezeichnet
I1090	?	53,59%	?	Essentielle Hypertonie, nicht näher bezeichnet: Ohne Angabe einer hypertensiven Krise
I1000	?	47,37%	?	Benigne essentielle Hypertonie: Ohne Angabe einer hypertensiven Krise
Z511	?	33,73%	?	Chemotherapie-Sitzung wegen bösartiger Neubildung
C780	?	29,19%	?	Sekundäre bösartige Neubildung der Lunge
C65	?	25,84%	?	Bösartige Neubildung des Nierenbeckens
C61	?	21,29%	?	Bösartige Neubildung der Prostata
C787	?	20,33%	?	Sekundäre bösartige Neubildung der Leber und der intrahepatischen Gallengänge
C772	?	20,10%	?	Sekundäre und nicht näher bezeichnete bösartige Neubildung: Intraabdominale Lymphknoten
K590	?	18,42%	?	Obstipation
N183	?	16,75%	?	Chronische Nierenkrankheit, Stadium 3
E780	?	16,51%	?	Reine Hypercholesterinämie
C64	?	14,35%	?	Bösartige Neubildung der Niere, ausgenommen Nierenbecken
Z905	?	13,64%	?	Verlust der Niere(n)
R53	?	10,77%	?	Unwohlsein und Ermüdung
N182	?	7,66%	?	Chronische Nierenkrankheit, Stadium 2

3.3.44.3 Bewertung:

Nach Rekonstruktionen, die infolge der Datenschutzregelung auf Quantifizierungen verzichten musste, war nicht auszuschließen, daß Vinflunin vollständig konform mit den zugelassenen Anwendungsgebieten verordnet wurde. Als nicht quantifizierbarer Off-Label-Use kamen nur bösartige Neubildungen der Prostata in Frage, für die Vinflunin in der Literatur diskutiert wird.

Das weibliche Geschlecht hatte einen Anteil von 20% bis 30% (Datenschutzregelung), was mit epidemiologischen Daten zum Urothelkarzinom vereinbar wäre.

Das Mindestalter von 18 Jahren wurde nicht unterschritten.

3.3.44.3.1 OLU-Relevanz aus Perspektive seltener Krankheiten

Seltene Krankheiten, die einen Off-Label-Use von Vinflunin motiviert haben konnten, wurden nicht identifiziert.

3.3.44.3.2 OLU-Relevanz aus quantitativer Perspektive

Der Off-Label-Use von Vinflunin war infolge der Datenschutzregelung nicht quantifizierbar; es war nicht auszuschließen, daß Vinflunin vollständig konform mit den zugelassenen Anwendungsgebieten eingesetzt wurde.

3.3.45 Vinorelbin (L01CA04)

3.3.45.1 Anwendungsgebiete (2003/2012):

Behandlung

- des nicht kleinzelligen Bronchialkarzinoms (Stadium 3 oder 4)
- als Monotherapie bei Patientinnen mit metastasierendem Brustkrebs (Stadium 4), bei denen eine Behandlung mit einer anthrazyklin- und taxanhaltigen Chemotherapie versagt hat oder nicht angezeigt ist.

Die optimale Behandlungsdauer ist nicht exakt festgeschrieben („Die Behandlungsdauer wird vom Arzt festgelegt und richtet sich nach dem Zustand des Patienten und nach dem gewählten Therapieschema.“).

Als Mindestalter wurden 14 Jahre angenommen („Die Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern ist nicht belegt. Die Anwendung bei Kindern wird daher nicht empfohlen“), weil ab dem 14. Lebensjahr von Jugendlichen gesprochen wird.

Operationalisierung der Anwendungsgebiete:

- C50.- Bösartige Neubildung der Brustdrüse [Mamma]
- C34.- Bösartige Neubildung der Bronchien und der Lunge

Kritik der Operationalisierung

Die Operationalisierung wurde nur als befriedigend bewertet, weil die ICD-10 teilweise keine eindeutige Kodierung und keine direkte Kodierung des Tumorstadiums vorsieht und weil Nebenbedingungen nicht gewürdigt werden konnten.

3.3.45.2. Ergebnisse:

3.3.45.2.1 Übersicht: Verordnungen nach Altersgruppen

Mit Vinorelbin wurden n=14.751 (OLU ILU) bzw. n=14.676 (ILU IOLU) Patienten behandelt (Tab. 3.3.45.2.1.1). Bei 99,95% der Patienten standen der Auswertung ambulant und ggf. anläßlich eines stationären Aufenthaltes im Beobachtungszeitraum kodierte Diagnosen, bei dem Rest ausschließlich anläßlich eines stationären Aufenthaltes kodierte Diagnosen zur Verfügung. Patienten mit IOLU machten etwa 86% der OLU-Patienten aus, weshalb auf gesonderte Sichtung der Diagnosen in der IOLU-Gruppe verzichtet wurde. In erster Betrachtung gemäß Operationalisierung betrug ILU 96%, OLU 4% und IOLU 3%.

Tabelle 3.3.45.2.1.1: Verordnung von Vinorelbin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU)

	CNT_D_PSID **_IOLU**	CNT_D_PSID **_ILU**	CNT_D_PSID **_OLU**	Anteil IOLU an OLU	Anteil ambulant
	475	14201	550	86,36%	
total	14676		14751		
total	3,2%	96,3%	3,7%		

ambulant	534	14127	616	86,69%	
	14661		14743		
	3,6%	95,8%	4,2%		99,95%

Die drei Gruppen (ILU, OLU, IOLU) wiesen – soweit die Datenschutzregelung dies ermessen lässt – ähnliche Altersverteilungen mit Gipfeln in der 7. Dekade auf (Tab. 3.3.45.2.1.2, Abb. 3.3.45.2.2.1).

Tabelle 3.3.45.2.1.2: Verordnung von Vinorelbin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	CNT_D_PSID **_IOLU**	CNT_D_PSID **_ILU**	CNT_D_PSID **_OLU**
< 1	30		30
1 < 14	30		30
14 < 18			
18 < 30	30	30	30
30 < 40	30	146	30
40 < 50	42	1103	46
50 < 60	89	3281	102
60 < 70	133	4571	156
70 < 80	146	4238	170
80 < 90	41	826	46
90 < 100	30	30	30
>= 100		30	
subtotal min	456	14168	525
subtotal max	601	14255	670
total min	14624		14693
total max	14856		14925
total min	3,1%	96,4%	3,6%
total max	4,0%	95,5%	4,5%

3.3.45.2.2 Übersicht: Verordnungen nach Geschlecht und Altersgruppen

Bei einem Anteil von etwa 57% des weiblichen Geschlechtes („1“) lag die Quote des OLU beim männlichen Geschlecht um relativ etwa 51% höher (Tab. 3.3.45.2.2.1, Abb. 3.3.45.2.2.1), soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung erlaubte.

Tabelle 3.3.45.2.2.1: Verordnung von Vinorelbin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht (1=w, 2=m)

AGEGROUP	SEX	CNT_D_PSID_**IOLU**	CNT_D_PSID_**ILU**	CNT_D_PSID_**OLU**	SEX	CNT_D_PSID_**IOLU**	CNT_D_PSID_**ILU**	CNT_D_PSID_**OLU**
< 1	1				2	30	0	30
1 < 14	1				2	30	0	30
14 < 18	1				2	0	0	0
18 < 30	1	30	30	30	2	30	30	30

30 < 40	1	30	132	30	2	30	30	30
40 < 50	1	30	830	30	2	30	273	30
50 < 60	1	38	1988	45	2	51	1293	57
60 < 70	1	58	2488	65	2	75	2083	91
70 < 80	1	56	2278	68	2	90	1960	102
80 < 90	1	30	478	30	2	30	348	32
90 < 100	1		30		2	30	30	30
>= 100	1		30		2	0	0	0
subtotal min		156	8197	182		223	5960	288
subtotal max		272	8284	298		426	6047	462
total min		8353		8379		6183		6248
total max		8556		8582		6473		6509
total min		1,9%	97,8%	2,2%		3,6%	95,4%	4,6%
total max		3,2%	96,5%	3,5%		6,6%	92,9%	7,1%
total min								14627
total max								15091
total min				57,3%				42,7%
total max				56,9%				43,1%

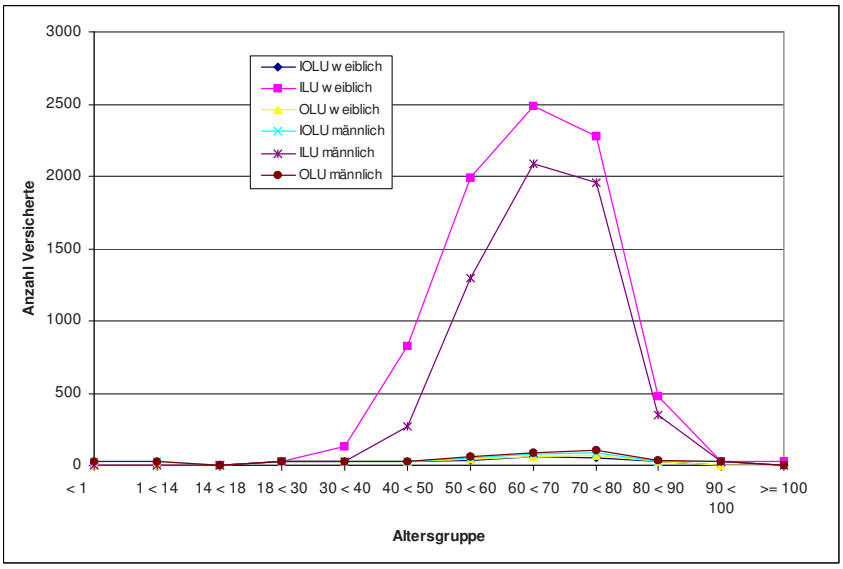


Abbildung 3.3.45.2.2.1: Verordnung von Vinorelbin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht

3.3.45.2.3 Analyse der Diagnosen in der In-Label-Gruppe

In der ILU-Gruppe fanden sich 33.415 Nennungen von 15 Kodes gemäß Operationalisierung, also mehr als dem Doppelten der Größe der ILU-Gruppe entsprechend (Tab. 3.3.45.2.3.1). Ursachen können nur Mehrfachkodierungen sein, also Komorbiditäten und oder infolge zwischen Ärzten und über die Quartale variierender Kodiergewohnheiten wechselnde Kodes, auch unterschiedliche Kodes zum selben Sachverhalt. Dennoch ist sicher, daß jedem Versicherten der ILU-Gruppe mindestens einmal einer dieser In-Label-Kodes zugeordnet wurde. Das Dominieren des weiblichen Geschlechtes erklärte sich daraus, daß – soweit angesichts der Heterogenität der Kodiergewohnheiten abschätzbar – zwar nur etwa ein Drittel der Behandlungen dem Brustkrebs galten, aber etwa ein Drittel der wegen Bronchialkarzinom behandelten Patienten weiblich waren.

Tabelle 3.3.45.2.3.1: Verordnung von Vinorelbin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU): Versicherte mit Nennung der Indikationen

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen	Anteil an ILU total
C340	Bösartige Neubildung: Hauptbronchus	2111	6,3%	14,87%
C341	Bösartige Neubildung: Oberlappen (-Bronchus)	5229	15,6%	36,82%
C342	Bösartige Neubildung: Mittellappen (-Bronchus)	701	2,1%	4,94%
C343	Bösartige Neubildung: Unterlappen (-Bronchus)	2725	8,2%	19,19%
C348	Bösartige Neubildung: Bronchus und Lunge, mehrere Teilbereiche überlappend	2543	7,6%	17,91%
C349	Bösartige Neubildung: Bronchus oder Lunge, nicht näher bezeichnet	8644	25,9%	60,87%
C500	Bösartige Neubildung: Brustwarze und Warzenhof	266	0,8%	1,87%
C501	Bösartige Neubildung: Zentraler Drüsenkörper der Brustdrüse	883	2,6%	6,22%
C502	Bösartige Neubildung: Oberer innerer Quadrant der Brustdrüse	351	1,1%	2,47%
C503	Bösartige Neubildung: Unterer innerer Quadrant der Brustdrüse	216	0,6%	1,52%
C504	Bösartige Neubildung: Oberer äußerer Quadrant der Brustdrüse	1466	4,4%	10,32%
C505	Bösartige Neubildung: Unterer äußerer Quadrant der Brustdrüse	262	0,8%	1,84%
C506	Bösartige Neubildung: Recessus axillaris der Brustdrüse	384	1,1%	2,70%
C508	Bösartige Neubildung: Brustdrüse, mehrere Teilbereiche überlappend	2115	6,3%	14,89%
C509	Bösartige Neubildung: Brustdrüse, nicht näher bezeichnet	5519	16,5%	38,86%
			33415	
			ILU total	14201

3.3.45.2.4 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen

Als Mindestalter wurden 14 Jahre angenommen. Gemäß Tabellen 3.3.45.2.2.1 und 3.3.45.2.4.1 waren, soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung zulässt, zwischen 0,1%o bis 4%o der Patienten (entsprechend 2 bis 60 Patienten) jünger als 14 Jahre.

Tabelle 3.3.45.2.4.1: Verordnung von Vinorelbin im Alter von <18 Jahren (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	ILU+OLU
< 1 min	0,00684%	0,00000%	0,00681%	0,007%
1 < 14 min	0,00684%	0,00000%	0,00681%	0,007%
14 < 18 min	0,00000%	0,00000%	0,00000%	0,000%

< 1 max	0,20194%	0,00000%	0,20101%	0,201%
1 < 14 max	0,20194%	0,00000%	0,20101%	0,201%
14 < 18 max	0,00000%	0,00000%	0,00000%	0,000%

3.3.45.2.5 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen nach Geschlecht

Als Mindestalter wurden 14 Jahre angenommen. Gemäß Tab. 3.3.45.2.2.1 und Tab. 3.3.45.2.5.1 galt hier der Off-Label-Use bezüglich der Anwendungsgebiete nur dem männlichen Geschlecht, soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung erlaubte.

Tabelle 3.3.45.2.5.1: Verordnung von Vinorelbin bei Kindern und Jugendlichen als Anteil aller Verordnungen gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU), differenziert nach Geschlecht (max/min gemäß Datenschutzregelung; 1=w, 2=m).

AGEGROUP	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**
< 1 min	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,016%	0,000%	0,016%
1 < 14 min	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,016%	0,000%	0,016%
14 < 18 min	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%
< 1 max	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,463%	0,000%	0,461%
1 < 14 max	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,463%	0,000%	0,461%
14 < 18 max	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%

Analysen der zugrunde liegenden Indikationen waren angesichts der geringen Anzahl Patienten in Verbindung mit der Datenschutzregelung unmöglich.

3.3.45.2.6 Analyse der Diagnosen in der Off-Label-Gruppe

In der OLU-Gruppe waren 52 Diagnosen mit 3.369 Nennungen bei einer Gruppengröße von 550 zu sichten. An Rang 3 fanden sich Lungenmetastasen, an Rang 8 Lebermetastasen, an Rang 16 Knochenmetastasen (alle im Sinne eines beabsichtigten Off-Label-Use nicht interpretierbar), an Rang 19 Bösartige Neubildungen der Prostata, letztere 12% der OLU-Gruppe erklärend. Deshalb wurden in der OLU-Gruppe die Kodes aus diesem Bereich gezielt gesichtet (Tab. 3.3.45.2.6.1). Dabei fanden sich weitere Kodes, die einen beabsichtigten Off-Label-Use darstellen konnten, wobei die disjunkten Kodes zu Primärtumoren (Bösartige Neubildungen von Ösophagus, Cervix uteri, Ovar, Prostata) 38% der OLU-Gruppe erklären konnten, wurden Malignome mit unbekanntem Primärtumor („cancer of unknown primary, CUP“) einbezogen 50%. Die Kodes zu sekundären Neubildungen sind im Sinne eines potenziell beabsichtigten Off-Label-Use formallogisch kaum interpretierbar, jedenfalls nicht quantifizierend. Unvollständige Kodierung postulierend, würden zum Beispiel die sekundären und nicht näher bezeichneten bösartigen Neubildungen im Bereich der Lymphknoten des Kopfes, des Gesichtes und des Halses für Primärtumoren in diesen Regionen („Head and neck cancer“) sprechen, für die Vinorelbin in der Literatur diskutiert wird.

Tabelle 3.3.45.2.6.1: Verordnung von Vinorelbin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): ausgewählte Diagnosen aus ICD-Kapitel C (152% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
C159	Bösartige Neubildung: Ösophagus, nicht näher bezeichnet	55	6,6%	10,0%
C539	Bösartige Neubildung: Cervix uteri, nicht näher bezeichnet	35	4,2%	6,4%
C56	Bösartige Neubildung des Ovars	51	6,1%	9,3%
C61	Bösartige Neubildung der Prostata	67	8,0%	12,2%
C770	Sekundäre und nicht näher bezeichnete bösartige Neubildung: Lymphknoten des Kopfes, des Gesichtes und des Halses	48	5,7%	8,7%
C771	Sekundäre und nicht näher bezeichnete bösartige Neubildung: Intrathorakale Lymphknoten	36	4,3%	6,5%
C772	Sekundäre und nicht näher bezeichnete bösartige Neubildung: Intraabdominale Lymphknoten	31	3,7%	5,6%
C779	Sekundäre und nicht näher bezeichnete bösartige Neubildung: Lymphknoten, nicht näher bezeichnet	34	4,1%	6,2%
C780	Sekundäre bösartige Neubildung der Lunge	151	18,1%	27,5%
C786	Sekundäre bösartige Neubildung des Retroperitoneums und des Peritoneums	45	5,4%	8,2%
C787	Sekundäre bösartige Neubildung der Leber und der intrahepatischen Gallengänge	102	12,2%	18,5%
C795	Sekundäre bösartige Neubildung des Knochens und des Knochenmarkes	79	9,5%	14,4%
C800	Bösartige Neubildung, primäre Lokalisation unbekannt, so bezeichnet	68	8,1%	12,4%
C809	Bösartige Neubildung, nicht näher bezeichnet	33	4,0%	6,0%
			835	550

Die Kodes waren nicht disjunkt (Tab. 3.3.45.2.6.1), weshalb eine unvollständige Aufklärung des Off-Label-Use nicht auszuschließen war. Dabei wären auch die Unschärfen infolge der Datenschutzregelungen zu bedenken.

Beim Vergleich der Häufigkeiten (Anteil an der Gruppe) der Nennungen aller ICD-Kodes der OLU-Gruppe mit den Häufigkeiten derselben Kodes der ILU-Gruppe wurde 1 Kode (Bösartige Neubildung: Ösophagus, nicht näher bezeichnet) der OLU-Gruppe in der ILU-Gruppe nicht angetroffen. Die 52 angetroffenen Kodes bedeuten, daß in der ILU-Gruppe diese Diagnosen als Komorbiditäten oder Diagnosewechsel im Beobachtungszeitraum vertreten waren, die in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use hätten motiviert haben können, sofern es sich nicht um scheinbaren Off-Label-Use infolge unvollständiger Kodierung handelte. 20 Kodes (einschließlich des nicht angetroffenen) waren in der OLU-Gruppe häufiger als in der ILU-Gruppe, 32 Kodes in der ILU-Gruppe (Abb. 3.3.45.2.6.1). Formallogisch kann nicht davon ausgegangen werden, nur die in der OLU-Gruppe häufigeren Diagnosen kämen als Motiv für einen Off-Label-Use in Frage, denn z.B. eine Komorbidität in der ILU-Gruppe kann sehr wohl in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use

initiiert haben. Ist ein Kode aber in der OLU-Gruppe häufiger vertreten, so darf dies als einen beabsichtigten Off-Label-Use stützend interpretiert werden. Intrathorakale Lymphknotenmetastasen waren in der OLU-Gruppe seltener als in der ILU-Gruppe (Tab. 3.3.45.2.6.2), vereinbar damit, daß Malignome der Bronchien und Lunge als Primärtumoren nur in der ILU-Gruppe vorkommen konnten. Dabei kann aber nicht ausgeschlossen werden, daß diese Patienten der OLU-Gruppe zuzuordnen waren als Folge unvollständigen Kodierens (kein Kodieren des Primärtumors).

Tabelle 3.3.45.2.6.2: Verordnung von Vinorelbin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Vergleich mit den Häufigkeiten in der ILU-Gruppe (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) der Diagnosen im ICD-Kapitel C

ICD_CODE	Differenz Anteil in OLU-Gruppe minus ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an ILU total	ErsterWert von Anteil an OLU-Gruppe	ErsterWert von ICD_TITEL_2010/2011
C159	10,00%	0,00%	10,00%	Bösartige Neubildung: Ösophagus, nicht näher bezeichnet
C539	5,81%	0,55%	6,36%	Bösartige Neubildung: Cervix uteri, nicht näher bezeichnet
C56	8,45%	0,82%	9,27%	Bösartige Neubildung des Ovars
C61	9,93%	2,25%	12,18%	Bösartige Neubildung der Prostata
C770	3,96%	4,77%	8,73%	Sekundäre und nicht näher bezeichnete bösartige Neubildung: Lymphknoten des Kopfes, des Gesichtes und des Halses
C771	-23,71%	30,25%	6,55%	Sekundäre und nicht näher bezeichnete bösartige Neubildung: Intrathorakale Lymphknoten
C772	3,74%	1,89%	5,64%	Sekundäre und nicht näher bezeichnete bösartige Neubildung: Intraabdominale Lymphknoten
C779	-4,24%	10,42%	6,18%	Sekundäre und nicht näher bezeichnete bösartige Neubildung: Lymphknoten, nicht näher bezeichnet
C780	0,98%	26,47%	27,45%	Sekundäre bösartige Neubildung der Lunge
C786	5,56%	2,62%	8,18%	Sekundäre bösartige Neubildung des Retroperitoneums und des Peritoneums
C787	-2,18%	20,72%	18,55%	Sekundäre bösartige Neubildung der Leber und der intrahepatischen Gallengänge
C795	-16,98%	31,34%	14,36%	Sekundäre bösartige Neubildung des Knochens und des Knochenmarkes
C800	8,29%	4,07%	12,36%	Bösartige Neubildung, primäre Lokalisation unbekannt, so bezeichnet
C809	-3,07%	9,07%	6,00%	Bösartige Neubildung, nicht näher bezeichnet

Zu den – disjunkten - Diagnosen mit den größten Unterschieden der Häufigkeiten gehörten Bösartige Neubildungen von Ösophagus, Prostata, Ovar, Cervix uteri und Neubildungen mit unbekannter primärer Lokalisation (Tab. 3.3.45.2.6.3), vereinbar mit beabsichtigtem Off-Label-Use.

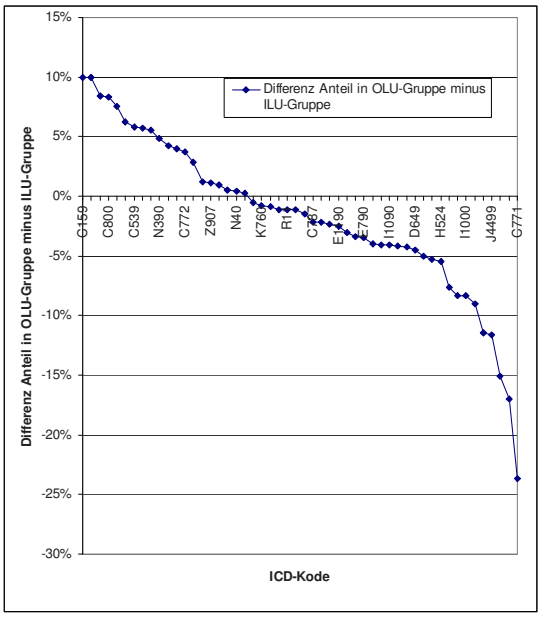


Abbildung 3.3.45.2.6.1: Verordnung von Vinorelbin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) der Diagnosen

Tabelle 3.3.45.2.6.3: Verordnung von Vinorelbin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Die 10 Diagnosen mit den größten Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) der Diagnosen (50% der ILU-Gruppe, 123% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	Differenz Anteil in OLU-Gruppe minus ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an ILU total	ErsterWert von Anteil an OLU-Gruppe	ErsterWert von ICD_TITEL_2010/2011
C159	10,00%	0,00%	10,00%	Bösartige Neubildung: Ösophagus, nicht näher bezeichnet
C61	9,93%	2,25%	12,18%	Bösartige Neubildung der Prostata
C56	8,45%	0,82%	9,27%	Bösartige Neubildung des Ovars
C800	8,29%	4,07%	12,36%	Bösartige Neubildung, primäre Lokalisation unbekannt, so bezeichnet
D630	7,52%	12,30%	19,82%	Anämie bei Neubildungen
Z9581	6,22%	16,51%	22,73%	Vorhandensein eines operativ implantierten vaskulären Katheterverweilsystems
C539	5,81%	0,55%	6,36%	Bösartige Neubildung: Cervix uteri, nicht näher bezeichnet
Z431	5,68%	0,32%	6,00%	Versorgung eines Gastrostomas
C786	5,56%	2,62%	8,18%	Sekundäre bösartige Neubildung des Retroperitoneums und des Peritoneums
N390	4,87%	10,95%	15,82%	Harnwegsinfektion, Lokalisation nicht näher bezeichnet

3.3.45.3 Bewertung:

Wahrscheinlich belief sich der Off-Label-Use von Vinorelbin auf etwa 3%. Dieser Off-Label-Use galt bösartigen Neubildungen von Ösophagus, Cervix uteri, Ovar, Prostata und Malignomen mit unbekanntem Primärtumor („cancer of unknown primary, CUP“) Unvollständige Kodierung postulierend, würden die sekundären und nicht näher bezeichneten bösartigen Neubildungen im Bereich der Lymphknoten des Kopfes, des Gesichtes und des Halses für Primärtumoren in diesen Regionen („Head and neck cancer“) sprechen. Für alle diese Malignome wird Vinorelbin in der Literatur diskutiert wird.

Das weibliche Geschlecht hatte einen Anteil von etwa 57%, was sich daraus erklären konnte, daß – soweit angesichts der Heterogenität der Kodiergewohnheiten abschätzbar – zwar nur etwa ein Drittel der Behandlungen dem Brustkrebs galten, aber etwa ein Drittel der wegen Bronchialkarzinom behandelten Patienten weiblich waren.

Das Mindestalter von 14 Jahren wurde bei 0,1‰ bis 4‰ unterschritten (gemäß Datenschutzregelung bei 2 bis 60 Patienten), wobei sich die zugrundeliegenden Indikationen infolge der Datenschutzregelung nicht identifizieren ließen.

3.3.45.3.1 OLU-Relevanz aus Perspektive seltener Krankheiten

Als seltene Krankheiten, die einen Off-Label-Use von Vinorelbin motiviert haben konnten, wurden Neubildungen von Ösophagus, Cervix uteri, Ovar, Malignome mit unbekanntem Primärtumor („cancer of unknown primary, CUP“) und möglicherweise Kopf-Hals-Tumoren (Mundhöhlenkarzinome, Pharynxkarzinom, Larynxkarzinom, Nasenkarzinome, Nasennebenhöhlenkarzinome, Schilddrüsenkarzinome) identifiziert, für die alle Vinorelbin in der Literatur diskutiert wird.

3.3.45.3.2 OLU-Relevanz aus quantitativer Perspektive

Wahrscheinlich belief sich der Off-Label-Use von Vinorelbin auf etwa 3%.

Anlage
3.4 Immunstimulanzien

3.4.1 Filgastrim (L03AA02)

3.4.1.1 Anwendungsgebiete (1995/2001/2008/2017):

Filgastrim ist angezeigt zur Verkürzung der Dauer von Neutropenien sowie zur Verminderung der Häufigkeit neutropenischen Fiebers bei Patienten, die wegen einer malignen Erkrankung (außer chronisch-myeloischer Leukämie und myelodysplastischem Syndrom) mit üblicher zytotoxischer Chemotherapie behandelt werden und zur Verkürzung der Dauer von Neutropenien bei Patienten, die eine myeloablative Behandlung mit anschließen der Knochenmarktransplantation erhalten, bei denen ein erhöhtes Risiko einer verlängerten schweren Neutropenie besteht.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Neupogen sind bei Erwachsenen und bei Kindern, die eine zytotoxische Chemotherapie erhalten, vergleichbar.

Filgastrim ist angezeigt zur Mobilisierung peripherer Blutstammzellen.

Bei Patienten (Kinder und Erwachsene) mit schwerer kongenitaler, zyklischer oder idiopathischer Neutropenie mit einer Gesamtanzahl an neutrophilen Granulozyten von ≤ 0,5 × 10 9 /l sowie einer Vorgeschichte von schwerwiegenden oder wiederkehrenden Infektionen, ist die Langzeitbehandlung mit Filgastrim angezeigt, um die Anzahl von neutrophilen Granulozyten zu erhöhen und die Häufigkeit und Dauer von infektionsbedingten Symptomen zu vermindern.

Filgastrim ist angezeigt zur Behandlung von andauernder Neutropenie (Gesamtanzahl neutrophiler Granulozyten ≤ 1,0 × 10 9 /l) bei Patienten mit fortgeschrittener HIV-Infektion zur Verminderung des Risikos bakterieller

Infektionen, falls andere therapeutische Maßnahmen unzureichend sind.

Die optimale Behandlungsdauer ist nicht festgeschrieben.

Als Mindestalter wurden 4 Jahre angenommen („Daten aus klinischen Studien bei Kindern und Jugendlichen zeigen, dass die Sicherheit und Wirksamkeit von Neupogen sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern, die eine zytotoxische Chemotherapie erhalten, ähnlich ist.“).

Operationalisierung der Anwendungsgebiete:

- D70.- Agranulozytose und Neutropenie
- Z52.00 Vollblutspender

Kritik der Operationalisierung

Die Operationalisierung wurde als nur gut bewertet, weil die Nebenbedingungen nicht gewürdigt werden konnten.

3.4.1.2. Ergebnisse:

3.4.1.2.1 Übersicht: Verordnungen nach Altersgruppen

Mit Filgastrim wurden n=32.570 (OLU+ILU) bzw. n=30.086 (ILU+IOLU) Patienten behandelt (Tab. 3.4.1.2.1.1). Bei 99,90% der Patienten standen der Auswertung ambulant und ggf. anläßlich eines stationären Aufenthaltes im Beobachtungszeitraum kodierte Diagnosen, bei dem Rest ausschließlich anläßlich eines stationären Aufenthaltes kodierte Diagnosen zur Verfügung.

Patienten mit IOLU machten 87% der OLU-Patienten aus. In erster Betrachtung gemäß Operationalisierung betrug ILU 40%, OLU 60% und IOLU 57%.

Tabelle 3.4.1.2.1.1: Verordnung von Filgastrim im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU)

	CNT_D_PSID **_IOLU**	CNT_D_PSID **_ILU**	CNT_D_PSID **_OLU**	Anteil IOLU an OLU	Anteil ambulant
	16998	13088	19482	87,25%	
total	30086		32570		
total	56,5%	40,2%	59,8%		
ambulant	23579	5631	26906	87,63%	
	29210		32537		
	80,7%	17,3%	82,7%		99,90%

Die Altersverteilungen der drei Gruppen (ILU, OLU, IOLU) waren vergleichbar mit Gipfeln in der 8. Dekade (Tab. 3.4.1.2.1.2, Abb. 3.4.1.2.2.1), soweit die Datenschutzregelung eine Einschätzung erlaubte.

Tabelle 3.4.1.2.1.2: Verordnung von Filgastrim im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	CNT_D_PSID **_IOLU**	CNT_D_PSID **_ILU**	CNT_D_PSID **_OLU**
< 1	30	30	30
1 < 14	30	278	30
14 < 18	30	136	30
18 < 30	380	727	457
30 < 40	736	680	856
40 < 50	2200	1735	2560
50 < 60	3636	2797	4126
60 < 70	4630	3385	5321
70 < 80	4576	2929	5213
80 < 90	784	407	879
90 < 100	30	30	30
>= 100			
subtotal min	16946	13076	19416
subtotal max	17062	13134	19532
total min	30022		32492
total max	30196		32666
total min	56,4%	40,2%	59,8%
total max	56,5%	40,2%	59,8%

3.4.1.2.2 Übersicht: Verordnungen nach Geschlecht und Altersgruppen

Bei einem Anteil von etwa 63% (Datenschutzregelung) des weiblichen Geschlechtes („1“) war die Quote des OLU bezüglich des Anwendungsgebietes beim weiblichen Geschlecht um relativ etwa

11% höher (Tab. 3.4.1.2.2.1, Abb. 3.4.1.2.2.1), soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung erlaubte.

Tabelle 3.4.1.2.2.1: Verordnung von Filgastrim im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht (1=w, 2=m)

AGEGROUP	SEX	CNT_D_PSID_**IOLU**	CNT_D_PSID_**ILU**	CNT_D_PSID_**OLU**	SEX	CNT_D_PSID_**IOLU**	CNT_D_PSID_**ILU**	CNT_D_PSID_**OLU**
< 1	1	30	30	30	2	30	30	30
1 < 14	1	30	125	30	2	30	153	30
14 < 18	1	30	61	30	2	30	75	30
18 < 30	1	180	327	213	2	200	400	244
30 < 40	1	512	417	597	2	224	263	259
40 < 50	1	1726	1141	2008	2	474	594	552
50 < 60	1	2707	1787	3070	2	929	1010	1056
60 < 70	1	2989	2091	3483	2	1641	1294	1838
70 < 80	1	2536	1666	2938	2	2040	1263	2275
80 < 90	1	381	192	439	2	403	215	440
90 < 100	1	30	30	30	2	30	30	30
>= 100	1				2	0	0	0
subtotal min		11035	7809	12752		5915	5269	6668
subtotal max		11151	7867	12868		6031	5327	6784
total min		18844		20561		11184		11937
total max		19018		20735		11358		12111
total min		58,6%	38,0%	62,0%		52,9%	44,1%	55,9%
total max		58,6%	37,9%	62,1%		53,1%	44,0%	56,0%
total min								32498
total max								32846
total min				63,3%				36,7%
total max				63,1%				36,9%

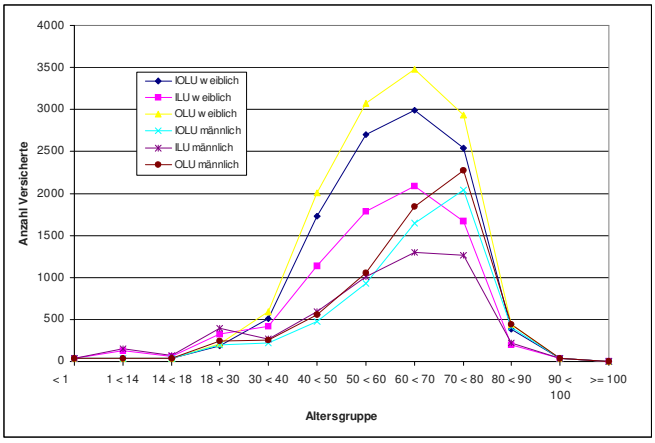


Abbildung 3.4.1.2.2.1: Verordnung von Filgastrim im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht

3.4.1.2.3 Analyse der Diagnosen in der In-Label-Gruppe

In der ILU-Gruppe fanden sich 20.112 Nennungen von 13 Kodes gemäß Operationalisierung, also die Größe der ILU-Gruppe übersteigend (Tab. 3.4.1.2.3.1). Ursachen können nur Mehrfachkodierungen sein, also Komorbiditäten und oder infolge zwischen Ärzten und über die Quartale variierender Kodiergewohnheiten wechselnde Kodes, auch unterschiedliche Kodes zum selben Sachverhalt. Dennoch ist sicher, daß jedem Versicherten der ILU-Gruppe mindestens einmal einer dieser In-Label-Kodes zugeordnet wurde. Die Kodes galten vollständig Agranulozytosen und Neutropenien.

Tabelle 3.4.1.2.3.1: Verordnung von Filgastrim im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU): Versicherte mit Nennung der Indikationen

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen	Anteil an ILU total
D700	Angeborene Agranulozytose und Neutropenie	146	0,7%	1,12%
D701	Arzneimittelinduzierte Agranulozytose und Neutropenie	66	0,3%	0,50%
D7010	Arzneimittelinduzierte Agranulozytose und Neutropenie: Kritische Phase unter 4 Tage	3522	17,5%	26,91%
D7011	Arzneimittelinduzierte Agranulozytose und Neutropenie: Kritische Phase 10 Tage bis unter 20 Tage	2185	10,9%	16,69%
D7012	Arzneimittelinduzierte Agranulozytose und Neutropenie: Kritische Phase 20 Tage und mehr	690	3,4%	5,27%
D7013	Arzneimittelinduzierte Agranulozytose und Neutropenie: Kritische Phase 4 Tage bis unter 7 Tage	1767	8,8%	13,50%
D7014	Arzneimittelinduzierte Agranulozytose und Neutropenie: Kritische Phase 7 Tage bis unter 10 Tage	1419	7,1%	10,84%

D7018	Sonstige Verlaufsformen der arzneimittelinduzierten Agranulozytose und Neutropenie	1035	5,1%	7,91%
D7019	Arzneimittelinduzierte Agranulozytose und Neutropenie, nicht näher bezeichnet	1094	5,4%	8,36%
D703	Sonstige Agranulozytose	1774	8,8%	13,55%
D705	Zyklische Neutropenie	47	0,2%	0,36%
D706	Sonstige Neutropenie	3229	16,1%	24,67%
D707	Neutropenie, nicht näher bezeichnet	3138	15,6%	23,98%
			20112	
			ILU total	13088

3.4.1.2.4 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen

Als Mindestalter wurden 4 Jahre angenommen. Diese Altersgrenze konnte aus methodischen Gründen nicht gewürdigt werden. Gemäß Tabellen 3.4.1.2.2.1 und 3.4.1.2.4.1 waren, soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung zulässt, etwa 1% der Patienten jünger als 14 Jahre entsprechend 281 bis 308 Patienten.

Tabelle 3.4.1.2.4.1: Verordnung von Filgastrim im Alter von <18 Jahren (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	ILU+OLU
< 1 min	0,00333%	0,00308%	0,00308%	0,006%
1 < 14 min	0,00333%	0,85560%	0,00308%	0,859%
14 < 18 min	0,00333%	0,41856%	0,00308%	0,422%
< 1 max	0,09935%	0,09184%	0,09184%	0,184%
1 < 14 max	0,09935%	0,85104%	0,09184%	0,943%
14 < 18 max	0,09935%	0,41634%	0,09184%	0,508%
AGEGROUP	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	ILU+OLU
0 < 18 min	0,00999%	1,27724%	0,00923%	1,286%
0 < 18 max	0,29805%	1,35921%	0,27552%	1,635%

3.4.1.2.5 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen nach Geschlecht

Als Mindestalter wurden 4 Jahre angenommen. Diese Altersgrenze konnte aus methodischen Gründen nicht gewürdigt werden. Gemäß Tab. 3.4.1.2.2.1 und Tab. 3.4.1.2.5.1 wurde das Alter von 14 Jahren bei beiden Geschlechtern in vergleichbarem Maße unterschritten, soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung erlaubte.

Tabelle 3.4.1.2.5.1: Verordnung von Filgastrim bei Kindern und Jugendlichen als Anteil aller Verordnungen gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU), differenziert nach Geschlecht (max/min gemäß Datenschutzregelung; 1=w, 2=m).

AGEGROUP	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**
< 1 min	1	0,005%	0,005%	0,005%	2	0,009%	0,008%	0,008%
1 < 14 min	1	0,005%	0,608%	0,005%	2	0,009%	1,282%	0,008%
14 < 18 min	1	0,005%	0,297%	0,005%	2	0,009%	0,628%	0,008%
< 1 max	1	0,158%	0,145%	0,145%	2	0,264%	0,248%	0,248%
1 < 14 max	1	0,158%	0,603%	0,145%	2	0,264%	1,263%	0,248%

14 < 18 max	1	0,158%	0,294%	0,145%	2	0,264%	0,619%	0,248%

3.4.1.2.6 Analyse der Diagnosen in der Off-Label-Gruppe

In der OLU-Gruppe waren 1.505 Diagnosen mit 412.137 Nennungen zu sichten. Der Kode D6110 (Aplastische Anämie infolge zytostatischer Therapie) konnte mit 4,5% der OLU-Gruppe und der Kode D619 (Aplastische Anämie, nicht näher bezeichnet) mit 1,7% im Sinne unscharfer Kodierung als verdeckter in-label-use interpretiert werden. Bei 26,9% war Kode Z511 (Chemotherapie-Sitzung wegen bösartiger Neubildung) und bei 16,4% der Kode Z926 (Zytostatische Chemotherapie wegen bösartiger Neubildung in der Eigenanamnese) zu finden. 191 Kodes galten bösartigen Neubildungen und Neubildung unsicheren oder unbekannten Verhaltens (382% der OLU-Gruppe).

Tabelle 3.4.1.2.6.1: Verordnung von Filgastrim außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): die 20 am häufigsten genannten quantifizierten Diagnosen aus ICD-Kapitel C, D und Z (249% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
C509	Bösartige Neubildung: Brustdrüse, nicht näher bezeichnet	7347	8,0%	37,7%
Z511	Chemotherapie-Sitzung wegen bösartiger Neubildung	5237	5,7%	26,9%
C504	Bösartige Neubildung: Oberer äußerer Quadrant der Brustdrüse	3389	3,7%	17,4%
Z926	Zytostatische Chemotherapie wegen bösartiger Neubildung in der Eigenanamnese	3192	3,5%	16,4%
C859	Non-Hodgkin-Lymphom, Typ nicht näher bezeichnet	2748	3,0%	14,1%
C508	Bösartige Neubildung: Brustdrüse, mehrere Teilbereiche überlappend	2575	2,8%	13,2%
C795	Sekundäre bösartige Neubildung des Knochens und des Knochenmarkes	2534	2,8%	13,0%
C349	Bösartige Neubildung: Bronchus oder Lunge, nicht näher bezeichnet	2303	2,5%	11,8%
C787	Sekundäre bösartige Neubildung der Leber und der intrahepatischen Gallengänge	2245	2,5%	11,5%
D630	Anämie bei Neubildungen	2029	2,2%	10,4%
C773	Sekundäre und nicht näher bezeichnete bösartige Neubildung: Axilläre Lymphknoten und Lymphknoten der oberen Extremität	1991	2,2%	10,2%
D62	Akute Blutungsanämie	1876	2,0%	9,6%
C780	Sekundäre bösartige Neubildung der Lunge	1858	2,0%	9,5%
D649	Anämie, nicht näher bezeichnet	1747	1,9%	9,0%
Z923	Bestrahlung in der Eigenanamnese	1326	1,4%	6,8%
C501	Bösartige Neubildung: Zentraler Drüsenkörper der Brustdrüse	1320	1,4%	6,8%
C771	Sekundäre und nicht näher bezeichnete bösartige Neubildung: Intrathorakale Lymphknoten	1291	1,4%	6,6%

C833	Non-Hodgkin-Lymphom: Großzellig (diffus)	1196	1,3%	6,1%
C786	Sekundäre bösartige Neubildung des Retroperitoneums und des Peritoneums	1160	1,3%	6,0%
C779	Sekundäre und nicht näher bezeichnete bösartige Neubildung: Lymphknoten, nicht näher bezeichnet	1126	1,2%	5,8%

Beim Vergleich der Häufigkeiten (Anteil an der Gruppe) der Nennungen aller ICD-Kodes der OLU-Gruppe mit den Häufigkeiten derselben Kodes der ILU-Gruppe wurden 240 Kodes der OLU-Gruppe in der ILU-Gruppe nicht angetroffen. Die angetroffenen Kodes bedeuten, daß in der ILU-Gruppe diese Diagnosen als Komorbiditäten oder Diagnosewechsel im Beobachtungszeitraum vertreten waren, die in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use hätten motiviert haben können, sofern es sich nicht um scheinbaren Off-Label-Use infolge unvollständiger Kodierung handelte. 629 Kodes (einschließlich der in der ILU-Gruppe nicht angetroffenen) waren in der OLU-Gruppe häufiger als in der ILU-Gruppe, 876 Kodes in der ILU-Gruppe (Abb. 3.4.1.6.1). Formallogisch kann nicht davon ausgegangen werden, nur die in der OLU-Gruppe häufigeren Diagnosen kämen als Motiv für einen Off-Label-Use in Frage, denn z.B. eine Komorbidität in der ILU-Gruppe kann sehr wohl in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use initiiert haben. Ist ein Kode aber in der OLU-Gruppe häufiger vertreten, so darf dies als einen beabsichtigten Off-Label-Use stützend interpretiert werden. Zahlreiche bösartige primäre und sekundäre Neubildungen wurden in der OLU-Gruppe häufiger als in der ILU-Gruppe genannt (Tab. 3.4.1.2.6.2).

Tabelle 3.4.1.2.6.2: Verordnung von Filgastrim außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Vergleich mit den Häufigkeiten in der ILU-Gruppe (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe): Die 30 Diagnosen mit den größten Differenzen aus ICD-Kapitel C und (Auswahl) D und (Auswahl) Z (144% der ILU-Gruppe, 195% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	Differenz Anteil in OLU-Gruppe minus ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an ILU total	ErsterWert von Anteil an OLU-Gruppe	ErsterWert von ICD_TITEL_2010/2011
C509	9,81%	27,90%	37,71%	Bösartige Neubildung: Brustdrüse, nicht näher bezeichnet
C349	4,07%	7,76%	11,82%	Bösartige Neubildung: Bronchus oder Lunge, nicht näher bezeichnet
C504	3,28%	14,12%	17,40%	Bösartige Neubildung: Oberer äußerer Quadrant der Brustdrüse
C787	3,26%	8,27%	11,52%	Sekundäre bösartige Neubildung der Leber und der intrahepatischen Gallengänge
C508	2,54%	10,67%	13,22%	Bösartige Neubildung: Brustdrüse, mehrere Teilbereiche überlappend
C56	1,97%	3,65%	5,63%	Bösartige Neubildung des Ovars
C773	1,69%	8,53%	10,22%	Sekundäre und nicht näher bezeichnete bösartige Neubildung: Axilläre Lymphknoten und Lymphknoten der oberen Extremität
C341	1,68%	4,00%	5,69%	Bösartige Neubildung: Oberlappen (-Bronchus)

C501	1,59%	5,19%	6,78%	Bösartige Neubildung: Zentraler Drüsenkörper der Brustdrüse
C20	1,56%	1,74%	3,31%	Bösartige Neubildung des Rektums
C189	1,50%	2,22%	3,72%	Bösartige Neubildung: Kolon, nicht näher bezeichnet
D486	1,50%	4,12%	5,62%	Neubildung unsicheren oder unbekannten Verhaltens: Brustdrüse [Mamma]
C786	1,41%	4,55%	5,95%	Sekundäre bösartige Neubildung des Retroperitoneums und des Peritoneums
C343	1,27%	1,96%	3,22%	Bösartige Neubildung: Unterlappen (-Bronchus)
C502	1,26%	3,87%	5,14%	Bösartige Neubildung: Oberer innerer Quadrant der Brustdrüse
C61	1,21%	3,58%	4,79%	Bösartige Neubildung der Prostata
C259	1,03%	0,72%	1,75%	Bösartige Neubildung: Pankreas, nicht näher bezeichnet
C771	1,03%	5,60%	6,63%	Sekundäre und nicht näher bezeichnete bösartige Neubildung: Intrathorakale Lymphknoten
C187	0,99%	0,89%	1,87%	Bösartige Neubildung: Colon sigmoideum
C250	0,92%	0,64%	1,56%	Bösartige Neubildung: Pankreaskopf
C169	0,84%	1,66%	2,50%	Bösartige Neubildung: Magen, nicht näher bezeichnet
C182	0,83%	0,28%	1,11%	Bösartige Neubildung: Colon ascendens
C159	0,78%	0,56%	1,33%	Bösartige Neubildung: Ösophagus, nicht näher bezeichnet
C809	0,75%	3,92%	4,67%	Bösartige Neubildung, nicht näher bezeichnet
D374	0,73%	0,00%	0,73%	Neubildung unsicheren oder unbekannten Verhaltens: Kolon
C780	0,71%	8,82%	9,54%	Sekundäre bösartige Neubildung der Lunge
C160	0,69%	0,50%	1,19%	Bösartige Neubildung: Kardia
C505	0,67%	3,10%	3,77%	Bösartige Neubildung: Unterer äußerer Quadrant der Brustdrüse
C19	0,65%	0,27%	0,91%	Bösartige Neubildung am Rektosigmoid, Übergang
C779	0,64%	5,14%	5,78%	Sekundäre und nicht näher bezeichnete bösartige Neubildung: Lymphknoten, nicht näher bezeichnet

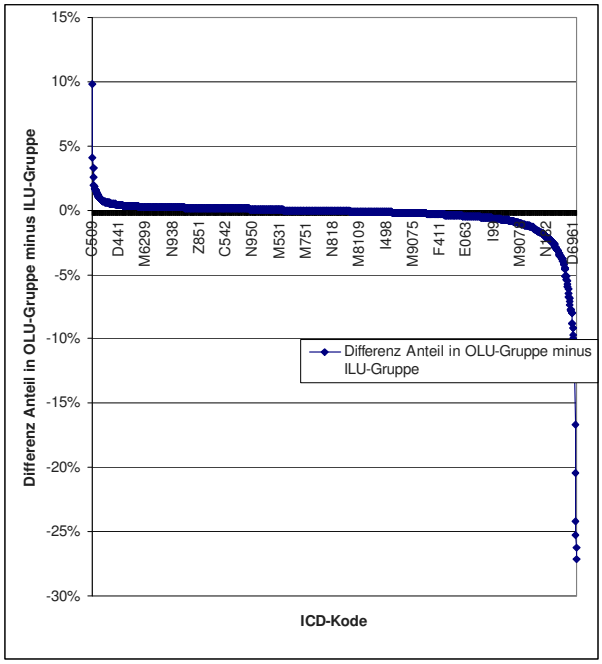


Abbildung 3.4.1.2.6.1: Verordnung von Filgastrim außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) der Diagnosen

3.4.1.3 Bewertung:

Der Off-Label-Use von Filgastrim belief sich nach Rekonstruktion für aplastische Anämien auf etwa 56%. Dieser Off-Label-Use könnte unvollständigem Kodieren zuzuschreiben sein, indem mutmaßlich nur das zugrunde liegende Malignom, nicht aber die Indikation für Filgastrim kodiert wurde. Oder Filgastrim wurde, wie in der Literatur diskutiert, prophylaktisch eingesetzt, was echten Off-Label-Use darstellen würde. Im Ergebnis ließ sich der Off-Label-Use nicht aufklären.

Das weibliche Geschlecht hatte einen Anteil von etwa 63% (Datenschutzregelung), was sich infolge der Vielfalt der Grundkrankheiten nicht mit vertretbarem Aufwand aufklären ließ.

Das Mindestalter von 4 Jahren konnte aus methodischen Gründen nicht gewürdigt werden. 1% der Patienten waren jünger als 14 Jahre entsprechend 281 bis 308 Patienten, soweit die Datenschutzregelung eine Aussage erlaubte.

3.4.1.3.1 OLU-Relevanz aus Perspektive seltener Krankheiten

Indem der Off-Label-Use nicht aufgeklärt werden konnte, konnten auch keine seltenen Krankheiten identifiziert werden, die den Off-Label-Use motiviert haben könnten.

3.4.1.3.2 OLU-Relevanz aus quantitativer Perspektive

Der Off-Label-Use von Filgastrim belief sich formal auf 56%, möglicherweise auf unvollständiges Kodieren zurückzuführen. Oder Filgastrim wurde, wie in der Literatur diskutiert, prophylaktisch eingesetzt, was echten Off-Label-Use darstellen würde.

3.4.2 Pegfilgastrim (L03AA13)

3.4.2.1 Anwendungsgebiete (/2002/2007/2015):

Zur Verkürzung der Dauer von Neutropenien sowie zur Verminderung der Häufigkeit neutropenischen Fiebers bei erwachsenen Patienten, die wegen einer malignen Erkrankung mit zytotoxischer Chemotherapie behandelt werden (mit Ausnahme von chronisch-myeloischer Leukämie und Myelodysplastischem Syndrom).

Die optimale Behandlungsdauer ist nicht festgeschrieben.

Als Mindestalter wurden 5 Jahre angenommen („Die Erfahrung bei Kindern ist begrenzt. Im Vergleich zu älteren Kindern im Alter von 6 – 11 Jahren (80 %), 12 – 21 Jahren (67 %) und Erwachsenen wurde bei Kindern im Alter von 0 – 5 Jahren (92 %) eine größere Häufigkeit an schwerwiegenden unerwünschten Nebenwirkungen beobachtet.“).

Operationalisierung der Anwendungsgebiete:

- D70.- Agranulozytose und Neutropenie

Kritik der Operationalisierung

Die Operationalisierung wurde als nur gut bewertet, weil die Nebenbedingungen nicht gewürdigt werden konnten.

3.4.2.2. Ergebnisse:

3.4.2.2.1 Übersicht: Verordnungen nach Altersgruppen

Mit Pegfilgastrim wurden n=34.951 (OLU+ILU) bzw. n=30.796 (ILU+IOLU) Patienten behandelt (Tab. 3.4.2.2.1.1). Bei 99,89% der Patienten standen der Auswertung ambulant und ggf. anläßlich eines stationären Aufenthaltes im Beobachtungszeitraum kodierte Diagnosen, bei dem Rest ausschließlich anläßlich eines stationären Aufenthaltes kodierte Diagnosen zur Verfügung. Patienten mit IOLU machten 83% der OLU-Patienten aus. In erster Betrachtung gemäß Operationalisierung betrug ILU 31%, OLU 69% und IOLU 65%.

Tabelle 3.4.2.2.1.1: Verordnung von Pegfilgastrim im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU)

	CNT_D_PSID **_IOLU**	CNT_D_PSID **_ILU**	CNT_D_PSID **_OLU**	Anteil IOLU an OLU	Anteil ambulant
	19889	10907	24044	82,72%	
total	30796		34951		
total	64,6%	31,2%	68,8%		
ambulant	25174	4779	30134	83,54%	
	29953		34913		
	84,0%	13,7%	86,3%		99,89%

Die Altersverteilungen der drei Gruppen (ILU, OLU, IOLU) waren vergleichbar mit Gipfeln in der 7. Dekade (Tab. 3.4.2.2.1.2, Abb. 3.4.2.2.2.1), soweit die Datenschutzregelung eine Einschätzung erlaubte.

Tabelle 3.4.2.2.1.2: Verordnung von Pegfilgastrim im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	CNT_D_PSID **_IOLU**	CNT_D_PSID **_ILU**	CNT_D_PSID **_OLU**
< 1			
1 < 14	30	30	30
14 < 18		30	30
18 < 30	494	461	587
30 < 40	1252	677	1521
40 < 50	3741	1690	4582
50 < 60	4679	2403	5668
60 < 70	4918	2843	5967
70 < 80	4169	2491	4953
80 < 90	616	310	743
90 < 100	30	30	30
>= 100			
subtotal min	19871	10878	24024
subtotal max	19929	10965	24111
total min	30749		34902
total max	30894		35076
total min	64,6%	31,2%	68,8%
total max	64,5%	31,3%	68,7%

3.4.2.2.2 Übersicht: Verordnungen nach Geschlecht und Altersgruppen

Bei einem Anteil von etwa 74% (Datenschutzregelung) des weiblichen Geschlechtes („1“) war die Quote des OLU bezüglich des Anwendungsgebietes beim weiblichen Geschlecht um relativ etwa 8% höher (Tab. 3.4.2.2.2.1, Abb. 3.4.2.2.2.1), soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung erlaubte.

Tabelle 3.4.2.2.2.1: Verordnung von Pegfilgastrim im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht (1=w, 2=m)

AGEGROUP	SEX	CNT_D_PSID_**IOLU**	CNT_D_PSID_**ILU**	CNT_D_PSID_**OLU**	SEX	CNT_D_PSID_**IOLU**	CNT_D_PSID_**ILU**	CNT_D_PSID_**OLU**
< 1	1				2	0	0	0
1 < 14	1	30	30	30	2	0	30	0
14 < 18	1		30		2	0	30	30
18 < 30	1	268	233	317	2	226	228	270
30 < 40	1	1044	494	1259	2	208	183	262
40 < 50	1	3246	1319	3997	2	495	371	585
50 < 60	1	3773	1836	4626	2	906	567	1042
60 < 70	1	3556	2050	4408	2	1362	793	1559

70 < 80	1	2632	1612	3165	2	1537	879	1788
80 < 90	1	328	160	401	2	288	150	342
90 < 100	1	30	30	30	2	30	30	30
>= 100	1				2	0	0	0
subtotal min		14849	7707	18175		5023	3174	5850
subtotal max		14907	7794	18233		5052	3261	5908
total min		22556		25882		8197		9024
total max		22701		26027		8313		9169
total min		65,8%	29,8%	70,2%		61,3%	35,2%	64,8%
total max		65,7%	29,9%	70,1%		60,8%	35,6%	64,4%
total min								34906
total max								35196
total min				74,1%				25,9%
total max				73,9%				26,1%

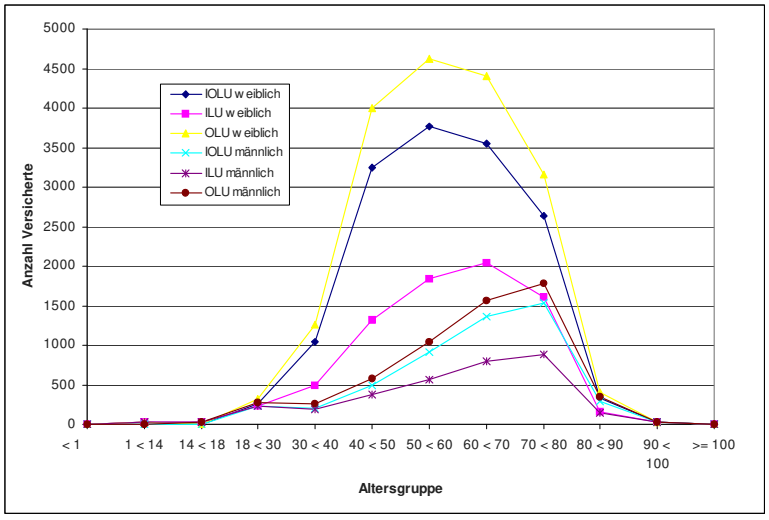


Abbildung 3.4.2.2.2.1: Verordnung von Pegfilgastrim im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht

3.4.2.2.3 Analyse der Diagnosen in der In-Label-Gruppe

In der ILU-Gruppe fanden sich 15.594 Nennungen von 13 Kodes gemäß Operationalisierung, also die Größe der ILU-Gruppe übersteigend (Tab. 3.4.2.2.3.1). Ursachen können nur Mehrfachkodierungen sein, also Komorbiditäten und oder infolge zwischen Ärzten und über die Quartale variierender Kodiergewohnheiten wechselnde Kodes, auch unterschiedliche Kodes zum selben Sachverhalt. Dennoch ist sicher, daß jedem Versicherten der ILU-Gruppe mindestens einmal einer dieser In-Label-Kodes zugeordnet wurde. Die Kodes galten vollständig Agranulozytosen und Neutropenien.

Tabelle 3.4.2.2.3.1: Verordnung von Pegfilgastrim im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU): Versicherte mit Nennung der Indikationen

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen	Anteil an ILU total
D700	Angeborene Agranulozytose und Neutropenie	31	0,2%	0,28%
D701	Arzneimittelinduzierte Agranulozytose und Neutropenie	87	0,6%	0,80%
D7010	Arzneimittelinduzierte Agranulozytose und Neutropenie: Kritische Phase unter 4 Tage	3008	19,3%	27,58%
D7011	Arzneimittelinduzierte Agranulozytose und Neutropenie: Kritische Phase 10 Tage bis unter 20 Tage	1351	8,7%	12,39%
D7012	Arzneimittelinduzierte Agranulozytose und Neutropenie: Kritische Phase 20 Tage und mehr	304	1,9%	2,79%
D7013	Arzneimittelinduzierte Agranulozytose und Neutropenie: Kritische Phase 4 Tage bis unter 7 Tage	1291	8,3%	11,84%
D7014	Arzneimittelinduzierte Agranulozytose und Neutropenie: Kritische Phase 7 Tage bis unter 10 Tage	863	5,5%	7,91%
D7018	Sonstige Verlaufsformen der arzneimittelinduzierten Agranulozytose und Neutropenie	910	5,8%	8,34%
D7019	Arzneimittelinduzierte Agranulozytose und Neutropenie, nicht näher bezeichnet	1009	6,5%	9,25%
D703	Sonstige Agranulozytose	1344	8,6%	12,32%
D705	Zyklische Neutropenie	30	0,2%	0,28%
D706	Sonstige Neutropenie	2719	17,4%	24,93%
D707	Neutropenie, nicht näher bezeichnet	2647	17,0%	24,27%
			15594	
			ILU total	10907

3.4.2.2.4 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen

Als Mindestalter wurden 5 Jahre angenommen. Diese Altersgrenze konnte aus methodischen Gründen nicht gewürdigt werden. Gemäß Tabellen 3.4.2.2.2.1 und 3.4.2.2.4.1 waren, soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung zulässt, etwa 0,06%o bis 1,7%o der Patienten jünger als 14 Jahre entsprechend 2 bis 60 Patienten.

Tabelle 3.4.2.2.4.1: Verordnung von Pegfilgastrim im Alter von <18 Jahren (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	ILU+OLU
< 1 min	0,00000%	0,00000%	0,00000%	0,000%
1 < 14 min	0,00325%	0,00287%	0,00287%	0,006%
14 < 18 min	0,00000%	0,00287%	0,00287%	0,006%
< 1 max	0,00000%	0,00000%	0,00000%	0,000%
1 < 14 max	0,09711%	0,08553%	0,08553%	0,171%
14 < 18 max	0,00000%	0,08553%	0,08553%	0,171%

3.4.2.2.5 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen nach Geschlecht

Als Mindestalter wurden 5 Jahre angenommen. Diese Altersgrenze konnte aus methodischen Gründen nicht gewürdigt werden. Gemäß Tab. 3.4.2.2.2.1 und Tab. 3.4.2.2.5.1 wurde das Alter von 14 Jahren bei beiden Geschlechtern in vergleichbarem Maße unterschritten, soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung erlaubte.

Tabelle 3.4.2.2.5.1: Verordnung von Pegfilgastrim bei Kindern und Jugendlichen als Anteil aller Verordnungen gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU), differenziert nach Geschlecht (max/min gemäß Datenschutzregelung; 1=w, 2=m).

AGEGROUP	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**
< 1 min	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%
1 < 14 min	1	0,004%	0,004%	0,004%	2	0,000%	0,011%	0,000%
14 < 18 min	1	0,000%	0,004%	0,000%	2	0,000%	0,011%	0,011%
< 1 max	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%
1 < 14 max	1	0,132%	0,115%	0,115%	2	0,000%	0,327%	0,000%
14 < 18 max	1	0,000%	0,115%	0,000%	2	0,000%	0,327%	0,327%

3.4.2.2.6 Analyse der Diagnosen in der Off-Label-Gruppe

In der OLU-Gruppe waren 1.683 Diagnosen mit 513.140 Nennungen zu sichten. Der Kode D6110 (Aplastische Anämie infolge zytostatischer Therapie) konnte mit 3,9% der OLU-Gruppe und der Kode D619 (Aplastische Anämie, nicht näher bezeichnet) mit 1% im Sinne unscharfer Kodierung als verdeckter in-label-use interpretiert werden. Bei 33,8% war Kode Z511 (Chemotherapie-Sitzung wegen bösartiger Neubildung) und bei 19,5% der Kode Z926 (Zytostatische Chemotherapie wegen bösartiger Neubildung in der Eigenanamnese) zu finden. 185 Kodes galten bösartigen Neubildungen und Neubildung unsicheren oder unbekannten Verhaltens (383% der OLU-Gruppe).

Tabelle 3.4.2.2.6.1: Verordnung von Pegfilgastrim außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): die 20 am häufigsten genannten quantifizierten Diagnosen aus ICD-Kapitel C, D und Z (312% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
C509	Bösartige Neubildung: Brustdrüse, nicht näher bezeichnet	13299	11,6%	55,3%
Z511	Chemotherapie-Sitzung wegen bösartiger Neubildung	8133	7,1%	33,8%
Z512	Andere Chemotherapie	7001	6,1%	29,1%
C504	Bösartige Neubildung: Oberer äußerer Quadrant der Brustdrüse	6725	5,9%	28,0%
C508	Bösartige Neubildung: Brustdrüse, mehrere Teilbereiche überlappend	5142	4,5%	21,4%
Z926	Zytostatische Chemotherapie wegen bösartiger Neubildung in der Eigenanamnese	4689	4,1%	19,5%

C773	Sekundäre und nicht näher bezeichnete bösartige Neubildung: Axilläre Lymphknoten und Lymphknoten der oberen Extremität	4347	3,8%	18,1%
C859	Non-Hodgkin-Lymphom, Typ nicht näher bezeichnet	3758	3,3%	15,6%
D486	Neubildung unsicheren oder unbekannten Verhaltens: Brustdrüse [Mamma]	2627	2,3%	10,9%
C501	Bösartige Neubildung: Zentraler Drüsenkörper der Brustdrüse	2552	2,2%	10,6%
C795	Sekundäre bösartige Neubildung des Knochens und des Knochenmarkes	2105	1,8%	8,8%
C833	Non-Hodgkin-Lymphom: Großzellig (diffus)	1925	1,7%	8,0%
C502	Bösartige Neubildung: Oberer innerer Quadrant der Brustdrüse	1916	1,7%	8,0%
C787	Sekundäre bösartige Neubildung der Leber und der intrahepatischen Gallengänge	1724	1,5%	7,2%
C851	B-Zell-Lymphom, nicht näher bezeichnet	1710	1,5%	7,1%
C349	Bösartige Neubildung: Bronchus oder Lunge, nicht näher bezeichnet	1556	1,4%	6,5%
C505	Bösartige Neubildung: Unterer äußerer Quadrant der Brustdrüse	1501	1,3%	6,2%
C780	Sekundäre bösartige Neubildung der Lunge	1478	1,3%	6,1%
C779	Sekundäre und nicht näher bezeichnete bösartige Neubildung: Lymphknoten, nicht näher bezeichnet	1418	1,2%	5,9%
Z510	Strahlentherapie-Sitzung	1295	1,1%	5,4%

Beim Vergleich der Häufigkeiten (Anteil an der Gruppe) der Nennungen aller ICD-Kodes der OLU-Gruppe mit den Häufigkeiten derselben Kodes der ILU-Gruppe wurden 494 Kodes der OLU-Gruppe in der ILU-Gruppe nicht angetroffen. Die angetroffenen Kodes bedeuten, daß in der ILU-Gruppe diese Diagnosen als Komorbiditäten oder Diagnosewechsel im Beobachtungszeitraum vertreten waren, die in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use hätten motiviert haben können, sofern es sich nicht um scheinbaren Off-Label-Use infolge unvollständiger Kodierung handelte. 799 Kodes (einschließlich der in der ILU-Gruppe nicht angetroffenen) waren in der OLU-Gruppe häufiger als in der ILU-Gruppe, 884 Kodes in der ILU-Gruppe (Abb. 3.4.2.6.1). Formallogisch kann nicht davon ausgegangen werden, nur die in der OLU-Gruppe häufigeren Diagnosen kämen als Motiv für einen Off-Label-Use in Frage, denn z.B. eine Komorbidität in der ILU-Gruppe kann sehr wohl in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use initiiert haben. Ist ein Kode aber in der OLU-Gruppe häufiger vertreten, so darf dies als einen beabsichtigten Off-Label-Use stützend interpretiert werden. Zahlreiche bösartige primäre und sekundäre Neubildungen wurden in der OLU-Gruppe etwas häufiger als in der ILU-Gruppe genannt (Tab. 3.4.2.2.6.2).

Tabelle 3.4.2.2.6.2: Verordnung von Pegfilgastrim außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Vergleich mit den Häufigkeiten in der ILU-Gruppe (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe): Die 30 Diagnosen mit den größten Differenzen aus ICD-Kapitel C und (Auswahl) D und (Auswahl) Z (163% der ILU-Gruppe, 196% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	Differenz Anteil in OLU-Gruppe minus ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an ILU total	ErsterWert von Anteil an OLU-Gruppe	ErsterWert von ICD_TITEL_2010/2011
C509	8,96%	46,36%	55,31%	Bösartige Neubildung: Brustdrüse, nicht näher bezeichnet
C504	2,86%	25,11%	27,97%	Bösartige Neubildung: Oberer äußerer Quadrant der Brustdrüse
D486	2,67%	8,26%	10,93%	Neubildung unsicheren oder unbekannten Verhaltens: Brustdrüse [Mamma]
C773	1,43%	16,65%	18,08%	Sekundäre und nicht näher bezeichnete bösartige Neubildung: Axilläre Lymphknoten und Lymphknoten der oberen Extremität
C502	1,34%	6,63%	7,97%	Bösartige Neubildung: Oberer innerer Quadrant der Brustdrüse
C56	1,27%	3,88%	5,15%	Bösartige Neubildung des Ovars
C508	1,22%	20,17%	21,39%	Bösartige Neubildung: Brustdrüse, mehrere Teilbereiche überlappend
C501	1,18%	9,43%	10,61%	Bösartige Neubildung: Zentraler Drüsenkörper der Brustdrüse
C349	0,79%	5,68%	6,47%	Bösartige Neubildung: Bronchus oder Lunge, nicht näher bezeichnet
C503	0,68%	3,62%	4,30%	Bösartige Neubildung: Unterer innerer Quadrant der Brustdrüse
C259	0,67%	0,00%	0,67%	Bösartige Neubildung: Pankreas, nicht näher bezeichnet
C187	0,62%	0,32%	0,94%	Bösartige Neubildung: Colon sigmoideum
C162	0,60%	0,00%	0,60%	Bösartige Neubildung: Corpus ventriculi
C189	0,59%	1,55%	2,14%	Bösartige Neubildung: Kolon, nicht näher bezeichnet
C250	0,58%	0,00%	0,58%	Bösartige Neubildung: Pankreaskopf
C506	0,58%	2,92%	3,51%	Bösartige Neubildung: Recessus axillaris der Brustdrüse
C169	0,58%	1,48%	2,05%	Bösartige Neubildung: Magen, nicht näher bezeichnet
C786	0,56%	4,01%	4,57%	Sekundäre bösartige Neubildung des Retroperitoneums und des Peritoneums
C505	0,55%	5,69%	6,24%	Bösartige Neubildung: Unterer äußerer Quadrant der Brustdrüse
C160	0,53%	0,37%	0,90%	Bösartige Neubildung: Kardia
C182	0,52%	0,00%	0,52%	Bösartige Neubildung: Colon ascendens
C679	0,50%	0,43%	0,94%	Bösartige Neubildung: Harnblase, nicht näher bezeichnet

C689	0,50%	0,00%	0,50%	Bösartige Neubildung: Harnorgan, nicht näher bezeichnet
C159	0,48%	0,37%	0,85%	Bösartige Neubildung: Ösophagus, nicht näher bezeichnet
C19	0,48%	0,00%	0,48%	Bösartige Neubildung am Rektosigmoid, Übergang
C155	0,45%	0,00%	0,45%	Bösartige Neubildung: Ösophagus, unteres Drittel
C099	0,43%	0,00%	0,43%	Bösartige Neubildung: Tonsille, nicht näher bezeichnet
C168	0,41%	0,00%	0,41%	Bösartige Neubildung: Magen, mehrere Teilbereiche überlappend
C719	0,40%	0,00%	0,40%	Bösartige Neubildung: Gehirn, nicht näher bezeichnet
C759	0,40%	0,00%	0,40%	Bösartige Neubildung: Endokrine Drüse, nicht näher bezeichnet

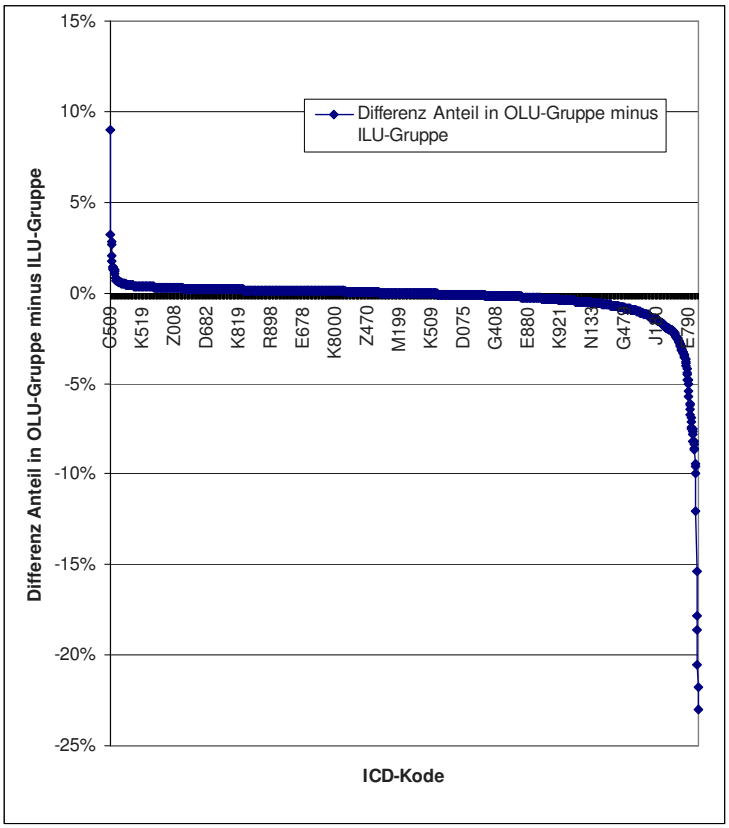


Abbildung 3.4.2.2.6.1: Verordnung von Pegfilgastrim außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) der Diagnosen

3.4.2.3 Bewertung:

Der Off-Label-Use von Pegfilgastrim belief sich auf 69%. Dieser Off-Label-Use dürfte überwiegend unvollständigem Kodieren zuzuschreiben sein, indem mutmaßlich nur das zugrunde liegende Malignom, nicht aber die Indikation für Pegfilgastrim kodiert wurde. Oder Filgastrim wurde, wie

in der Literatur diskutiert, prophylaktisch eingesetzt, was echten Off-Label-Use darstellen würde. Im Ergebnis ließ sich der Off-Label-Use nicht aufklären.

Das weibliche Geschlecht hatte einen Anteil von etwa 74% (Datenschutzregelung), was sich infolge der Vielfalt der Grundkrankheiten nicht mit vertretbarem Aufwand aufklären ließ.

Das Mindestalter von 5 Jahren konnte aus methodischen Gründen nicht gewürdigt werden. 0,06‰ bis 1,7‰ der Patienten waren jünger als 14 Jahre entsprechend 2 bis 60 Patienten, soweit die Datenschutzregelung eine Aussage erlaubte.

3.4.2.3.1 OLU-Relevanz aus Perspektive seltener Krankheiten

Indem der Off-Label-Use nicht aufgeklärt werden konnte, konnten auch keine seltenen Krankheiten identifiziert werden, die den Off-Label-Use motiviert haben könnten.

3.4.2.3.2 OLU-Relevanz aus quantitativer Perspektive

Der Off-Label-Use von Pegfilgastrim belief sich formal auf 69%, vermutlich im wesentlichen auf unvollständiges Kodieren zurückzuführen. Oder Filgastrim wurde, wie in der Literatur diskutiert, prophylaktisch eingesetzt, was echten Off-Label-Use darstellen würde.

3.4.3 Lenogastrim (L03AA10)

3.4.3.1 Anwendungsgebiete (2003/2015):

Lenogastrim ist für Erwachsene, Heranwachsende und Kinder, die älter als 2 Jahre sind, indiziert:

- • Zur Verkürzung der Dauer von Neutropenien bei Patienten mit nicht-myeloischen malignen Erkrankungen, die sich einer myeloablativen Therapie mit anschließender Knochenmarktransplantation unterziehen und ein erhöhtes Risiko andauernder schwerer Neutropenien aufweisen.
- • Zur Verkürzung der Dauer schwerwiegender Neutropenien und Reduktion der sich daraus ergebenden Komplikationen bei Patienten, die sich einer Behandlung mit einem üblichen, zytotoxischen Chemotherapieschema, das mit einer erheblichen Inzidenz an neutropenischem Fieber verknüpft ist, unterziehen.
- • Zur Mobilisierung von Blutstammzellen ins periphere Blut, sowohl für Patienten als auch für gesunde Spender.

Die optimale Behandlungsdauer ist nicht festgeschrieben.

Als Mindestalter wurden 2 Jahre angenommen („Die Dosierung für Kinder, die älter als 2 Jahre sind, und für Heranwachsende ist die gleiche wie für Erwachsene, wenn es zur Verkürzung der Neutropeniedauer nach myeloablativer Therapie und anschließender Knochenmarktransplantation oder nach zytotoxischer Chemotherapie benutzt wird.“).

Operationalisierung der Anwendungsgebiete:

- D70.- Agranulozytose und Neutropenie
- Z52.00 Vollblutspender

Kritik der Operationalisierung

Die Operationalisierung wurde als nur gut bewertet, weil die Nebenbedingungen nicht gewürdigt werden konnten.

3.4.3.2. Ergebnisse:

3.4.3.2.1 Übersicht: Verordnungen nach Altersgruppen

Mit Lenogastrim wurden n=13.938 (OLU+ILU) bzw. n=12.691 (ILU+IOLU) Patienten behandelt (Tab. 3.4.3.2.1.1). Bei 99,87% der Patienten standen der Auswertung ambulant und ggf. anläßlich eines stationären Aufenthaltes im Beobachtungszeitraum kodierte Diagnosen, bei dem Rest ausschließlich anläßlich eines stationären Aufenthaltes kodierte Diagnosen zur Verfügung. Patienten mit IOLU machten 85% der OLU-Patienten aus. In erster Betrachtung gemäß Operationalisierung betrug ILU 42%, OLU 58% und IOLU 54%.

Tabelle 3.4.3.2.1.1: Verordnung von Lenogastrim im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU)

	CNT_D_PSID **_IOLU**	CNT_D_PSID **_ILU**	CNT_D_PSID **_OLU**	Anteil IOLU an OLU	Anteil ambulant
	6790	5901	8037	84,48%	
total	12691		13938		
total	53,5%	42,3%	57,7%		
ambulant	9629	2655	11265	85,48%	
	12284		13920		
	78,4%	19,1%	80,9%		99,87%

Die Altersverteilungen der drei Gruppen (ILU, OLU, IOLU) waren vergleichbar mit Gipfeln in der 8. Dekade (Tab. 3.4.3.2.1.2, Abb. 3.4.3.2.2.1), soweit die Datenschutzregelung eine Einschätzung erlaubte.

Tabelle 3.4.3.2.1.2: Verordnung von Lenogastrim im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	CNT_D_PSID **_IOLU**	CNT_D_PSID **_ILU**	CNT_D_PSID **_OLU**
< 1	30	30	30
1 < 14	30	261	30
14 < 18	30	55	30
18 < 30	145	246	170
30 < 40	274	285	331
40 < 50	1014	766	1215
50 < 60	1563	1211	1822
60 < 70	1734	1554	2083
70 < 80	1750	1323	2055
80 < 90	289	187	332
90 < 100	30	30	30
>= 100			
subtotal min	6773	5890	8012
subtotal max	6889	5948	8128
total min	12663		13902
total max	12837		14076
total min	53,5%	42,4%	57,6%
total max	53,7%	42,3%	57,7%

3.4.3.2.2 Übersicht: Verordnungen nach Geschlecht und Altersgruppen

Bei einem Anteil von etwa 66% (Datenschutzregelung) des weiblichen Geschlechtes („1“) war die Quote des OLU bezüglich des Anwendungsgebietes beim weiblichen Geschlecht um relativ etwa 10% höher (Tab. 3.4.3.2.2.1, Abb. 3.4.3.2.2.1), soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung erlaubte.

Tabelle 3.4.3.2.2.1: Verordnung von Lenogastrim im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht (1=w, 2=m)

AGEGROUP	SEX	CNT_D_PSID_**IOLU**	CNT_D_PSID_**ILU**	CNT_D_PSID_**OLU**	SEX	CNT_D_PSID_**IOLU**	CNT_D_PSID_**ILU**	CNT_D_PSID_**OLU**
< 1	1		30		2	30	30	30
1 < 14	1	30	119	30	2	30	142	30
14 < 18	1	30	30	30	2	30	39	30
18 < 30	1	71	119	81	2	74	127	89
30 < 40	1	211	166	249	2	63	119	82
40 < 50	1	853	541	1023	2	161	225	192
50 < 60	1	1195	840	1404	2	368	371	418
60 < 70	1	1139	1022	1385	2	595	532	698
70 < 80	1	1015	823	1185	2	735	500	870
80 < 90	1	150	104	170	2	139	83	162
90 < 100	1	30	30	30	2	30	30	30
>= 100	1				2	0	0	0
subtotal min		4637	3737	5500		2139	2140	2515
subtotal max		4724	3824	5587		2255	2198	2631
total min		8374		9237		4279		4655
total max		8548		9411		4453		4829
total min		55,4%	40,5%	59,5%		50,0%	46,0%	54,0%
total max		55,3%	40,6%	59,4%		50,6%	45,5%	54,5%
total min								13892
total max								14240
total min				66,5%				33,5%
total max				66,1%				33,9%

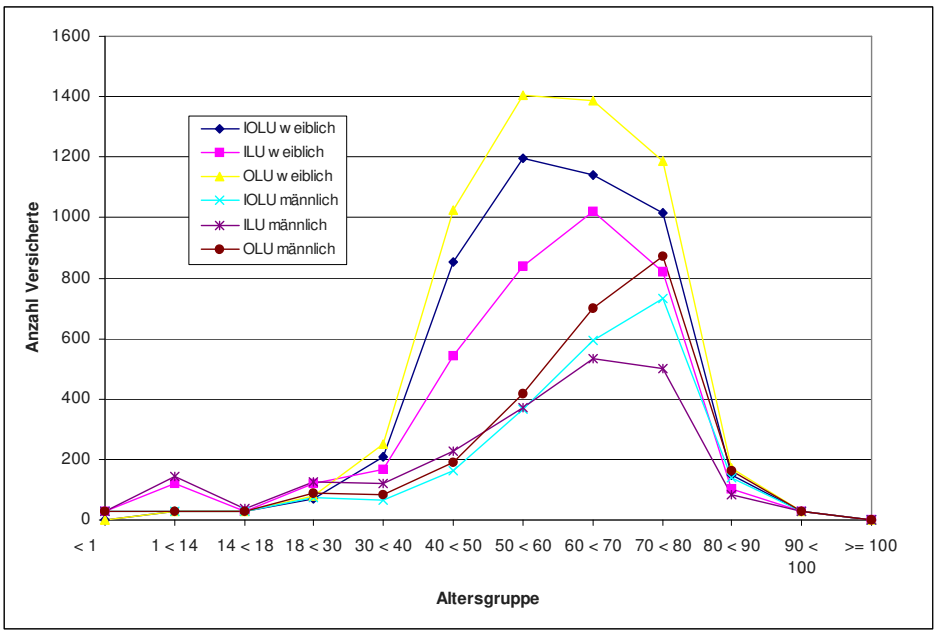


Abbildung 3.4.3.2.2.1: Verordnung von Lenogastrim im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht

3.4.3.2.3 Analyse der Diagnosen in der In-Label-Gruppe

In der ILU-Gruppe fanden sich 9.156 Nennungen von 13 Kodes gemäß Operationalisierung, also die Größe der ILU-Gruppe übersteigend (Tab. 3.4.3.2.3.1). Ursachen können nur Mehrfachkodierungen sein, also Komorbiditäten und oder infolge zwischen Ärzten und über die Quartale variierender Kodiergewohnheiten wechselnde Kodes, auch unterschiedliche Kodes zum selben Sachverhalt. Dennoch ist sicher, daß jedem Versicherten der ILU-Gruppe mindestens einmal einer dieser In-Label-Kodes zugeordnet wurde. Die Kodes galten vollständig Agranulozytosen und Neutropenien.

Tabelle 3.4.3.2.3.1: Verordnung von Lenogastrim im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU): Versicherte mit Nennung der Indikationen

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen	Anteil an ILU total
D700	Angeborene Agranulozytose und Neutropenie	56	0,6%	0,95%
D701	Arzneimittelinduzierte Agranulozytose und Neutropenie	101	1,1%	1,71%
D7010	Arzneimittelinduzierte Agranulozytose und Neutropenie: Kritische Phase unter 4 Tage	1723	18,8%	29,20%
D7011	Arzneimittelinduzierte Agranulozytose und Neutropenie: Kritische Phase 10 Tage bis unter 20 Tage	894	9,8%	15,15%
D7012	Arzneimittelinduzierte Agranulozytose und Neutropenie: Kritische Phase 20 Tage und mehr	274	3,0%	4,64%
D7013	Arzneimittelinduzierte Agranulozytose und Neutropenie: Kritische Phase 4 Tage bis unter 7 Tage	788	8,6%	13,35%
D7014	Arzneimittelinduzierte Agranulozytose und Neutropenie: Kritische Phase 7 Tage bis unter 10 Tage	537	5,9%	9,10%
D7018	Sonstige Verlaufsformen der arzneimittelinduzierten Agranulozytose und Neutropenie	567	6,2%	9,61%
D7019	Arzneimittelinduzierte Agranulozytose und Neutropenie, nicht näher bezeichnet	475	5,2%	8,05%
D703	Sonstige Agranulozytose	846	9,2%	14,34%
D705	Zyklische Neutropenie	30	0,3%	0,51%
D706	Sonstige Neutropenie	1403	15,3%	23,78%
D707	Neutropenie, nicht näher bezeichnet	1462	16,0%	24,78%
			9156	
			ILU total	5901

3.4.3.2.4 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen

Als Mindestalter wurden 2 Jahre angenommen. Diese Altersgrenze konnte aus methodischen Gründen nicht gewürdigt werden. Gemäß Tabellen 3.4.3.2.2.1 und 3.4.3.2.4.1 waren, soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung zulässt, 1,9% bis 2,5% der Patienten jünger als 14 Jahre entsprechend 264 bis 351 Patienten.

Tabelle 3.4.3.2.4.1: Verordnung von Lenogastrim im Alter von <18 Jahren (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	ILU+OLU
< 1 min	0,00790%	0,00719%	0,00719%	0,014%
1 < 14 min	0,00790%	1,87743%	0,00719%	1,885%
14 < 18 min	0,00790%	0,39563%	0,00719%	0,403%
< 1 max	0,23370%	0,21313%	0,21313%	0,426%
1 < 14 max	0,23370%	1,85422%	0,21313%	2,067%
14 < 18 max	0,23370%	0,39074%	0,21313%	0,604%
AGEGROUP	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	ILU+OLU
0 < 18 min	0,02369%	2,28025%	0,02158%	2,302%
0 < 18 max	0,70110%	2,45808%	0,63939%	3,097%

3.4.3.2.5 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen nach Geschlecht

Als Mindestalter wurden 2 Jahre angenommen. Diese Altersgrenze konnte aus methodischen Gründen nicht gewürdigt werden. Gemäß Tab. 3.4.3.2.2.1 und Tab. 3.4.3.2.5.1 wurde das Alter von 14 Jahren beim männlichen Geschlecht etwa doppelt so häufig unterschritten, soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung erlaubte.

Tabelle 3.4.3.2.5.1: Verordnung von Lenogastrim bei Kindern und Jugendlichen als Anteil aller Verordnungen gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU), differenziert nach Geschlecht (max/min gemäß Datenschutzregelung; 1=w, 2=m).

AGEGROUP	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**
< 1 min	1	0,000%	0,011%	0,000%	2	0,023%	0,021%	0,021%
1 < 14 min	1	0,012%	1,288%	0,011%	2	0,023%	3,050%	0,021%
14 < 18 min	1	0,012%	0,011%	0,011%	2	0,023%	0,838%	0,021%
< 1 max	1	0,000%	0,319%	0,000%	2	0,674%	0,621%	0,621%
1 < 14 max	1	0,351%	1,264%	0,319%	2	0,674%	2,941%	0,621%
14 < 18 max	1	0,351%	0,319%	0,319%	2	0,674%	0,808%	0,621%
AGEGROUP	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**
0 < 18 min	1	0,024%	1,310%	0,022%	2	0,070%	3,910%	0,064%
0 < 18 max	1	0,702%	1,902%	0,638%	2	2,021%	4,369%	1,864%

3.4.3.2.6 Analyse der Diagnosen in der Off-Label-Gruppe

In der OLU-Gruppe waren 791 Diagnosen mit 145.317 Nennungen zu sichten. Der Kode D6110 (Aplastische Anämie infolge zytostatischer Therapie) konnte mit 4% der OLU-Gruppe als In-Label-Use und der Kode D619 (Aplastische Anämie, nicht näher bezeichnet) mit 1,4% im Sinne unscharfer Kodierung als verdeckter in-label-use interpretiert werden. Bei 29,3% war Kode Z511 (Chemotherapie-Sitzung wegen bösartiger Neubildung) und bei 16,4% der Kode Z926 (Zytostatische Chemotherapie wegen bösartiger Neubildung in der Eigenanamnese) zu finden (Tab. 3.4.3.2.6.1).

Tabelle 3.4.3.2.6.1: Verordnung von Lenogastrim außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): die 20 am häufigsten genannten quantifizierten Diagnosen (383% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
C509	Bösartige Neubildung: Brustdrüse, nicht näher bezeichnet	3466	2,4%	43,1%
I1090	Essentielle Hypertonie, nicht näher bezeichnet: Ohne Angabe einer hypertensiven Krise	3383	2,3%	42,1%
I1000	Benigne essentielle Hypertonie: Ohne Angabe einer hypertensiven Krise	2556	1,8%	31,8%
Z511	Chemotherapie-Sitzung wegen bösartiger Neubildung	2355	1,6%	29,3%
Z512	Andere Chemotherapie	1840	1,3%	22,9%
C504	Bösartige Neubildung: Oberer äußerer Quadrant der Brustdrüse	1638	1,1%	20,4%
Z9581	Vorhandensein eines operativ implantierten vaskulären Katheterverweilsystems	1490	1,0%	18,5%
Z926	Zytostatische Chemotherapie wegen bösartiger Neubildung in der Eigenanamnese	1404	1,0%	17,5%
C508	Bösartige Neubildung: Brustdrüse, mehrere Teilbereiche überlappend	1355	0,9%	16,9%
E780	Reine Hypercholesterinämie	1235	0,8%	15,4%
F329	Depressive Episode, nicht näher bezeichnet	1219	0,8%	15,2%
E876	Hypokaliämie	1218	0,8%	15,2%
E1190	Nicht primär insulinabhängiger Diabetes mellitus [Typ-2-Diabetes]: Ohne Komplikationen: Nicht als entgleist bezeichnet	1188	0,8%	14,8%
R11	Übelkeit und Erbrechen	1068	0,7%	13,3%
C859	Non-Hodgkin-Lymphom, Typ nicht näher bezeichnet	945	0,7%	11,8%
C795	Sekundäre bösartige Neubildung des Knochens und des Knochenmarkes	943	0,6%	11,7%
E785	Hyperlipidämie, nicht näher bezeichnet	935	0,6%	11,6%
C787	Sekundäre bösartige Neubildung der Leber und der intrahepatischen Gallengänge	916	0,6%	11,4%
C773	Sekundäre und nicht näher bezeichnete bösartige Neubildung: Axilläre Lymphknoten und Lymphknoten der oberen Extremität	876	0,6%	10,9%
Z129	Spezielle Verfahren zur Untersuchung auf Neubildung, nicht näher bezeichnet	827	0,6%	10,3%

Beim Vergleich der Häufigkeiten (Anteil an der Gruppe) der Nennungen aller ICD-Kodes der OLU-Gruppe mit den Häufigkeiten derselben Kodes der ILU-Gruppe wurden 115 Kodes der OLU-Gruppe in der ILU-Gruppe nicht angetroffen. Die angetroffenen Kodes bedeuten, daß in der ILU-Gruppe diese Diagnosen als Komorbiditäten oder Diagnosewechsel im Beobachtungszeitraum vertreten waren, die in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use hätten motiviert haben können, sofern es sich nicht um scheinbaren Off-Label-Use infolge unvollständiger Kodierung handelte. 314 Kodes (einschließlich der in der ILU-Gruppe nicht angetroffenen) waren in der OLU-Gruppe

häufiger als in der ILU-Gruppe, 477 Kodes in der ILU-Gruppe (Abb. 3.4.3.6.1). Formallogisch kann nicht davon ausgegangen werden, nur die in der OLU-Gruppe häufigeren Diagnosen kämen als Motiv für einen Off-Label-Use in Frage, denn z.B. eine Komorbidität in der ILU-Gruppe kann sehr wohl in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use initiiert haben. Ist ein Kode aber in der OLU-Gruppe häufiger vertreten, so darf dies als einen beabsichtigten Off-Label-Use stützend interpretiert werden. Zahlreiche bösartige primäre und sekundäre Neubildungen wurden in der OLU-Gruppe häufiger als in der ILU-Gruppe genannt (Tab. 3.4.3.2.6.2).

Tabelle 3.4.3.2.6.2: Verordnung von Lenogastrim außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Vergleich mit den Häufigkeiten in der ILU-Gruppe (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe): Die 10 Diagnosen mit den größten Differenzen (121% der ILU-Gruppe, 151% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	Differenz Anteil in OLU-Gruppe minus ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an ILU total	ErsterWert von Anteil an OLU-Gruppe	ErsterWert von ICD_TITEL_2010/2011
C509	9,83%	33,30%	43,13%	Bösartige Neubildung: Brustdrüse, nicht näher bezeichnet
C504	4,35%	16,03%	20,38%	Bösartige Neubildung: Oberer äußerer Quadrant der Brustdrüse
C508	2,20%	14,66%	16,86%	Bösartige Neubildung: Brustdrüse, mehrere Teilbereiche überlappend
C349	2,15%	7,81%	9,97%	Bösartige Neubildung: Bronchus oder Lunge, nicht näher bezeichnet
I1090	2,13%	39,96%	42,09%	Essentielle Hypertonie, nicht näher bezeichnet: Ohne Angabe einer hypertensiven Krise
C189	1,89%	2,42%	4,32%	Bösartige Neubildung: Kolon, nicht näher bezeichnet
C250	1,80%	0,00%	1,80%	Bösartige Neubildung: Pankreaskopf
C259	1,79%	0,00%	1,79%	Bösartige Neubildung: Pankreas, nicht näher bezeichnet
C501	1,74%	6,32%	8,06%	Bösartige Neubildung: Zentraler Drüsenkörper der Brustdrüse
C187	1,72%	0,63%	2,35%	Bösartige Neubildung: Colon sigmoideum

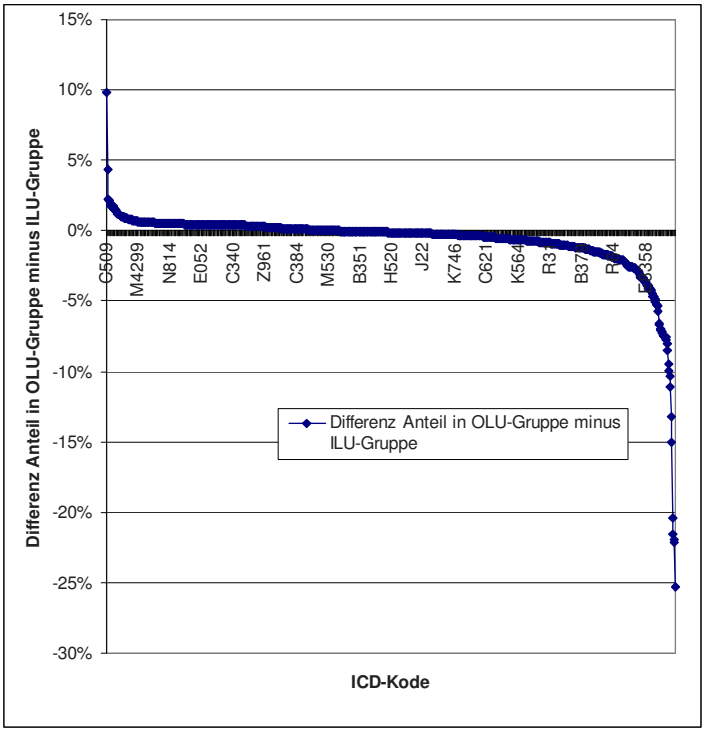


Abbildung 3.4.3.2.6.1: Verordnung von Lenogastrim außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) der Diagnosen

3.4.3.3 Bewertung:

Der Off-Label-Use von Lenogastrim belief sich nach Rekonstruktion für aplastische Anämien auf etwa 55%. Dieser Off-Label-Use könnte unvollständigem Kodieren zuzuschreiben sein, indem mutmaßlich nur das zugrunde liegende Malignom, nicht aber die Indikation für Lenogastrim kodiert wurde. Oder Lenogastrim wurde, wie in der Literatur diskutiert, prophylaktisch eingesetzt, was echten Off-Label-Use darstellen würde. Im Ergebnis ließ sich der Off-Label-Use nicht aufklären.

Das weibliche Geschlecht hatte einen Anteil von etwa 66% (Datenschutzregelung), was sich infolge der Vielfalt der Grundkrankheiten nicht mit vertretbarem Aufwand aufklären ließ.

Das Mindestalter von 2 Jahren konnte aus methodischen Gründen nicht gewürdigt werden. 1,9% bis 2,5% der Patienten waren jünger als 14 Jahre entsprechend 264 bis 351 Patienten, soweit die Datenschutzregelung eine Aussage erlaubte.

3.4.3.3.1 OLU-Relevanz aus Perspektive seltener Krankheiten

Indem der Off-Label-Use nicht aufgeklärt werden konnte, konnten auch keine seltenen Krankheiten identifiziert werden, die den Off-Label-Use motiviert haben könnten.

3.4.3.3.2 OLU-Relevanz aus quantitativer Perspektive

Der Off-Label-Use von Lenogastrim belief sich formal auf 55%, möglicherweise auf unvollständiges Kodieren zurückzuführen. Oder Lenogastrim wurde, wie in der Literatur diskutiert, prophylaktisch eingesetzt, was echten Off-Label-Use darstellen würde.

3.4.4 Interferon beta-1a (L03AB07)

3.4.4.1 Anwendungsgebiete (1997/2007/2015):

Interferon beta-1a ist indiziert für die Behandlung von:

- Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose (MS). In klinischen Studien war diese durch mindestens zwei akut auftretende Exazerbationen (Schübe) während der letzten drei Jahre gekennzeichnet ohne Hinweise auf ein kontinuierliches Fortschreiten der Erkrankung zwischen den Schüben; AVONEX verlangsamt das Fortschreiten der Behinderung und verringert die Häufigkeit von Schüben.
- Patienten nach einem einmaligen demyelinisierenden Ereignis mit aktivem, entzündlichen Prozess, wenn dieses demyelinisierende Ereignis eine intravenöse Kortikosteroidtherapie rechtfertigt, alternative Diagnosen ausgeschlossen wurden und ein hohes Risiko für die Entwicklung einer klinisch gesicherten Multiplen Sklerose besteht.
- Interferon beta-1a ist bei Patienten, die eine progrediente Form der MS entwickeln, abzusetzen.

Die verschiedenen Fertigarzneimittel unterscheiden sich in der Formulierung der Anwendungsgebiete.

Die optimale Behandlungsdauer ist nicht festgeschrieben.

Das Mindestalter konnte nicht definiert werden („Die Sicherheit und Wirksamkeit von Interferon beta-1a bei Kindern unter 12 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.“ Aber bei einem anderen Fertigarzneimittel: „Die Sicherheit und Wirksamkeit von Interferon beta-1a bei Kindern im Alter von weniger als 2 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Interferon beta-1a sollte in dieser Altersgruppe nicht angewendet werden.“).

Operationalisierung der Anwendungsgebiete:

- G35.0 Erstmanifestation einer multiplen Sklerose
- G35.1- Multiple Sklerose mit vorherrschend schubförmigem Verlauf

Kritik der Operationalisierung

Die Operationalisierung wurde als sehr gut bewertet.

3.4.4.2. Ergebnisse:

3.4.4.2.1 Übersicht: Verordnungen nach Altersgruppen

Mit Interferon beta 1a wurden n=36.987 (OLU+ILU) bzw. n=33.983 (ILU+IOLU) Patienten behandelt (Tab. 3.4.4.2.1.1). Bei 99,89% der Patienten standen der Auswertung ambulant und ggf. anläßlich eines stationären Aufenthaltes im Beobachtungszeitraum kodierte Diagnosen, bei dem Rest ausschließlich anläßlich eines stationären Aufenthaltes kodierte Diagnosen zur Verfügung. Patienten mit IOLU machten 39% der OLU-Patienten aus. In erster Betrachtung gemäß Operationalisierung betrug ILU 87%, OLU 13% und IOLU 6%.

Tabelle 3.4.4.2.1.1: Verordnung von Interferon beta 1a im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU)

	CNT_D_PSID **_IOLU**	CNT_D_PSID **_ILU**	CNT_D_PSID **_OLU**	Anteil IOLU an OLU	Anteil ambulant
	1881	32102	4885	38,51%	
total	33983		36987		
total	5,5%	86,8%	13,2%		
ambulant	2750	30804	6175	44,53%	
	33554		36979		
	8,2%	83,3%	16,7%		99,98%

Die Altersverteilungen der drei Gruppen (ILU, OLU, IOLU) waren vergleichbar mit Gipfeln in der 5. Dekade (Tab. 3.4.4.2.1.2, Abb. 3.4.4.2.2.1), soweit die Datenschutzregelung eine Einschätzung erlaubte.

Tabelle 3.4.4.2.1.2: Verordnung von Interferon beta 1a im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	CNT_D_PSID **_IOLU**	CNT_D_PSID **_ILU**	CNT_D_PSID **_OLU**
< 1			
1 < 14	30	31	30
14 < 18	30	212	30
18 < 30	251	5450	526
30 < 40	438	8164	1060
40 < 50	684	11334	1809
50 < 60	345	5469	1062
60 < 70	116	1262	328
70 < 80	30	175	70
80 < 90	30	30	30
90 < 100	30		30
>= 100			
subtotal min	1839	32098	4859
subtotal max	1984	32127	4975
total min	33937		36957
total max	34111		37102
total min	5,4%	86,9%	13,1%
total max	5,8%	86,6%	13,4%

3.4.4.2.2 Übersicht: Verordnungen nach Geschlecht und Altersgruppen

Bei einem Anteil von etwa 73% (Datenschutzregelung) des weiblichen Geschlechtes („1“) war die Quote des OLU bezüglich des Anwendungsgebietes beim männlichen Geschlecht um relativ 16% bis 19% (Datenschutzregelung) höher (Tab. 3.4.4.2.2.1, Abb. 3.4.4.2.2.1), soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung erlaubte.

Tabelle 3.4.4.2.2.1: Verordnung von Interferon beta 1a im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht (1=w, 2=m)

AGEGROUP	SEX	CNT_D_PSID_**IOLU**	CNT_D_PSID_**ILU**	CNT_D_PSID_**OLU**	SEX	CNT_D_PSID_**IOLU**	CNT_D_PSID_**ILU**	CNT_D_PSID_**OLU**
< 1	1				2	0	0	0
1 < 14	1	30	30	30	2	30	30	30
14 < 18	1	30	159	30	2	30	53	30
18 < 30	1	184	4037	370	2	67	1413	156
30 < 40	1	309	5805	711	2	129	2359	349
40 < 50	1	483	8388	1279	2	201	2946	530
50 < 60	1	244	4133	762	2	101	1336	300
60 < 70	1	79	981	231	2	37	281	97
70 < 80	1	30	138	48	2	30	37	30
80 < 90	1	30	30	30	2	30	30	30
90 < 100	1	30		30	2	0	0	0
>= 100	1				2	0	0	0
subtotal min		1304	23643	3405		539	8427	1436
subtotal max		1449	23701	3521		655	8485	1552
total min		24947		27048		8966		9863
total max		25150		27222		9140		10037
total min		5,2%	87,4%	12,6%		6,0%	85,4%	14,6%
total max		5,8%	87,1%	12,9%		7,2%	84,5%	15,5%
total min								36911
total max								37259
total min				73,3%				26,7%
total max				73,1%				26,9%

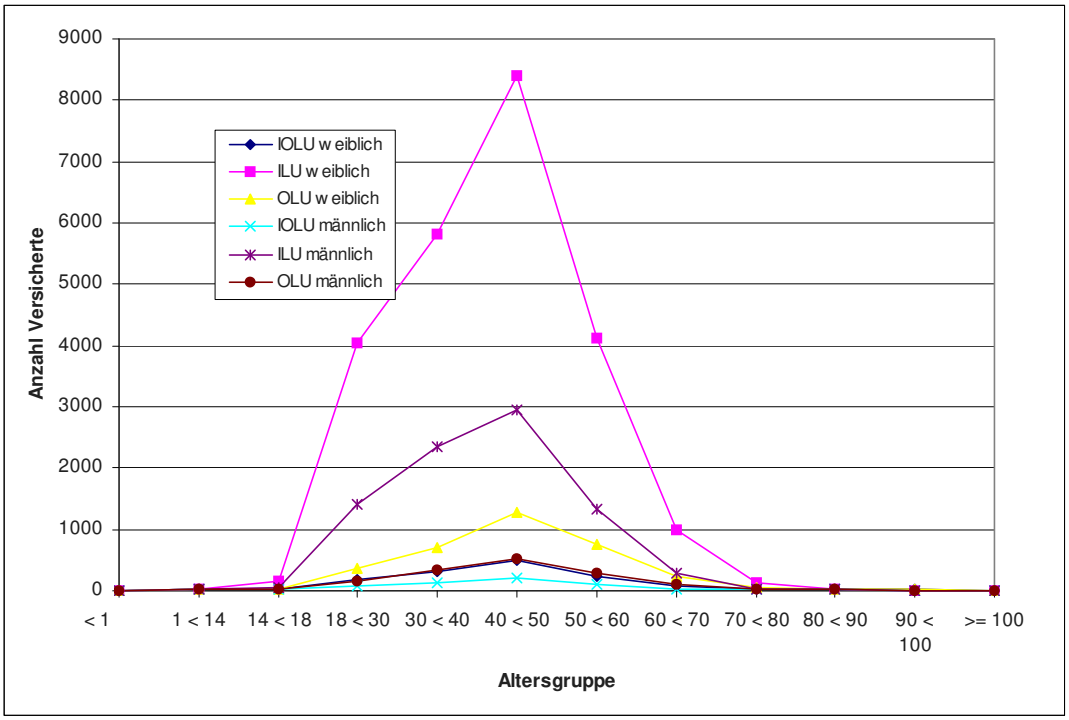


Abbildung 3.4.4.2.2.1: Verordnung von Interferon beta 1a im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht

3.4.4.2.3 Analyse der Diagnosen in der In-Label-Gruppe

In der ILU-Gruppe fanden sich 54.612 Nennungen von 4 Kodes gemäß Operationalisierung, also die Größe der ILU-Gruppe übersteigend (Tab. 3.4.4.2.3.1). Ursachen können nur Mehrfachkodierungen sein, also Komorbiditäten und oder infolge zwischen Ärzten und über die Quartale variierender Kodiergewohnheiten wechselnde Kodes, auch unterschiedliche Kodes zum selben Sachverhalt. Dennoch ist sicher, daß jedem Versicherten der ILU-Gruppe mindestens einmal einer dieser In-Label-Kodes zugeordnet wurde.

Tabelle 3.4.4.2.3.1: Verordnung von Interferon beta 1a im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU): Versicherte mit Nennung der Indikationen

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen	Anteil an ILU total
G350	Erstmanifestation einer multiplen Sklerose	12122	22,2%	37,76%
G351	Multiple Sklerose mit vorherrschend schubförmigem Verlauf	6737	12,3%	20,99%
G3510	Multiple Sklerose mit vorherrschend schubförmigem Verlauf: Ohne Angabe einer akuten Exazerbation oder Progression	23085	42,3%	71,91%
G3511	Multiple Sklerose mit vorherrschend schubförmigem Verlauf: Mit Angabe einer akuten Exazerbation oder Progression	12668	23,2%	39,46%
			54612	
			ILU total	32102

3.4.4.2.4 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen

Ein Mindestalter konnte nicht definiert werden. Gemäß Tabellen 3.4.4.2.2.1 und 3.4.4.2.4.1 waren, soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung zulässt, etwa 0,9%o bis 1,6%o der Patienten jünger als 14 Jahre entsprechend 32 bis 61 Patienten.

Tabelle 3.4.4.2.4.1: Verordnung von Interferon beta 1a im Alter von <18 Jahren (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	ILU+OLU
< 1 min	0,00000%	0,00000%	0,00000%	0,000%
1 < 14 min	0,00295%	0,08388%	0,00271%	0,087%
14 < 18 min	0,00295%	0,57364%	0,00271%	0,576%
< 1 max	0,00000%	0,00000%	0,00000%	0,000%
1 < 14 max	0,08795%	0,08355%	0,08086%	0,164%
14 < 18 max	0,08795%	0,57140%	0,08086%	0,652%

3.4.4.2.5 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen nach Geschlecht

Ein Mindestalter konnte nicht definiert werden. Gemäß Tab. 3.4.4.2.2.1 und Tab. 3.4.4.2.5.1 wurde das Alter von 14 Jahren bei beiden Geschlechtern in vergleichbarem Maße unterschritten, soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung erlaubte.

Tabelle 3.4.4.2.5.1: Verordnung von Interferon beta 1a bei Kindern und Jugendlichen als Anteil aller Verordnungen gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU), differenziert nach Geschlecht (max/min gemäß Datenschutzregelung; 1=w, 2=m).

AGEGROUP	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**
< 1 min	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%
1 < 14 min	1	0,004%	0,004%	0,004%	2	0,011%	0,010%	0,010%
14 < 18 min	1	0,004%	0,588%	0,004%	2	0,011%	0,537%	0,010%
< 1 max	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%
1 < 14 max	1	0,119%	0,110%	0,110%	2	0,328%	0,299%	0,299%
14 < 18 max	1	0,119%	0,584%	0,110%	2	0,328%	0,528%	0,299%

3.4.4.2.6 Analyse der Diagnosen in der Off-Label-Gruppe

In der OLU-Gruppe waren 473 Diagnosen mit 63.599 Nennungen zu sichten. An Rang 1 fand sich der unspezifische Kode G359 (Multiple Sklerose, nicht näher bezeichnet) mit 96% der OLU-Gruppe. Damit dürfte der Off-Label-Use also jedenfalls bei mindestens 96% durch eine Multiple Sklerose erklärt sein. Bei 8,2% war eine Multiple Sklerose mit sekundär-chronischem Verlauf mit Angabe einer akuten Exazerbation oder Progression kodiert (Tab. 3.4.4.2.6.1); trotz der Exazerbation handelte es sich um Off-Label-Use gemäß Formulierung des Anwendungsgebietes. Akzeptiert man unscharfes Kodieren, so waren bei bis zu 14,2% Optikusneuritiden bzw. deren Folgen kodiert. Es muß unentschieden bleiben, inwieweit es sich hierbei um Nebendiagnosen der Multiplen Sklerose oder um davon unabhängige Erkrankungen handelte.

Tabelle 3.4.4.2.6.1: Verordnung von Interferon beta 1a außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): ausgewählte Diagnosen aus ICD-Kapitel G und H (178% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
G040	Akute disseminierte Enzephalitis	228	2,6%	4,7%
G048	Sonstige Enzephalitis, Myelitis und Enzephalomyelitis	51	0,6%	1,0%
G049	Enzephalitis, Myelitis und Enzephalomyelitis, nicht näher bezeichnet	597	6,9%	12,2%
G2581	Syndrom der unruhigen Beine [Restless-Legs-Syndrom]	74	0,9%	1,5%
G352	Multiple Sklerose mit primär-chronischem Verlauf	146	1,7%	3,0%
G3520	Multiple Sklerose mit primär-chronischem Verlauf: Ohne Angabe einer akuten Exazerbation oder Progression	605	7,0%	12,4%

G3521	Multiple Sklerose mit primär-chronischem Verlauf: Mit Angabe einer akuten Exazerbation oder Progression	108	1,2%	2,2%
G353	Multiple Sklerose mit sekundär-chronischem Verlauf	130	1,5%	2,7%
G3530	Multiple Sklerose mit sekundär-chronischem Verlauf: Ohne Angabe einer akuten Exazerbation oder Progression	632	7,3%	12,9%
G3531	Multiple Sklerose mit sekundär-chronischem Verlauf: Mit Angabe einer akuten Exazerbation oder Progression	401	4,6%	8,2%
G359	Multiple Sklerose, nicht näher bezeichnet	4690	54,0%	96,0%
G379	Demyelinisierende Krankheit des Zentralnervensystems, nicht näher bezeichnet	68	0,8%	1,4%
G933	Chronisches Müdigkeitssyndrom	263	3,0%	5,4%
H46	Neuritis nervi optici	406	4,7%	8,3%
H472	Optikusatrophie	249	2,9%	5,1%
H481	Retrobulbäre Neuritis bei anderenorts klassifizierten Krankheiten	41	0,5%	0,8%
			8689	4885

Beim Vergleich der Häufigkeiten (Anteil an der Gruppe) der Nennungen aller ICD-Kodes der OLU-Gruppe mit den Häufigkeiten derselben Kodes der ILU-Gruppe wurden alle Kodes der OLU-Gruppe in der ILU-Gruppe angetroffen. Die angetroffenen Kodes bedeuten, daß in der ILU-Gruppe diese Diagnosen als Komorbiditäten oder Diagnosewechsel im Beobachtungszeitraum vertreten waren, die in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use hätten motiviert haben können, sofern es sich nicht um scheinbaren Off-Label-Use infolge unvollständiger Kodierung handelte. 53 Kodes (einschließlich der in der ILU-Gruppe nicht angetroffenen) waren in der OLU-Gruppe häufiger als in der ILU-Gruppe, 420 Kodes in der ILU-Gruppe (Abb. 3.4.4.6.1). Formallogisch kann nicht davon ausgegangen werden, nur die in der OLU-Gruppe häufigeren Diagnosen kämen als Motiv für einen Off-Label-Use in Frage, denn z.B. eine Komorbidität in der ILU-Gruppe kann sehr wohl in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use initiiert haben. Ist ein Kode aber in der OLU-Gruppe häufiger vertreten, so darf dies als einen beabsichtigten Off-Label-Use stützend interpretiert werden. Bei den Kodes mit den größten – wenn auch kleinen – Differenzen gehörten solche zur Multiplen Sklerose (Tab. 3.4.4.2.6.2). Auffällig war, daß in der ILU-Gruppe bei 13% und in der OLU-Gruppe bei 12,4% mindestens einmal in der Beobachtungsperiode eine Multiple Sklerose mit primär-chronischem Verlauf kodiert worden war, was einerseits mit dem zugelassenen Anwendungsgebiet unvereinbar wäre und andererseits die Frage der Verlässlichkeit der Anwendung dieses Kodes aufwirft.

Tabelle 3.4.4.2.6.2: Verordnung von Interferon beta 1a außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Vergleich mit den Häufigkeiten in der ILU-Gruppe (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe): Ausgewählte Diagnosen mit den größten Differenzen aus ICD-Kapitel G und H (201% der ILU-Gruppe, 191% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	Differenz Anteil in OLU-Gruppe minus ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an ILU total	ErsterWert von Anteil an OLU-Gruppe	ErsterWert von ICD_TITEL_2010/2011

G3530	4,32%	8,61%	12,94%	Multiple Sklerose mit sekundär-chronischem Verlauf: Ohne Angabe einer akuten Exazerbation oder Progression
G359	4,28%	91,72%	96,01%	Multiple Sklerose, nicht näher bezeichnet
G3531	2,60%	5,60%	8,21%	Multiple Sklerose mit sekundär-chronischem Verlauf: Mit Angabe einer akuten Exazerbation oder Progression
G353	1,23%	1,43%	2,66%	Multiple Sklerose mit sekundär-chronischem Verlauf
G8249	0,27%	1,86%	2,13%	Spastische Tetraparese und Tetraplegie: Nicht näher bezeichnet
G8243	0,01%	2,50%	2,52%	Spastische Tetraparese und Tetraplegie: Chronische inkomplette Querschnittlähmung
G352	-0,12%	3,11%	2,99%	Multiple Sklerose mit primär-chronischem Verlauf
H470	-0,18%	0,88%	0,70%	Affektionen des N. opticus, anderenorts nicht klassifiziert
G839	-0,40%	1,03%	0,63%	Lähmungssyndrom, nicht näher bezeichnet
G8269	-0,40%	2,16%	1,76%	Funktionale Höhe der Schädigung des Rückenmarkes: Nicht näher bezeichnet
G040	-0,41%	5,07%	4,67%	Akute disseminierte Enzephalitis
G8213	-0,48%	2,36%	1,88%	Spastische Paraparese und Paraplegie: Chronische inkomplette Querschnittlähmung
G8229	-0,50%	1,21%	0,72%	Paraparese und Paraplegie, nicht näher bezeichnet: Nicht näher bezeichnet
G379	-0,53%	1,92%	1,39%	Demyelinisierende Krankheit des Zentralnervensystems, nicht näher bezeichnet
G048	-0,64%	1,68%	1,04%	Sonstige Enzephalitis, Myelitis und Enzephalomyelitis
G3521	-0,66%	2,87%	2,21%	Multiple Sklerose mit primär-chronischem Verlauf: Mit Angabe einer akuten Exazerbation oder Progression
G3520	-0,66%	13,05%	12,38%	Multiple Sklerose mit primär-chronischem Verlauf: Ohne Angabe einer akuten Exazerbation oder Progression
G049	-0,76%	12,98%	12,22%	Enzephalitis, Myelitis und Enzephalomyelitis, nicht näher bezeichnet
G8219	-0,80%	1,58%	0,78%	Spastische Paraparese und Paraplegie: Nicht näher bezeichnet
H472	-0,91%	6,01%	5,10%	Optikusatrophie
G2581	-1,25%	2,76%	1,51%	Syndrom der unruhigen Beine [Restless-Legs-Syndrom]
G819	-1,32%	2,41%	1,08%	Hemiparese und Hemiplegie, nicht näher bezeichnet
H481	-1,55%	2,39%	0,84%	Retrobulbäre Neuritis bei anderenorts klassifizierten Krankheiten
G811	-1,72%	2,47%	0,76%	Spastische Hemiparese und Hemiplegie
G933	-4,08%	9,46%	5,38%	Chronisches Müdigkeitssyndrom
H46	-5,41%	13,73%	8,31%	Neuritis nervi optici

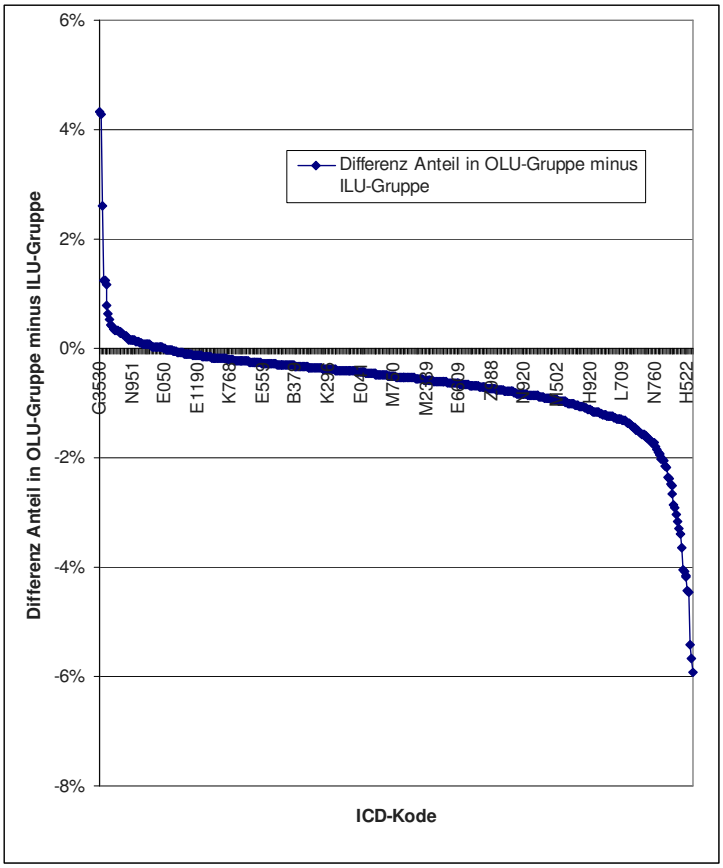


Abbildung 3.4.4.2.6.1: Verordnung von Interferon beta 1a außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) der Diagnosen

3.4.4.3 Bewertung:

Der Off-Label-Use von Interferon beta 1a belief sich auf 13%. Dieser Off-Label-Use dürfte im wesentlichen der Multiplen Sklerose gegolten haben, hier aber Verlaufsformen, denen die Zulassung nicht gilt, insbesondere der Multiple Sklerose mit primär-chronischem Verlauf. Dabei war auffällig, daß die Multiple Sklerose mit primär-chronischem Verlauf in ähnlichem Umfang auch in der Gruppe mit in-label-use im Beobachtungszeitraum mindestens einmal kodiert worden war. Das kann die Frage nach der Verlässlichkeit der Anwendung dieses Kodes aufwerfen.

Das weibliche Geschlecht hatte einen Anteil von etwa 73% (Datenschutzregelung), was mit der Geschlechtswendigkeit der Multiplen Sklerose vereinbar wäre.

Ein Mindestalter konnte nicht definiert werden. 0,9%o bis 1,6%o der Patienten waren jünger als 14 Jahre entsprechend 32 bis 61 Patienten, soweit die Datenschutzregelung eine Aussage erlaubte.

3.4.4.3.1 OLU-Relevanz aus Perspektive seltener Krankheiten

Seltene Krankheiten, die den Off-Label-Use motiviert haben könnten, wurden nicht identifiziert.

3.4.4.3.2 OLU-Relevanz aus quantitativer Perspektive

Der Off-Label-Use von Interferon beta 1a belief sich auf 13%.

3.4.5 Interferon beta-1b (L03AB08)

3.4.5.1 Anwendungsgebiete (1997/2007/2015):

Interferon beta-1b ist indiziert zur Behandlung von

- Patienten mit erstmaligem demyelisierendem Ereignis mit aktivem entzündlichem Prozess, wenn dieses Ereignis schwer genug ist, um eine intravenöse Kortikosteroidtherapie zu rechtfertigen, wenn mögliche Differentialdiagnosen ausgeschlossen wurden und wenn bei diesen Patienten der Beurteilung zufolge ein hohes Risiko für das Auftreten einer klinisch gesicherten Multiplen Sklerose besteht.
- Patienten mit schubweise verlaufender Multipler Sklerose, die in den letzten zwei Jahren zwei oder mehr Schübe durchgemacht haben.
- Patienten mit sekundär progredient verlaufender Multipler Sklerose, die sich in einem akuten Krankheitsstadium befinden, d.h. klinische Schübe erfahren.

Die optimale Behandlungsdauer ist nicht festgeschrieben.

Als Mindestalter wurden 12 Jahre angenommen („bei Kindern unter 12 Jahren liegen keine Daten vor, daher sollte Interferon beta-1b bei dieser Patientenpopulation nicht angewendet werden.“).

Operationalisierung der Anwendungsgebiete:

- G35.0 Erstmanifestation einer multiplen Sklerose
- G35.1- Multiple Sklerose mit vorherrschend schubförmigem Verlauf
- G35.31 Multiple Sklerose mit sekundär-chronischem Verlauf, Mit Angabe einer akuten Exazerbation oder Progression

Kritik der Operationalisierung

Die Operationalisierung wurde als sehr gut bewertet.

3.4.5.2. Ergebnisse:

3.4.5.2.1 Übersicht: Verordnungen nach Altersgruppen

Mit Interferon beta-1b wurden n=18.216 (OLU+ILU) bzw. n=16.964 (ILU+IOLU) Patienten behandelt (Tab. 3.4.5.2.1.1). Bei 99,98% der Patienten standen der Auswertung ambulant und ggf. anläßlich eines stationären Aufenthaltes im Beobachtungszeitraum kodierte Diagnosen, bei dem Rest ausschließlich anläßlich eines stationären Aufenthaltes kodierte Diagnosen zur Verfügung. Patienten mit IOLU machten 52% der OLU-Patienten aus. In erster Betrachtung gemäß Operationalisierung betrug ILU 86%, OLU 14% und IOLU 8%.

Tabelle 3.4.5.2.1.1: Verordnung von Interferon beta-1b im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU)

	CNT_D_PSID **_IOLU**	CNT_D_PSID **_ILU**	CNT_D_PSID **_OLU**	Anteil IOLU an OLU	Anteil ambulant
	1332	15632	2584	51,55%	
total	16964		18216		

total	7,9%	85,8%	14,2%		
ambulant	1891	14779	3433	55,08%	
	16670		18212		
	11,3%	81,1%	18,9%		99,98%

Die Altersverteilungen der drei Gruppen (ILU, OLU, IOLU) waren vergleichbar mit Gipfeln in der 5. Dekade (Tab. 3.4.5.2.1.2, Abb. 3.4.5.2.2.1), soweit die Datenschutzregelung eine Einschätzung erlaubte.

Tabelle 3.4.5.2.1.2: Verordnung von Interferon beta-1b im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	CNT_D_PSID **_IOLU**	CNT_D_PSID **_ILU**	CNT_D_PSID **_OLU**
< 1			
1 < 14	30	30	30
14 < 18	30	66	30
18 < 30	124	2157	224
30 < 40	266	3627	456
40 < 50	455	5377	900
50 < 60	347	3221	674
60 < 70	118	962	277
70 < 80	30	197	45
80 < 90	30	30	30
90 < 100			
>= 100			
subtotal min	1314	15609	2579
subtotal max	1430	15667	2666
total min	16923		18188
total max	17097		18333
total min	7,8%	85,8%	14,2%
total max	8,4%	85,5%	14,5%

3.4.5.2.2 Übersicht: Verordnungen nach Geschlecht und Altersgruppen

Bei einem Anteil von etwa 70% (Datenschutzregelung) des weiblichen Geschlechtes („1“) war die Quote des OLU bezüglich des Anwendungsgebietes beim männlichen Geschlecht um relativ 13% bis 15% (Datenschutzregelung) höher (Tab. 3.4.5.2.2.1, Abb. 3.4.5.2.2.1), soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung erlaubte.

Tabelle 3.4.5.2.2.1: Verordnung von Interferon beta-1b im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht (1=w, 2=m)

AGEGROUP	SEX	CNT_D_PSID_**IOLU**	CNT_D_PSID_**ILU**	CNT_D_PSID_**OLU**	SEX	CNT_D_PSID_**IOLU**	CNT_D_PSID_**ILU**	CNT_D_PSID_**OLU**
< 1	1				2	0	0	0
1 < 14	1	30	30	30	2	30	30	30
14 < 18	1	30	49	30	2	0	30	0
18 < 30	1	79	1536	149	2	45	621	75
30 < 40	1	160	2496	283	2	106	1131	173
40 < 50	1	307	3806	610	2	148	1571	290
50 < 60	1	267	2326	485	2	80	895	189
60 < 70	1	75	698	190	2	43	264	87
70 < 80	1	30	138	30	2	30	59	30
80 < 90	1	30	30	30	2	0	30	30
90 < 100	1				2	0	0	0
>= 100	1				2	0	0	0
subtotal min		892	11051	1721		424	4544	817
subtotal max		1008	11109	1837		482	4631	904
total min		11943		12772		4968		5361
total max		12117		12946		5113		5535
total min		7,5%	86,5%	13,5%		8,5%	84,8%	15,2%
total max		8,3%	85,8%	14,2%		9,4%	83,7%	16,3%
total min								18133
total max								18481
total min				70,4%				29,6%
total max				70,1%				29,9%

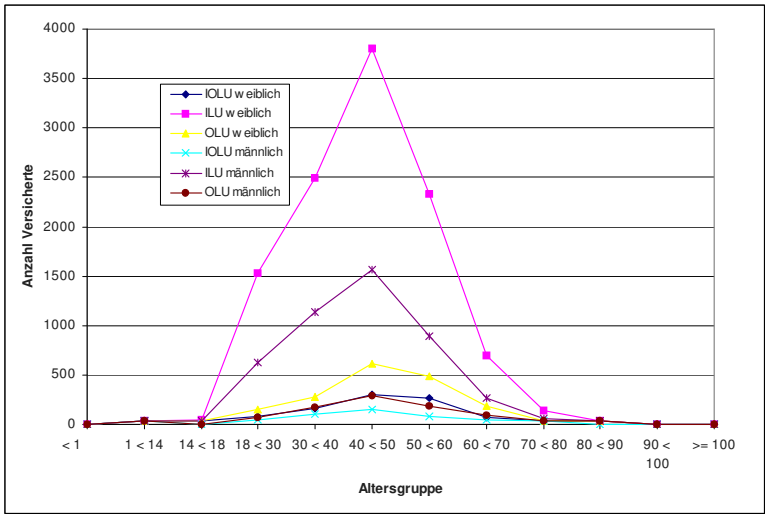


Abbildung 3.4.5.2.2.1: Verordnung von Interferon beta-1b im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht

3.4.5.2.3 Analyse der Diagnosen in der In-Label-Gruppe

In der ILU-Gruppe fanden sich 26.732 Nennungen von 5 Kodes gemäß Operationalisierung, also die Größe der ILU-Gruppe übersteigend (Tab. 3.4.5.2.3.1). Ursachen können nur Mehrfachkodierungen sein, also Komorbiditäten und oder infolge zwischen Ärzten und über die Quartale variierender Kodiergewohnheiten wechselnde Kodes, auch unterschiedliche Kodes zum selben Sachverhalt. Dennoch ist sicher, daß jedem Versicherten der ILU-Gruppe mindestens einmal einer dieser In-Label-Kodes zugeordnet wurde.

Tabelle 3.4.5.2.3.1: Verordnung von Interferon beta-1b im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU): Versicherte mit Nennung der Indikationen

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen	Anteil an ILU total
G350	Erstmanifestation einer multiplen Sklerose	5803	21,7%	37,12%
G351	Multiple Sklerose mit vorherrschend schubförmigem Verlauf	3122	11,7%	19,97%
G3510	Multiple Sklerose mit vorherrschend schubförmigem Verlauf: Ohne Angabe einer akuten Exazerbation oder Progression	10580	39,6%	67,68%
G3511	Multiple Sklerose mit vorherrschend schubförmigem Verlauf: Mit Angabe einer akuten Exazerbation oder Progression	5623	21,0%	35,97%
G3531	Multiple Sklerose mit sekundär-chronischem Verlauf: Mit Angabe einer akuten Exazerbation oder Progression	1604	6,0%	10,26%
			26732	
			ILU total	15632

3.4.5.2.4 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen

Als Mindestalter wurden 12 Jahre angenommen. Diese Altersgrenze konnte aus methodischen Gründen nicht gewürdigt werden. Gemäß Tabellen 3.4.5.2.2.1 und 3.4.5.2.4.1 waren, soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung zulässt, etwa 0,1%o bis 3%o der Patienten jünger als 14 Jahre entsprechend 2 bis 60 Patienten.

Tabelle 3.4.5.2.4.1: Verordnung von Interferon beta-1b im Alter von <18 Jahren (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	ILU+OLU
< 1 min	0,00000%	0,00000%	0,00000%	0,000%
1 < 14 min	0,00591%	0,00550%	0,00550%	0,011%
14 < 18 min	0,00591%	0,36288%	0,00550%	0,368%
< 1 max	0,00000%	0,00000%	0,00000%	0,000%
1 < 14 max	0,17547%	0,16364%	0,16364%	0,327%
14 < 18 max	0,17547%	0,36001%	0,16364%	0,524%

3.4.5.2.5 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen nach Geschlecht

Als Mindestalter wurden 12 Jahre angenommen. Diese Altersgrenze konnte aus methodischen Gründen nicht gewürdigt werden. Gemäß Tab. 3.4.5.2.2.1 und Tab. 3.4.5.2.5.1 wurde das Alter von

14 Jahren bei beiden Geschlechtern in vergleichbarem Maße unterschritten, soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung erlaubte.

Tabelle 3.4.5.2.5.1: Verordnung von Interferon beta-1b bei Kindern und Jugendlichen als Anteil aller Verordnungen gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU), differenziert nach Geschlecht (max/min gemäß Datenschutzregelung; 1=w, 2=m).

AGEGROUP	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**
< 1 min	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%
1 < 14 min	1	0,008%	0,008%	0,008%	2	0,020%	0,019%	0,019%
14 < 18 min	1	0,008%	0,384%	0,008%	2	0,000%	0,019%	0,000%
< 1 max	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%
1 < 14 max	1	0,248%	0,232%	0,232%	2	0,587%	0,542%	0,542%
14 < 18 max	1	0,248%	0,378%	0,232%	2	0,000%	0,542%	0,000%

3.4.5.2.6 Analyse der Diagnosen in der Off-Label-Gruppe

In der OLU-Gruppe waren 232 Diagnosen mit 25.547 Nennungen zu sichten. An Rang 1 fand sich der unspezifische Kode G359 (Multiple Sklerose, nicht näher bezeichnet) mit 96% der OLU-Gruppe. Damit dürfte der Off-Label-Use also jedenfalls bei mindestens 96% durch eine Multiple Sklerose erklärt sein. Bei 18,6% war eine Multiple Sklerose mit sekundär-chronischem Verlauf *ohne* Angabe einer akuten Exazerbation oder Progression kodiert (Tab. 3.4.5.2.6.1). Akzeptiert man unscharfes Kodieren, so waren bei bis zu 13,1% Optikusneuritiden bzw. deren Folgen kodiert. Es muß unentschieden bleiben, inwieweit es sich hierbei um Nebendiagnosen der Multiplen Sklerose oder um davon unabhängige Erkrankungen handelte.

Tabelle 3.4.5.2.6.1: Verordnung von Interferon beta-1b außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): ausgewählte Diagnosen aus ICD-Kapitel G und H (178% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
G040	Akute disseminierte Enzephalitis	114	2,5%	4,4%
G049	Enzephalitis, Myelitis und Enzephalomyelitis, nicht näher bezeichnet	277	6,1%	10,7%
G2581	Syndrom der unruhigen Beine [Restless-Legs-Syndrom]	36	0,8%	1,4%
G352	Multiple Sklerose mit primär-chronischem Verlauf	101	2,2%	3,9%
G3520	Multiple Sklerose mit primär-chronischem Verlauf: Ohne Angabe einer akuten Exazerbation oder Progression	381	8,4%	14,7%
G3521	Multiple Sklerose mit primär-chronischem Verlauf: Mit Angabe einer akuten Exazerbation oder Progression	96	2,1%	3,7%
G353	Multiple Sklerose mit sekundär-chronischem Verlauf	112	2,5%	4,3%

G3530	Multiple Sklerose mit sekundär-chronischem Verlauf: Ohne Angabe einer akuten Exazerbation oder Progression	481	10,6%	18,6%
G359	Multiple Sklerose, nicht näher bezeichnet	2482	54,5%	96,1%
G379	Demyelinisierende Krankheit des Zentralnervensystems, nicht näher bezeichnet	35	0,8%	1,4%
G933	Chronisches Müdigkeitssyndrom	105	2,3%	4,1%
H46	Neuritis nervi optici	213	4,7%	8,2%
H472	Optikusatrophie	125	2,7%	4,8%
			4558	2584

Beim Vergleich der Häufigkeiten (Anteil an der Gruppe) der Nennungen aller ICD-Kodes der OLU-Gruppe mit den Häufigkeiten derselben Kodes der ILU-Gruppe wurden alle Kodes der OLU-Gruppe in der ILU-Gruppe angetroffen. Die angetroffenen Kodes bedeuten, daß in der ILU-Gruppe diese Diagnosen als Komorbiditäten oder Diagnosewechsel im Beobachtungszeitraum vertreten waren, die in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use hätten motiviert haben können, sofern es sich nicht um scheinbaren Off-Label-Use infolge unvollständiger Kodierung handelte. 24 Kodes (einschließlich der in der ILU-Gruppe nicht angetroffenen) waren in der OLU-Gruppe häufiger als in der ILU-Gruppe, 208 Kodes in der ILU-Gruppe (Abb. 3.4.5.6.1). Formallogisch kann nicht davon ausgegangen werden, nur die in der OLU-Gruppe häufigeren Diagnosen kämen als Motiv für einen Off-Label-Use in Frage, denn z.B. eine Komorbidität in der ILU-Gruppe kann sehr wohl in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use initiiert haben. Ist ein Kode aber in der OLU-Gruppe häufiger vertreten, so darf dies als einen beabsichtigten Off-Label-Use stützend interpretiert werden. Bei den Kodes mit den größten – wenn auch kleinen – Differenzen gehörten solche zur Multiplen Sklerose (Tab. 3.4.5.2.6.2). Auffällig war, daß in der ILU-Gruppe bei 13,5% und in der OLU-Gruppe bei 14,7% mindestens einmal in der Beobachtungsperiode eine Multiple Sklerose mit primär-chronischem Verlauf kodiert worden war, was einerseits mit dem zugelassenen Anwendungsgebiet unvereinbar wäre und andererseits die Frage der Verlässlichkeit der Anwendung dieses Kodes aufwirft.

Tabelle 3.4.5.2.6.2: Verordnung von Interferon beta-1b außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Vergleich mit den Häufigkeiten in der ILU-Gruppe (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe): Ausgewählte Diagnosen mit den größten Differenzen aus ICD-Kapitel G und H (181% der ILU-Gruppe, 179% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	Differenz Anteil in OLU-Gruppe minus ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an ILU total	ErsterWert von Anteil an OLU-Gruppe	ErsterWert von ICD_TITEL_2010/2011
G3530	5,31%	13,30%	18,61%	Multiple Sklerose mit sekundär-chronischem Verlauf: Ohne Angabe einer akuten Exazerbation oder Progression
G359	4,80%	91,26%	96,05%	Multiple Sklerose, nicht näher bezeichnet
G353	2,14%	2,19%	4,33%	Multiple Sklerose mit sekundär-chronischem Verlauf
G3520	1,29%	13,46%	14,74%	Multiple Sklerose mit primär-chronischem Verlauf: Ohne Angabe einer akuten Exazerbation oder Progression
G352	0,56%	3,35%	3,91%	Multiple Sklerose mit primär-chronischem Verlauf

G3521	0,44%	3,28%	3,72%	Multiple Sklerose mit primär-chronischem Verlauf: Mit Angabe einer akuten Exazerbation oder Progression
G040	-0,07%	4,48%	4,41%	Akute disseminierte Enzephalitis
G379	-0,53%	1,89%	1,35%	Demyelinisierende Krankheit des Zentralnervensystems, nicht näher bezeichnet
H472	-1,12%	5,96%	4,84%	Optikusatrophie
G2581	-1,26%	2,65%	1,39%	Syndrom der unruhigen Beine [Restless-Legs-Syndrom]
G049	-1,27%	11,99%	10,72%	Enzephalitis, Myelitis und Enzephalomyelitis, nicht näher bezeichnet
G8249	-1,41%	2,65%	1,24%	Spastische Tetraparese und Tetraplegie: Nicht näher bezeichnet
G811	-1,64%	2,96%	1,32%	Spastische Hemiparese und Hemiplegie
H46	-4,05%	12,30%	8,24%	Neuritis nervi optici
G933	-5,49%	9,56%	4,06%	Chronisches Müdigkeitssyndrom

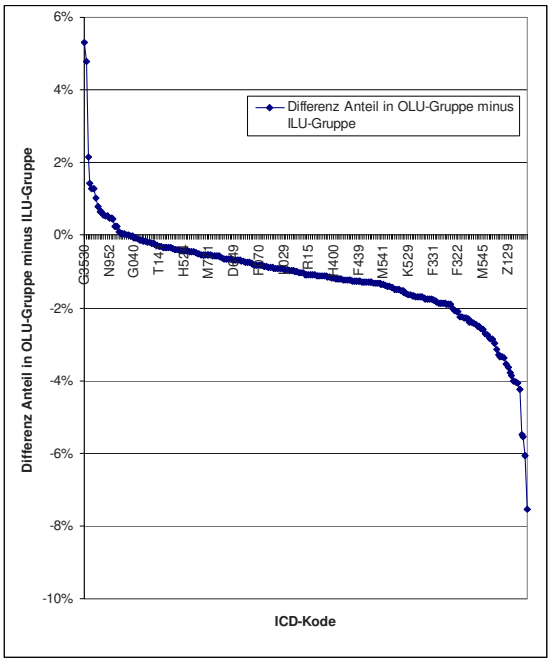


Abbildung 3.4.5.2.6.1: Verordnung von Interferon beta-1b außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) der Diagnosen

3.4.5.3 Bewertung:

Der Off-Label-Use von Interferon beta-1b belief sich auf 14%. Dieser Off-Label-Use dürfte im wesentlichen der Multiplen Sklerose gegolten haben, hier aber Verlaufsformen, denen die Zulassung nicht gilt, insbesondere der Multiple Sklerose mit primär-chronischem Verlauf. Dabei war auffällig, daß die Multiple Sklerose mit primär-chronischem Verlauf in ähnlichem Umfang auch in der Gruppe mit in-label-use im Beobachtungszeitraum mindestens einmal kodiert worden war. Das kann die Frage nach der Verlässlichkeit der Anwendung dieses Kodes aufwerfen.

Das weibliche Geschlecht hatte einen Anteil von etwa 70% (Datenschutzregelung), was mit der Geschlechtswendigkeit der Multiplen Sklerose vereinbar wäre.

Als Mindestalter wurden 12 Jahre angenommen. Diese Altersgrenze konnte aus methodischen Gründen nicht gewürdigt werden. Soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung zulässt, waren etwa 0,1‰ bis 3‰ der Patienten jünger als 14 Jahre entsprechend 2 bis 60 Patienten.

3.4.5.3.1 OLU-Relevanz aus Perspektive seltener Krankheiten

Seltene Krankheiten, die den Off-Label-Use motiviert haben könnten, wurden nicht identifiziert.

3.4.5.3.2 OLU-Relevanz aus quantitativer Perspektive

Der Off-Label-Use von Interferon beta-1b belief sich auf 14%.

3.4.6 Peginterferon alfa-2a (L03AB11)

3.4.6.1 Anwendungsgebiete (2002/2007/2016):

Chronische Hepatitis B

Pegasys ist indiziert zur Behandlung der Hepatitis-B-Envelope-Antigen (HBeAg)-positiven und HBeAg-negativen chronischen Hepatitis B (CHB) bei erwachsenen Patienten mit kompensierter Lebererkrankung, mit Nachweis viraler Replikation, erhöhten GPT-Werten und histologisch verifizierter Leberentzündung und/oder -fibrose.

Chronische Hepatitis C

Erwachsene Patienten Pegasys ist in Kombination mit anderen Arzneimitteln für die Behandlung der chronischen Hepatitis C (CHC) bei Patienten mit kompensierter Lebererkrankung indiziert

Die optimale Behandlungsdauer ist nicht festgeschrieben.

Als Mindestalter wurden 5 Jahre angenommen („Pegasys ist in Kombination mit Ribavirin zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen ab 5 Jahren mit bisher noch nicht behandelter chronischer Hepatitis C, die SerumHCV-RNA-positiv sind, indiziert.“).

Operationalisierung der Anwendungsgebiete:

- B18.0 Chronische Virushepatitis B mit Delta-Virus
- B18.1 Chronische Virushepatitis B ohne Delta-Virus
- B18.2 Chronische Virushepatitis C

Kritik der Operationalisierung

Die Operationalisierung wurde nur als befriedigend bewertet, weil die Nebenbedingungen nicht gewürdigt werden konnten.

3.4.6.2. Ergebnisse:

3.4.6.2.1 Übersicht: Verordnungen nach Altersgruppen

Mit Peginterferon alfa-2a wurden n=14.515 (OLU+ILU) bzw. n=14.120 (ILU+IOLU) Patienten behandelt (Tab. 3.4.6.2.1.1). Bei 99,96% der Patienten standen der Auswertung ambulant und ggf. anläßlich eines stationären Aufenthaltes im Beobachtungszeitraum kodierte Diagnosen, bei dem Rest ausschließlich anläßlich eines stationären Aufenthaltes kodierte Diagnosen zur Verfügung. Patienten mit IOLU machten 65% der OLU-Patienten aus. In erster Betrachtung gemäß Operationalisierung betrug ILU 92%, OLU 8% und IOLU 5%.

Tabelle 3.4.6.2.1.1: Verordnung von Peginterferon alfa-2a im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU)

	CNT_D_PSID **_IOLU**	CNT_D_PSID **_ILU**	CNT_D_PSID **_OLU**	Anteil IOLU an OLU	Anteil ambulant
	736	13384	1131	65,08%	
total	14120		14515		
total	5,2%	92,2%	7,8%		
ambulant	883	13167	1342	65,80%	
	14050		14509		
	6,3%	90,8%	9,2%		99,96%

Die Altersverteilungen der drei Gruppen (ILU, OLU, IOLU) waren vergleichbar mit Gipfeln in der 5. Dekade (Tab. 3.4.6.2.1.2, Abb. 3.4.6.2.2.1), soweit die Datenschutzregelung eine Einschätzung erlaubte.

Tabelle 3.4.6.2.1.2: Verordnung von Peginterferon alfa-2a im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	CNT_D_PSID **_IOLU**	CNT_D_PSID **_ILU**	CNT_D_PSID **_OLU**
< 1			
1 < 14	30	30	30
14 < 18	30	30	30
18 < 30	68	1393	119
30 < 40	198	3323	297
40 < 50	210	4009	320
50 < 60	130	3304	211
60 < 70	71	1028	100
70 < 80	46	291	68
80 < 90	30	30	30
90 < 100			
>= 100			
subtotal min	726	13351	1118
subtotal max	813	13438	1205
total min	14077		14469
total max	14251		14643
total min	5,2%	92,3%	7,7%
total max	5,7%	91,8%	8,2%

3.4.6.2.2 Übersicht: Verordnungen nach Geschlecht und Altersgruppen

Bei einem Anteil von etwa 36% (Datenschutzregelung) des weiblichen Geschlechtes („1“) war die Quote des OLU bezüglich des Anwendungsgebietes bei beiden Geschlechtern vergleichbar (Tab. 3.4.6.2.2.1, Abb. 3.4.6.2.2.1), soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung erlaubte.

Tabelle 3.4.6.2.2.1: Verordnung von Peginterferon alfa-2a im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht (1=w, 2=m)

AGEGROUP	SEX	CNT_D_PSID_**IOLU**	CNT_D_PSID_**ILU**	CNT_D_PSID_**OLU**	SEX	CNT_D_PSID_**IOLU**	CNT_D_PSID_**ILU**	CNT_D_PSID_**OLU**
< 1	1				2	0	0	0
1 < 14	1		30		2	30	0	30
14 < 18	1	30	30	30	2	30	30	30
18 < 30	1	30	577	31	2	48	816	88
30 < 40	1	59	948	88	2	139	2375	209
40 < 50	1	71	1256	101	2	139	2753	219
50 < 60	1	53	1264	80	2	77	2040	131
60 < 70	1	32	557	42	2	39	471	58
70 < 80	1	30	170	33	2	30	121	35
80 < 90	1	30	30	30	2	30	30	30
90 < 100	1				2	0	0	0
>= 100	1				2	0	0	0
subtotal min		219	4775	377		446	8578	743
subtotal max		335	4862	435		562	8636	830
total min		4994		5152		9024		9321
total max		5197		5297		9198		9466
total min		4,4%	92,7%	7,3%		4,9%	92,0%	8,0%
total max		6,4%	91,8%	8,2%		6,1%	91,2%	8,8%
total min								14473
total max								14763
total min				35,6%				64,4%
total max				35,9%				64,1%

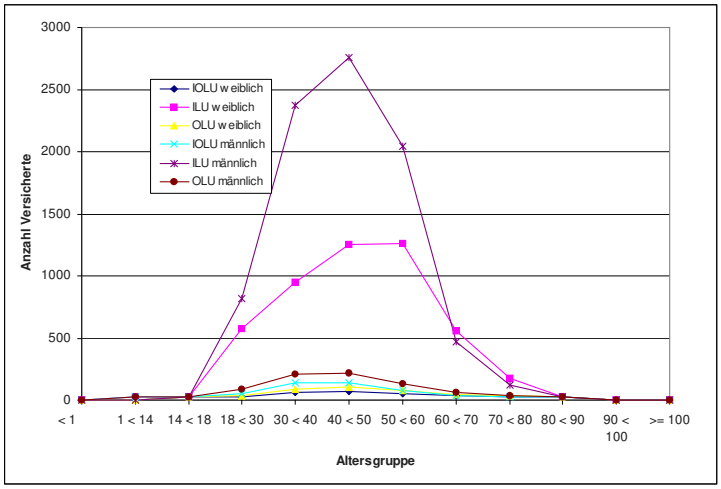


Abbildung 3.4.6.2.2.1: Verordnung von Peginterferon alfa-2a im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht

3.4.6.2.3 Analyse der Diagnosen in der In-Label-Gruppe

In der ILU-Gruppe fanden sich 14.217 Nennungen von 3 Kodes gemäß Operationalisierung, also der Größe der ILU-Gruppe entsprechend (Tab. 3.4.6.2.3.1).

Tabelle 3.4.6.2.3.1: Verordnung von Peginterferon alfa-2a im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU): Versicherte mit Nennung der Indikationen

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen	Anteil an ILU total
B180	Chronische Virushepatitis B mit Delta-Virus	188	1,3%	1,40%
B181	Chronische Virushepatitis B ohne Delta-Virus	1335	9,4%	9,97%
B182	Chronische Virushepatitis C	12694	89,3%	94,84%
			14217	
			ILU total	13384

3.4.6.2.4 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen

Als Mindestalter wurden 5 Jahre angenommen. Diese Altersgrenze konnte aus methodischen Gründen nicht gewürdigt werden. Gemäß Tabellen 3.4.6.2.2.1 und 3.4.6.2.4.1 waren, soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung zulässt, etwa 0,1%o bis 4%o der Patienten jünger als 14 Jahre entsprechend 2 bis 60 Patienten.

Tabelle 3.4.6.2.4.1: Verordnung von Peginterferon alfa-2a im Alter von <18 Jahren (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	ILU+OLU
< 1 min	0,00000%	0,00000%	0,00000%	0,000%
1 < 14 min	0,00710%	0,00691%	0,00691%	0,014%
14 < 18 min	0,00710%	0,00691%	0,00691%	0,014%
< 1 max	0,00000%	0,00000%	0,00000%	0,000%
1 < 14 max	0,21051%	0,20488%	0,20488%	0,410%
14 < 18 max	0,21051%	0,20488%	0,20488%	0,410%

3.4.6.2.5 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen nach Geschlecht

Als Mindestalter wurden 5 Jahre angenommen. Diese Altersgrenze konnte aus methodischen Gründen nicht gewürdigt werden. Gemäß Tab. 3.4.6.2.2.1 und Tab. 3.4.6.2.5.1 wurde das Alter von 14 Jahren bei beiden Geschlechtern in vergleichbarem Maße unterschritten, soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung erlaubte.

Tabelle 3.4.6.2.5.1: Verordnung von Peginterferon alfa-2a bei Kindern und Jugendlichen als Anteil aller Verordnungen gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU), differenziert nach Geschlecht (max/min gemäß Datenschutzregelung; 1=w, 2=m).

AGEGROUP	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**
< 1 min	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%
1 < 14 min	1	0,000%	0,019%	0,000%	2	0,011%	0,000%	0,011%
14 < 18 min	1	0,020%	0,019%	0,019%	2	0,011%	0,011%	0,011%

< 1 max	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%
1 < 14 max	1	0,000%	0,566%	0,000%	2	0,326%	0,000%	0,317%
14 < 18 max	1	0,577%	0,566%	0,566%	2	0,326%	0,317%	0,317%

3.4.6.2.6 Analyse der Diagnosen in der Off-Label-Gruppe

In der OLU-Gruppe waren 55 Diagnosen mit 4.105 Nennungen zu sichten. An Rang 1 fand sich der Kode B171 (Akute Virushepatitis C) mit 45,9% der OLU-Gruppe, an Rang 4 der Kode B169 (Akute Virushepatitis B ohne Delta-Virus und ohne Coma hepaticum) mit 13,4% der OLU-Gruppe (Tab. 3.4.6.2.6.1). Infolge der Unspezifität anderer Kodes ließ sich der Off-Label-Use nicht vollständig aufklären.

Tabelle 3.4.6.2.6.1: Verordnung von Peginterferon alfa-2a außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): ausgewählte Diagnosen aus ICD-Kapitel G und H (178% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
B169	Akute Virushepatitis B ohne Delta-Virus und ohne Coma hepaticum	152	10,7%	13,4%
B171	Akute Virushepatitis C	519	36,7%	45,9%
B24	Nicht näher bezeichnete HIV-Krankheit [Humane Immundefizienz-Viruskrankheit]	121	8,5%	10,7%
F102	Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol: Abhängigkeitssyndrom	34	2,4%	3,0%
F112	Psychische und Verhaltensstörungen durch Opioide: Abhängigkeitssyndrom	98	6,9%	8,7%
F171	Psychische und Verhaltensstörungen durch Tabak: Schädlicher Gebrauch	36	2,5%	3,2%
F192	Psychische und Verhaltensstörungen durch multiplen Substanzgebrauch und Konsum anderer psychotroper Substanzen: Abhängigkeitssyndrom	142	10,0%	12,6%
K739	Chronische Hepatitis, nicht näher bezeichnet	127	9,0%	11,2%
K759	Entzündliche Leberkrankheit, nicht näher bezeichnet	57	4,0%	5,0%
K769	Leberkrankheit, nicht näher bezeichnet	54	3,8%	4,8%
Z21	Asymptomatische HIV-Infektion [Humane Immundefizienz-Virusinfektion]	33	2,3%	2,9%
Z5183	Opiatsubstitution	43	3,0%	3,8%
			1416	1131

Beim Vergleich der Häufigkeiten (Anteil an der Gruppe) der Nennungen aller ICD-Kodes der OLU-Gruppe mit den Häufigkeiten derselben Kodes der ILU-Gruppe wurden 3 Kodes der OLU-Gruppe in der ILU-Gruppe nicht angetroffen, die in keinem plausiblen Verhältnis zum Anwendungsgebiet standen. Die angetroffenen Kodes bedeuten, daß in der ILU-Gruppe diese Diagnosen als Komorbiditäten oder Diagnosewechsel im Beobachtungszeitraum vertreten waren, die in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use hätten motiviert haben können, sofern es sich nicht um scheinbaren Off-Label-Use infolge unvollständiger Kodierung handelte. 24 Kodes (einschließlich der in der ILU-Gruppe nicht angetroffenen) waren in der OLU-Gruppe häufiger als in der ILU-

Gruppe, 31 Kodes in der ILU-Gruppe (Abb. 3.4.6.6.1). Formallogisch kann nicht davon ausgegangen werden, nur die in der OLU-Gruppe häufigeren Diagnosen kämen als Motiv für einen Off-Label-Use in Frage, denn z.B. eine Komorbidität in der ILU-Gruppe kann sehr wohl in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use initiiert haben. Ist ein Kode aber in der OLU-Gruppe häufiger vertreten, so darf dies als einen beabsichtigten Off-Label-Use stützend interpretiert werden. Bei den Kodes mit den größten Differenzen gehörten akute Virushepatitiden (Tab. 3.4.6.2.6.2). .

Tabelle 3.4.6.2.6.2: Verordnung von Peginterferon alfa-2a außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Vergleich mit den Häufigkeiten in der ILU-Gruppe (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe): Ausgewählte Diagnosen mit den Differenzen

ICD_CODE	Differenz Anteil in OLU-Gruppe minus ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an ILU total	ErsterWert von Anteil an OLU-Gruppe	ErsterWert von ICD_TITEL_2010/2011
B171	12,01%	33,88%	45,89%	Akute Virushepatitis C
B24	4,87%	5,83%	10,70%	Nicht näher bezeichnete HIV-Krankheit [Humane Immundefizienz-Viruskrankheit]
B169	1,41%	12,03%	13,44%	Akute Virushepatitis B ohne Delta-Virus und ohne Coma hepaticum
Z21	-0,09%	3,00%	2,92%	Asymptomatische HIV-Infektion [Humane Immundefizienz-Virusinfektion]
K739	-0,11%	11,34%	11,23%	Chronische Hepatitis, nicht näher bezeichnet
K759	-4,14%	9,18%	5,04%	Entzündliche Leberkrankheit, nicht näher bezeichnet
Z5183	-5,16%	8,97%	3,80%	Opiatsubstitution
F102	-5,38%	8,39%	3,01%	Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol: Abhängigkeitssyndrom
K769	-5,42%	10,20%	4,77%	Leberkrankheit, nicht näher bezeichnet
F192	-5,55%	18,10%	12,56%	Psychische und Verhaltensstörungen durch multiplen Substanzgebrauch und Konsum anderer psychotroper Substanzen: Abhängigkeitssyndrom
F171	-6,11%	9,29%	3,18%	Psychische und Verhaltensstörungen durch Tabak: Schädlicher Gebrauch
F112	-9,27%	17,93%	8,66%	Psychische und Verhaltensstörungen durch Opioide: Abhängigkeitssyndrom

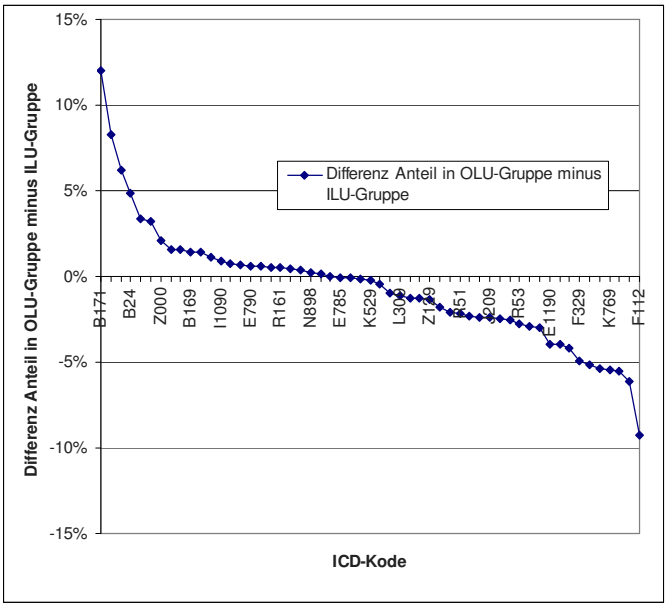


Abbildung 3.4.6.2.6.1: Verordnung von Peginterferon alfa-2a außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) der Diagnosen

3.4.6.3 Bewertung:

Der Off-Label-Use von Peginterferon alfa-2a belief sich auf 7,8%. Dieser Off-Label-Use dürfte im wesentlichen akuten Virushepatitiden gegolten haben. Der Off-Label-Use ließ sich dadurch nicht vollständig aufklären.

Das weibliche Geschlecht hatte einen Anteil von etwa 36% (Datenschutzregelung), was zu klären mit unvertretbarem Aufwand verbunden wäre.

Als Mindestalter wurden 5 Jahre angenommen. Diese Altersgrenze konnte aus methodischen Gründen nicht gewürdigt werden. Soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung zulässt, waren etwa 0,1%o bis 4%o der Patienten jünger als 14 Jahre entsprechend 2 bis 60 Patienten.

3.4.6.3.1 OLU-Relevanz aus Perspektive seltener Krankheiten

Seltene Krankheiten, die den Off-Label-Use motiviert haben könnten, wurden nicht identifiziert.

3.4.6.3.2 OLU-Relevanz aus quantitativer Perspektive

Der Off-Label-Use von Peginterferon alfa-2a belief sich auf 7,8%.

Anlage
3.5 Immunsuppressiva

3.5.1 Abatacept (L04AA24)

3.5.1.1 Anwendungsgebiete (2007/2012/2017):

Rheumatoide Arthritis

ORENCIA ist in Kombination mit Methotrexat (MTX) indiziert zur:

- Behandlung der mäßigen bis schweren aktiven Rheumatoiden Arthritis (RA) bei Erwachsenen, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARDs), einschließlich Methotrexat oder eines Tumornekrosefaktor (TNF)-alpha-Inhibitors ansprachen.
- Behandlung der hochaktiven und progressiven Rheumatoiden Arthritis bei Erwachsenen, die zuvor nicht mit Methotrexat behandelt worden sind.

Abatacept reduziert in Kombination mit Methotrexat die Progression der Gelenkschädigung und verbessert die körperliche Funktionsfähigkeit.

Psoriasis-Arthritis

ORENCIA ist allein oder in Kombination mit Methotrexat (MTX) indiziert zur Behandlung der aktiven Psoriasis-Arthritis (PsA) bei erwachsenen Patienten, die unzureichend auf vorangegangene DMARDs einschließlich Methotrexat ansprachen und für die eine zusätzliche systemische Therapie für psoriatische Hautläsionen nicht notwendig ist.

Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis

ORENCIA ist in Kombination mit Methotrexat indiziert zur Behandlung der mäßigen

bis schweren aktiven polyartikulären juvenilen idiopathischen Arthritis (JIA) bei pädiatrischen Patienten ab 6 Jahren und älter, wenn das Ansprechen auf andere DMARDs einschließlich mindestens eines TNF-Inhibitors nicht ausreichend ist.

Die optimale Behandlungsdauer ist nicht festgeschrieben.

Als Mindestalter wurden 6 Jahre angenommen.

Operationalisierung der Anwendungsgebiete:

- M05.- Seropositive chronische Polyarthritis
- M06.- Sonstige chronische Polyarthritis
- (M07.0- Distale interphalangeale Arthritis psoriatica (L40.5†))
- (M07.1- Arthritis mutilans (L40.5†))
- (M07.2 Spondylitis psoriatica (L40.5†))
- (M07.3- Sonstige psoriatische Arthritiden (L40.5†))
- M08.3 Juvenile chronische Arthritis (seronegativ), polyartikuläre Form

Kritik der Operationalisierung

Die Operationalisierung wurde nur als gut bewertet, weil die Nebenbedingungen nicht gewürdigt werden konnten. Die Zulassung der Indikation Psoriasis-Arthritis erfolgte erst 2017, so daß es sich im Beobachtungszeitraum 2010 bis 2011 um Off-Label-Use gehandelt hätte.

3.5.1.2. Ergebnisse:

3.5.1.2.1 Übersicht: Verordnungen nach Altersgruppen

Mit Abatacept wurden n=2.431 (OLU+ILU) bzw. n=2.424 (ILU+IOLU) Patienten behandelt (Tab. 3.5.1.2.1.1). Bei 100% der Patienten standen der Auswertung ambulant und ggf. anläßlich eines stationären Aufenthaltes im Beobachtungszeitraum kodierte Diagnosen, bei dem Rest ausschließlich anläßlich eines stationären Aufenthaltes kodierte Diagnosen zur Verfügung. Patienten mit IOLU machten 83% der OLU-Patienten aus. In erster Betrachtung gemäß Operationalisierung betrug ILU 98%, OLU 2% und IOLU 1%.

Tabelle 3.5.1.2.1.1: Verordnung von Abatacept im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU)

	CNT_D_PSID **_IOLU**	CNT_D_PSID **_ILU**	CNT_D_PSID **_OLU**	Anteil IOLU an OLU	Anteil ambulant
	34	2390	41	82,93%	
total	2424		2431		
total	1,4%	98,3%	1,7%		
ambulant	46	2373	58	79,31%	
	2419		2431		
	1,9%	97,6%	2,4%		100,00%

Die Altersverteilungen der drei Gruppen (ILU, OLU, IOLU) waren vergleichbar mit Gipfeln in der 6. Dekade (Tab. 3.5.1.2.1.2, Abb. 3.5.1.2.2.1), soweit die Datenschutzregelung eine Einschätzung erlaubte.

Tabelle 3.5.1.2.1.2: Verordnung von Abatacept im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	CNT_D_PSID **_IOLU**	CNT_D_PSID **_ILU**	CNT_D_PSID **_OLU**
< 1			
1 < 14	30	30	30
14 < 18	30	30	30
18 < 30	30	75	30
30 < 40	30	120	30
40 < 50	30	386	30
50 < 60	30	687	30
60 < 70	30	589	30
70 < 80	30	440	30

80 < 90		63	
90 < 100			
>= 100			
subtotal min	8	2362	8
subtotal max	240	2420	240
total min	2370		2370
total max	2660		2660
total min	0,3%	99,7%	0,3%
total max	9,0%	91,0%	9,0%

3.5.1.2.2 Übersicht: Verordnungen nach Geschlecht und Altersgruppen

Bei einem Anteil von 71% bis 79% (Datenschutzregelung) des weiblichen Geschlechtes („1“) war die Quote des OLU bezüglich des Anwendungsgebietes beim männlichen Geschlecht um relativ 173% bis 319% höher (Tab. 3.5.1.2.2.1, Abb. 3.5.1.2.2.1), soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung erlaubte.

Tabelle 3.5.1.2.2.1: Verordnung von Abatacept im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht (1=w, 2=m)

AGEGROUP	SEX	CNT_D_PSID_**IOLU**	CNT_D_PSID_**ILU**	CNT_D_PSID_**OLU**	SEX	CNT_D_PSID_**IOLU**	CNT_D_PSID_**ILU**	CNT_D_PSID_**OLU**
< 1	1				2	0	0	0
1 < 14	1	30	30	30	2	30	30	30
14 < 18	1	30	30	30	2	30	30	30
18 < 30	1	30	61	30	2	30	30	30
30 < 40	1	30	99	30	2	30	30	30
40 < 50	1	30	295	30	2	30	91	30
50 < 60	1	30	503	30	2	30	184	30
60 < 70	1	30	449	30	2	30	140	30
70 < 80	1		366		2	30	74	30
80 < 90	1		57		2	0	30	0
90 < 100	1				2	0	0	0
>= 100	1				2	0	0	0
subtotal min		7	1832	7		8	494	8
subtotal max		210	1890	210		240	639	240
total min		1839		1839		502		502
total max		2100		2100		879		879
total min		0,4%	99,6%	0,4%		1,6%	98,4%	1,6%
total max		10,0%	90,0%	10,0%		27,3%	72,7%	27,3%
total min								2341
total max								2979
total min				78,6%				21,4%
total max				70,5%				29,5%

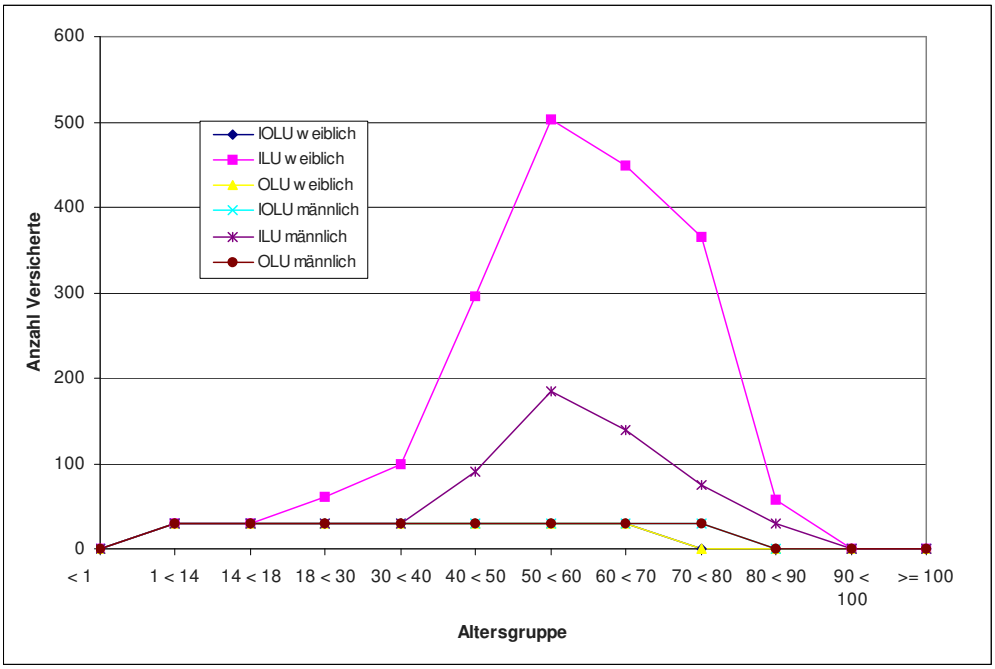


Abbildung 3.5.1.2.2.1: Verordnung von Abatacept im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht

3.5.1.2.3 Analyse der Diagnosen in der In-Label-Gruppe

In der ILU-Gruppe fanden sich 9.475 Nennungen von 108 Kodes gemäß Operationalisierung, also die Größe der ILU-Gruppe 4fach übersteigend (Tab. 3.5.1.2.3.1). Ursachen können nur Mehrfachkodierungen sein, also Komorbiditäten und oder infolge zwischen Ärzten und über die Quartale variierender Kodiergewohnheiten wechselnde Kodes, auch unterschiedliche Kodes zum selben Sachverhalt. Dennoch ist sicher, daß jedem Versicherten der ILU-Gruppe mindestens einmal einer dieser In-Label-Kodes zugeordnet wurde. Führend war der unspezifische Kode M0699 (Chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen).

Tabelle 3.5.1.2.3.1: Verordnung von Abatacept im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU): Versicherte mit Nennung der Indikationen

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen	Anteil an ILU total
M050	Felty-Syndrom	30	0,3%	1,26%
M0500	Felty-Syndrom: Mehrere Lokalisationen	30	0,3%	1,26%
M0504	Felty-Syndrom: Hand [Finger, Handwurzel, Mittelhand, Gelenke zwischen diesen Knochen]	30	0,3%	1,26%
M0508	Felty-Syndrom: Sonstige [Hals, Kopf, Rippen, Rumpf, Schädel, Wirbelsäule]	30	0,3%	1,26%
M0509	Felty-Syndrom: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen	30	0,3%	1,26%
M051	Lungenmanifestation der seropositiven chronischen Polyarthritis	30	0,3%	1,26%

M0510	Lungenmanifestation der seropositiven chronischen Polyarthritis: Mehrere Lokalisationen	30	0,3%	1,26%
M0519	Lungenmanifestation der seropositiven chronischen Polyarthritis: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen	30	0,3%	1,26%
M052	Vaskulitis bei seropositiver chronischer Polyarthritis	30	0,3%	1,26%
M0520	Vaskulitis bei seropositiver chronischer Polyarthritis: Mehrere Lokalisationen	30	0,3%	1,26%
M0523	Vaskulitis bei seropositiver chronischer Polyarthritis: Unterarm [Radius, Ulna, Handgelenk]	30	0,3%	1,26%
M0526	Vaskulitis bei seropositiver chronischer Polyarthritis: Unterschenkel [Fibula, Tibia, Kniegelenk]	30	0,3%	1,26%
M0527	Vaskulitis bei seropositiver chronischer Polyarthritis: Knöchel und Fuß [Fußwurzel, Mittelfuß, Zehen, Sprunggelenk, sonstige Gelenke des Fußes]	30	0,3%	1,26%
M0528	Vaskulitis bei seropositiver chronischer Polyarthritis: Sonstige [Hals, Kopf, Rippen, Rumpf, Schädel, Wirbelsäule]	30	0,3%	1,26%
M0529	Vaskulitis bei seropositiver chronischer Polyarthritis: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen	30	0,3%	1,26%
M053	Seropositive chronische Polyarthritis mit Beteiligung sonstiger Organe und Organsysteme	30	0,3%	1,26%
M0530	Seropositive chronische Polyarthritis mit Beteiligung sonstiger Organe und Organsysteme: Mehrere Lokalisationen	103	1,1%	4,31%
M0531	Seropositive chronische Polyarthritis mit Beteiligung sonstiger Organe und Organsysteme: Schulterregion [Klavikula, Skapula, Akromioklavikular-, Schulter-, Sternoklavikulargelenk]	30	0,3%	1,26%
M0532	Seropositive chronische Polyarthritis mit Beteiligung sonstiger Organe und Organsysteme: Oberarm [Humerus, Ellenbogengelenk]	30	0,3%	1,26%
M0533	Seropositive chronische Polyarthritis mit Beteiligung sonstiger Organe und Organsysteme: Unterarm [Radius, Ulna, Handgelenk]	30	0,3%	1,26%
M0534	Seropositive chronische Polyarthritis mit Beteiligung sonstiger Organe und Organsysteme: Hand [Finger, Handwurzel, Mittelhand, Gelenke zwischen diesen Knochen]	30	0,3%	1,26%
M0535	Seropositive chronische Polyarthritis mit Beteiligung sonstiger Organe und	30	0,3%	1,26%

	Organsysteme: Beckenregion und Oberschenkel [Becken, Femur, Gesäß, Hüfte, Hüftgelenk, Iliosakralgelenk]			
M0536	Seropositive chronische Polyarthritis mit Beteiligung sonstiger Organe und Organsysteme: Unterschenkel [Fibula, Tibia, Kniegelenk]	30	0,3%	1,26%
M0537	Seropositive chronische Polyarthritis mit Beteiligung sonstiger Organe und Organsysteme: Knöchel und Fuß [Fußwurzel, Mittelfuß, Zehen, Sprunggelenk, sonstige Gelenke des Fußes]	30	0,3%	1,26%
M0538	Seropositive chronische Polyarthritis mit Beteiligung sonstiger Organe und Organsysteme: Sonstige [Hals, Kopf, Rippen, Rumpf, Schädel, Wirbelsäule]	31	0,3%	1,30%
M0539	Seropositive chronische Polyarthritis mit Beteiligung sonstiger Organe und Organsysteme: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen	30	0,3%	1,26%
M058	Sonstige seropositive chronische Polyarthritis	93	1,0%	3,89%
M0580	Sonstige seropositive chronische Polyarthritis: Mehrere Lokalisationen	985	10,4%	41,21%
M0581	Sonstige seropositive chronische Polyarthritis: Schulterregion [Klavikula, Skapula, Akromioklavikular-, Schulter-, Sternoklavikulargelenk]	30	0,3%	1,26%
M0582	Sonstige seropositive chronische Polyarthritis: Oberarm [Humerus, Ellenbogengelenk]	30	0,3%	1,26%
M0583	Sonstige seropositive chronische Polyarthritis: Unterarm [Radius, Ulna, Handgelenk]	30	0,3%	1,26%
M0584	Sonstige seropositive chronische Polyarthritis: Hand [Finger, Handwurzel, Mittelhand, Gelenke zwischen diesen Knochen]	44	0,5%	1,84%
M0585	Sonstige seropositive chronische Polyarthritis: Beckenregion und Oberschenkel [Becken, Femur, Gesäß, Hüfte, Hüftgelenk, Iliosakralgelenk]	30	0,3%	1,26%
M0586	Sonstige seropositive chronische Polyarthritis: Unterschenkel [Fibula, Tibia, Kniegelenk]	30	0,3%	1,26%
M0587	Sonstige seropositive chronische Polyarthritis: Knöchel und Fuß [Fußwurzel, Mittelfuß, Zehen, Sprunggelenk, sonstige Gelenke des Fußes]	37	0,4%	1,55%
M0588	Sonstige seropositive chronische Polyarthritis: Sonstige [Hals, Kopf, Rippen, Rumpf, Schädel, Wirbelsäule]	30	0,3%	1,26%
M0589	Sonstige seropositive chronische Polyarthritis: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen	94	1,0%	3,93%
M059	Seropositive chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet	123	1,3%	5,15%

M0590	Seropositive chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Mehrere Lokalisationen	667	7,0%	27,91%
M0591	Seropositive chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Schulterregion [Klavikula, Skapula, Akromioklavikular-, Schulter-, Sternoklavikulargelenk]	30	0,3%	1,26%
M0592	Seropositive chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Oberarm [Humerus, Ellenbogengelenk]	30	0,3%	1,26%
M0593	Seropositive chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Unterarm [Radius, Ulna, Handgelenk]	30	0,3%	1,26%
M0594	Seropositive chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Hand [Finger, Handwurzel, Mittelhand, Gelenke zwischen diesen Knochen]	36	0,4%	1,51%
M0596	Seropositive chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Unterschenkel [Fibula, Tibia, Kniegelenk]	30	0,3%	1,26%
M0597	Seropositive chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Knöchel und Fuß [Fußwurzel, Mittelfuß, Zehen, Sprunggelenk, sonstige Gelenke des Fußes]	30	0,3%	1,26%
M0598	Seropositive chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Sonstige [Hals, Kopf, Rippen, Rumpf, Schädel, Wirbelsäule]	30	0,3%	1,26%
M0599	Seropositive chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen	253	2,7%	10,59%
M060	Seronegative chronische Polyarthritis	47	0,5%	1,97%
M0600	Seronegative chronische Polyarthritis: Mehrere Lokalisationen	479	5,1%	20,04%
M0602	Seronegative chronische Polyarthritis: Oberarm [Humerus, Ellenbogengelenk]	30	0,3%	1,26%
M0603	Seronegative chronische Polyarthritis: Unterarm [Radius, Ulna, Handgelenk]	30	0,3%	1,26%
M0604	Seronegative chronische Polyarthritis: Hand [Finger, Handwurzel, Mittelhand, Gelenke zwischen diesen Knochen]	30	0,3%	1,26%
M0605	Seronegative chronische Polyarthritis: Beckenregion und Oberschenkel [Becken, Femur, Gesäß, Hüfte, Hüftgelenk, Iliosakralgelenk]	30	0,3%	1,26%
M0606	Seronegative chronische Polyarthritis: Unterschenkel [Fibula, Tibia, Kniegelenk]	30	0,3%	1,26%
M0607	Seronegative chronische Polyarthritis: Knöchel und Fuß [Fußwurzel, Mittelfuß, Zehen, Sprunggelenk, sonstige Gelenke des Fußes]	30	0,3%	1,26%
M0608	Seronegative chronische Polyarthritis: Sonstige [Hals, Kopf, Rippen, Rumpf, Schädel, Wirbelsäule]	30	0,3%	1,26%

M0609	Seronegative chronische Polyarthritis: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen	147	1,6%	6,15%
M061	Adulte Form der Still-Krankheit	30	0,3%	1,26%
M0610	Adulte Form der Still-Krankheit: Mehrere Lokalisationen	30	0,3%	1,26%
M0619	Adulte Form der Still-Krankheit: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen	30	0,3%	1,26%
M062	Bursitis bei chronischer Polyarthritis	30	0,3%	1,26%
M0620	Bursitis bei chronischer Polyarthritis: Mehrere Lokalisationen	30	0,3%	1,26%
M0621	Bursitis bei chronischer Polyarthritis: Schulterregion [Klavikula, Skapula, Akromioklavikular-, Schulter-, Sternoklavikulargelenk]	30	0,3%	1,26%
M0622	Bursitis bei chronischer Polyarthritis: Oberarm [Humerus, Ellenbogengelenk]	30	0,3%	1,26%
M0624	Bursitis bei chronischer Polyarthritis: Hand [Finger, Handwurzel, Mittelhand, Gelenke zwischen diesen Knochen]	30	0,3%	1,26%
M0625	Bursitis bei chronischer Polyarthritis: Beckenregion und Oberschenkel [Becken, Femur, Gesäß, Hüfte, Hüftgelenk, Iliosakralgelenk]	30	0,3%	1,26%
M0626	Bursitis bei chronischer Polyarthritis: Unterschenkel [Fibula, Tibia, Kniegelenk]	30	0,3%	1,26%
M0627	Bursitis bei chronischer Polyarthritis: Knöchel und Fuß [Fußwurzel, Mittelfuß, Zehen, Sprunggelenk, sonstige Gelenke des Fußes]	30	0,3%	1,26%
M0629	Bursitis bei chronischer Polyarthritis: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen	30	0,3%	1,26%
M063	Rheumaknoten	30	0,3%	1,26%
M0630	Rheumaknoten: Mehrere Lokalisationen	56	0,6%	2,34%
M0631	Rheumaknoten: Schulterregion [Klavikula, Skapula, Akromioklavikular-, Schulter-, Sternoklavikulargelenk]	30	0,3%	1,26%
M0632	Rheumaknoten: Oberarm [Humerus, Ellenbogengelenk]	30	0,3%	1,26%
M0633	Rheumaknoten: Unterarm [Radius, Ulna, Handgelenk]	30	0,3%	1,26%
M0634	Rheumaknoten: Hand [Finger, Handwurzel, Mittelhand, Gelenke zwischen diesen Knochen]	30	0,3%	1,26%
M0635	Rheumaknoten: Beckenregion und Oberschenkel [Becken, Femur, Gesäß, Hüfte, Hüftgelenk, Iliosakralgelenk]	30	0,3%	1,26%
M0637	Rheumaknoten: Knöchel und Fuß [Fußwurzel, Mittelfuß, Zehen, Sprunggelenk, sonstige Gelenke des Fußes]	30	0,3%	1,26%
M0639	Rheumaknoten: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen	30	0,3%	1,26%
M064	Entzündliche Polyarthropathie	30	0,3%	1,26%

M0640	Entzündliche Polyarthropathie: Mehrere Lokalisationen	30	0,3%	1,26%
M0641	Entzündliche Polyarthropathie: Schulterregion [Klavikula, Skapula, Akromioklavikular-, Schulter-, Sternoklavikulargelenk]	30	0,3%	1,26%
M0644	Entzündliche Polyarthropathie: Hand [Finger, Handwurzel, Mittelhand, Gelenke zwischen diesen Knochen]	30	0,3%	1,26%
M0646	Entzündliche Polyarthropathie: Unterschenkel [Fibula, Tibia, Kniegelenk]	30	0,3%	1,26%
M0647	Entzündliche Polyarthropathie: Knöchel und Fuß [Fußwurzel, Mittelfuß, Zehen, Sprunggelenk, sonstige Gelenke des Fußes]	30	0,3%	1,26%
M0648	Entzündliche Polyarthropathie: Sonstige [Hals, Kopf, Rippen, Rumpf, Schädel, Wirbelsäule]	30	0,3%	1,26%
M0649	Entzündliche Polyarthropathie: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen	30	0,3%	1,26%
M068	Sonstige näher bezeichnete chronische Polyarthritis	30	0,3%	1,26%
M0680	Sonstige näher bezeichnete chronische Polyarthritis: Mehrere Lokalisationen	182	1,9%	7,62%
M0681	Sonstige näher bezeichnete chronische Polyarthritis: Schulterregion [Klavikula, Skapula, Akromioklavikular-, Schulter-, Sternoklavikulargelenk]	30	0,3%	1,26%
M0682	Sonstige näher bezeichnete chronische Polyarthritis: Oberarm [Humerus, Ellenbogengelenk]	30	0,3%	1,26%
M0684	Sonstige näher bezeichnete chronische Polyarthritis: Hand [Finger, Handwurzel, Mittelhand, Gelenke zwischen diesen Knochen]	30	0,3%	1,26%
M0685	Sonstige näher bezeichnete chronische Polyarthritis: Beckenregion und Oberschenkel [Becken, Femur, Gesäß, Hüfte, Hüftgelenk, Iliosakralgelenk]	30	0,3%	1,26%
M0686	Sonstige näher bezeichnete chronische Polyarthritis: Unterschenkel [Fibula, Tibia, Kniegelenk]	30	0,3%	1,26%
M0687	Sonstige näher bezeichnete chronische Polyarthritis: Knöchel und Fuß [Fußwurzel, Mittelfuß, Zehen, Sprunggelenk, sonstige Gelenke des Fußes]	30	0,3%	1,26%
M0688	Sonstige näher bezeichnete chronische Polyarthritis: Sonstige [Hals, Kopf, Rippen, Rumpf, Schädel, Wirbelsäule]	30	0,3%	1,26%
M0689	Sonstige näher bezeichnete chronische Polyarthritis: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen	37	0,4%	1,55%
M069	Chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet	393	4,1%	16,44%

M0690	Chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Mehrere Lokalisationen	1110	11,7%	46,44%
M0691	Chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Schulterregion [Klavikula, Skapula, Akromioklavikular-, Schulter-, Sternoklavikulargelenk]	30	0,3%	1,26%
M0692	Chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Oberarm [Humerus, Ellenbogengelenk]	30	0,3%	1,26%
M0693	Chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Unterarm [Radius, Ulna, Handgelenk]	30	0,3%	1,26%
M0694	Chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Hand [Finger, Handwurzel, Mittelhand, Gelenke zwischen diesen Knochen]	42	0,4%	1,76%
M0695	Chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Beckenregion und Oberschenkel [Becken, Femur, Gesäß, Hüfte, Hüftgelenk, Iliosakralgelenk]	30	0,3%	1,26%
M0696	Chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Unterschenkel [Fibula, Tibia, Kniegelenk]	30	0,3%	1,26%
M0697	Chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Knöchel und Fuß [Fußwurzel, Mittelfuß, Zehen, Sprunggelenk, sonstige Gelenke des Fußes]	30	0,3%	1,26%
M0698	Chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Sonstige [Hals, Kopf, Rippen, Rumpf, Schädel, Wirbelsäule]	30	0,3%	1,26%
M0699	Chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen	1875	19,8%	78,45%
M083	Juvenile chronische Arthritis (seronegativ), polyartikuläre Form	61	0,6%	2,55%
			9475	
			ILU total	2390

3.5.1.2.4 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen

Als Mindestalter wurden 6 Jahre angenommen. Diese Altersgrenze konnte aus methodischen Gründen nicht gewürdigt werden. Gemäß Tabellen 3.5.1.2.2.1 und 3.5.1.2.4.1 waren, soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung zulässt, 0,08% bis 2,3% der Patienten jünger als 14 Jahre entsprechend 2 bis 60 Patienten.

Tabelle 3.5.1.2.4.1: Verordnung von Abatacept im Alter von <18 Jahren (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	ILU+OLU
< 1 min	0,00000%	0,00000%	0,00000%	0,000%
1 < 14 min	0,04219%	0,04219%	0,04219%	0,084%

14 < 18 min	0,04219%	0,04219%	0,04219%	0,084%
< 1 max	0,00000%	0,00000%	0,00000%	0,000%
1 < 14 max	1,12782%	1,12782%	1,12782%	2,256%
14 < 18 max	1,12782%	1,12782%	1,12782%	2,256%
AGEGROUP	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	ILU+OLU
0 < 18 min	0,08439%	0,08439%	0,08439%	0,169%
0 < 18 max	2,25564%	2,25564%	2,25564%	4,511%

3.5.1.2.5 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen nach Geschlecht

Als Mindestalter wurden 6 Jahre angenommen. Diese Altersgrenze konnte aus methodischen Gründen nicht gewürdigt werden. Gemäß Tab. 3.5.1.2.2.1 und Tab. 3.5.1.2.5.1 wurde das Alter von 14 Jahren bei beiden Geschlechtern in vergleichbarem Maße unterschritten, soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung erlaubte.

Tabelle 3.5.1.2.5.1: Verordnung von Abatacept bei Kindern und Jugendlichen als Anteil aller Verordnungen gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU), differenziert nach Geschlecht (max/min gemäß Datenschutzregelung; 1=w, 2=m).

AGEGROUP	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**
< 1 min	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%
1 < 14 min	1	0,054%	0,054%	0,054%	2	0,199%	0,199%	0,199%
14 < 18 min	1	0,054%	0,054%	0,054%	2	0,199%	0,199%	0,199%
< 1 max	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%
1 < 14 max	1	1,429%	1,429%	1,429%	2	3,413%	3,413%	3,413%
14 < 18 max	1	1,429%	1,429%	1,429%	2	3,413%	3,413%	3,413%
AGEGROUP	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**
0 < 18 min	1	0,109%	0,109%	0,109%	2	0,398%	0,398%	0,398%
0 < 18 max	1	2,857%	2,857%	2,857%	2	6,826%	6,826%	6,826%

3.5.1.2.6 Analyse der Diagnosen in der Off-Label-Gruppe

In der OLU-Gruppe waren infolge der Datenschutzregelung keine Diagnosen zu sichten. Unter den unquantifizierten Diagnosen fanden sich Kodes zur Juvenilen chronischen Polyarthritis, die mit einem In-Label-Use vereinbar sein konnten, aber auch Kodes zu psoriatische Arthritiden, die im Beoachtungszeitraum Off-Label-Use darstellten (Tab. 3.5.1.2.6.1). Außerdem fanden sich Kodes zu Autoimmunkrankheiten wie der Wegener-Granulomatose, die seltene Krankheiten darstellen.

Tabelle 3.5.1.2.6.1: Verordnung von Abatacept außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): die unquantifizierten Diagnosen

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011
L400	Psoriasis vulgaris
L405	Psoriasis-Arthropathie
L409	Psoriasis, nicht näher bezeichnet
M0730	Sonstige psoriatische Arthritiden: Mehrere Lokalisationen
M0739	Sonstige psoriatische Arthritiden: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen
M0739	Sonstige psoriatische Arthritiden: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen
M0800	Juvenile chronische Polyarthritis, adulter Typ: Mehrere Lokalisationen
M0820	Juvenile chronische Arthritis, systemisch beginnende Form: Mehrere Lokalisationen

M0820	Juvenile chronische Arthritis, systemisch beginnende Form: Mehrere Lokalisationen
M0829	Juvenile chronische Arthritis, systemisch beginnende Form: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen
M0840	Juvenile chronische Arthritis, oligoartikuläre Form: Mehrere Lokalisationen
M0880	Sonstige juvenile Arthritis: Mehrere Lokalisationen
M0899	Juvenile Arthritis, nicht näher bezeichnet: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen
M0899	Juvenile Arthritis, nicht näher bezeichnet: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen
M130	Polyarthritis, nicht näher bezeichnet
M313	Wegener-Granulomatose
M349	Systemische Sklerose, nicht näher bezeichnet

Der Vergleich der Häufigkeiten (Anteil an der Gruppe) der Nennungen aller ICD-Kodes der OLU-Gruppe mit den Häufigkeiten derselben Kodes der ILU-Gruppe konnte infolge der Datenschutzregelung nicht erfolgen.

3.5.1.3 Bewertung:

Der Off-Label-Use von Abatacept belief auf weniger als 1,7%. Infolge der Datenschutzregelung konnte eine quantifizierende Rekonstruktion nicht erfolgen. Indem sich unter den unquantifizierten Diagnosen einige Autoimmungkrankheiten – auch seltene Krankheiten – fanden, für die Abatacept im Beobachtungszeitraum nicht zugelassen war, bestand am Off-Label-Use kein Zweifel, auch wenn er sich nicht exakt quantifizieren ließ.

Das weibliche Geschlecht hatte einen Anteil von 71% bis 79% (Datenschutzregelung), was mit der Geschlechtswendigkeit u.a. der rheumatoiden Arthritis vereinbar wäre.

Das Mindestalter von 6 Jahren konnte aus methodischen Gründen nicht gewürdigt werden. Die Altergrenze von 14 Jahren wurde bei 0,08% bis 2,3% entsprechend 2 bis 60 Patienten unterschritten, soweit die Datenschutzregelung eine Aussage erlaubte.

3.5.1.3.1 OLU-Relevanz aus Perspektive seltener Krankheiten

Als seltenen Krankheiten konnten eine Autoimmunkrankheiten identifiziert werden, die den Off-Label-Use motiviert haben könnten.

3.5.1.3.2 OLU-Relevanz aus quantitativer Perspektive

Der Off-Label-Use von Abatacept belief sich auf weniger als 1,7%.

3.5.2 Adalimumab (L04AB04)

3.5.2.1 Anwendungsgebiete (2003/2008/2017):

Rheumatoide Arthritis

Humira ist in Kombination mit Methotrexat indiziert zur

- • Behandlung der mäßigen bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis bei erwachsenen Patienten, die nur unzureichend auf krankheitsmodifizierende Antirheumatika, einschließlich Methotrexat, angesprochen haben.
- • Behandlung der schweren, aktiven und progressiven rheumatoiden Arthritis bei Erwachsenen, die zuvor nicht mit Methotrexat behandelt worden sind.

Humira kann im Falle einer Unverträglichkeit gegenüber Methotrexat, oder wenn die weitere Behandlung mit Methotrexat nicht sinnvoll ist, als Monotherapie angewendet werden.

Humira reduziert in Kombination mit Methotrexat das Fortschreiten der radiologisch nachweisbaren strukturellen Gelenkschädigungen und verbessert die körperliche Funktionsfähigkeit.

Juvenile idiopathische Arthritis

Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis

Humira ist in Kombination mit Methotrexat indiziert zur Behandlung der aktiven polyartikulären juvenilen idiopathischen Arthritis bei Patienten ab dem Alter von 2 Jahren, die nur unzureichend auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARDs) angesprochen haben. Humira kann im Falle einer Unverträglichkeit gegenüber Methotrexat oder, wenn die weitere Behandlung mit Methotrexat nicht sinnvoll ist, als Monotherapie angewendet werden (zur Wirksamkeit bei der Monotherapie siehe Abschnitt 5.1). Bei Patienten, die jünger als 2 Jahre sind, wurde Humira nicht untersucht.

Enthesitis-assoziierte Arthritis

Humira ist zur Behandlung der aktiven Enthesitis-assoziierten Arthritis bei Patienten Indiziert, die 6 Jahre und älter sind und die nur unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit gegenüber einer solchen Therapie haben (siehe Abschnitt 5.1).

Axiale Spondyloarthritis

Ankylosierende Spondylitis (AS)

Humira ist indiziert zur Behandlung der schweren aktiven ankylosierenden Spondylitis bei Erwachsenen, die nur unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen haben.

Axiale Spondyloarthritis ohne Röntgennachweis einer AS

Humira ist indiziert zur Behandlung der schweren axialen Spondyloarthritis ohne Röntgennachweis einer AS, aber mit objektiven Anzeichen der Entzündung durch erhöhtes CRP und/oder MRT, bei Erwachsenen, die nur unzureichend auf nicht steroidale Antirheumatika angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber diesen vorliegt.

Psoriasis-Arthritis

Humira ist indiziert zur Behandlung der aktiven und progressiven Psoriasis-Arthritis (Arthritis psoriatica) bei Erwachsenen, die nur unzureichend auf eine vorherige Basistherapie angesprochen haben. Humira reduziert das Fortschreiten der radiologisch nachweisbaren strukturellen Schädigungen der peripheren Gelenke bei Patienten mit polyartikulären symmetrischen Subtypen der Erkrankung (siehe Abschnitt 5.1) und verbessert die körperliche Funktionsfähigkeit.

Psoriasis

Humira ist indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren chronischen Plaque-Psoriasis bei erwachsenen Patienten, die Kandidaten für eine systemische Therapie sind.

Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen

Humira ist indiziert zur Behandlung der schweren chronischen Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen (ab dem Alter von 4 Jahren), die nur unzureichend auf eine topische Therapie und Phototherapien angesprochen haben oder für die diese Therapien nicht geeignet sind.

Hidradenitis suppurativa (Acne inversa)

Humira ist indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven Hidradenitis suppurativa (HS) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren, die unzureichend auf eine konventionelle systemische HS-Therapie ansprechen (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2).

Morbus Crohn

Humira ist indiziert zur Behandlung des mittelschweren bis schweren, aktiven Morbus Crohn bei erwachsenen Patienten, die trotz einer vollständigen und adäquaten Therapie mit einem Glukokortikoid und/oder einem Immunsuppressivum nicht ausreichend angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit gegenüber einer solchen Therapie haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist.

Morbus Crohn bei Kindern und Jugendlichen

Humira ist indiziert zur Behandlung des mittelschweren bis schweren, aktiven Morbus Crohn bei Kindern und Jugendlichen (ab dem Alter von 6 Jahren), die nur unzureichend auf eine konventionelle Therapie, einschließlich primärer Ernährungstherapie und einem Glukokortikoid und/oder einem Immunsuppressivum, angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit gegenüber einer solchen Therapie haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist.

Colitis ulcerosa

Humira ist indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven Colitis ulcerosa bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie, einschließlich Glukokortikoide und 6-Mercaptopurin (6-MP) oder Azathioprin (AZA), unzureichend angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit gegenüber einer solchen Therapie haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist.

Uveitis

Humira ist indiziert zur Behandlung der nicht Infektiösen Uveitis intermedia, Uveitis posterior und Panuveitis bei erwachsenen Patienten, die nur unzureichend auf Kortikosteroide angesprochen haben, eine Kortikosteroid sparende Behandlung benötigen oder für die eine Behandlung mit Kortikosteroiden nicht geeignet ist.

Die optimale Behandlungsdauer ist nicht festgeschrieben.

Als Mindestalter wurden 2 Jahre angenommen.

Operationalisierung der Anwendungsgebiete:

- M05.- Seropositive chronische Polyarthritis
- M06.- Sonstige chronische Polyarthritis
- M07.- Arthritis psoriatica und Arthritiden bei gastrointestinalen Grundkrankheiten
- M08.3 Juvenile chronische Arthritis (seronegativ), polyartikuläre Form
- M45.- Spondylitis ankylosans
- K50.- Crohn-Krankheit [Enteritis regionalis] [Morbus Crohn]
- K51.- Colitis ulcerosa
- L40.- Psoriasis

Kritik der Operationalisierung

Die Operationalisierung wurde nur als befriedigend bewertet, weil die Nebenbedingungen nicht gewürdigt werden konnten. Die Indikationen Akne inversa und Uveitis wurden erst 2015 bzw. 2016 zugelassen, so daß sie im Beobachtungszeitraum 2010 bis 2011 Off-Label-Use darstellten.

3.5.2.2. Ergebnisse:

3.5.2.2.1 Übersicht: Verordnungen nach Altersgruppen

Mit Adalimumab wurden n=41.345 (OLU+ILU) bzw. n=41.242 (ILU+IOLU) Patienten behandelt (Tab. 3.5.2.2.1.1). Bei 99,97% der Patienten standen der Auswertung ambulant und ggf. anläßlich eines stationären Aufenthaltes im Beobachtungszeitraum kodierte Diagnosen, bei dem Rest ausschließlich anläßlich eines stationären Aufenthaltes kodierte Diagnosen zur Verfügung. Patienten mit IOLU machten 84% der OLU-Patienten aus. In erster Betrachtung gemäß Operationalisierung betrug ILU 98%, OLU 2% und IOLU 1%.

Tabelle 3.5.2.2.1.1: Verordnung von Adalimumab im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU)

	CNT_D_PSID **_IOLU**	CNT_D_PSID **_ILU**	CNT_D_PSID **_OLU**	Anteil IOLU an OLU	Anteil ambulant
	538	40704	641	83,93%	
total	41242		41345		
total	1,3%	98,4%	1,6%		
ambulant	650	40559	775	83,87%	
	41209		41334		
	1,6%	98,1%	1,9%		99,97%

Die Altersverteilungen der drei Gruppen (ILU, OLU, IOLU) waren vergleichbar mit Gipfeln in der 5. und 6. Dekade (Tab. 3.5.2.2.1.2, Abb. 3.5.2.2.2.1), soweit die Datenschutzregelung eine Einschätzung erlaubte.

Tabelle 3.5.2.2.1.2: Verordnung von Adalimumab im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	CNT_D_PSID **_IOLU**	CNT_D_PSID **_ILU**	CNT_D_PSID **_OLU**
< 1			
1 < 14	79	249	92
14 < 18	46	373	51
18 < 30	94	4691	116
30 < 40	85	5842	101
40 < 50	73	9990	98
50 < 60	82	10069	91
60 < 70	41	5784	48
70 < 80	30	3306	35
80 < 90	30	394	30
90 < 100		30	
>= 100			
subtotal min	502	40699	633
subtotal max	560	40728	662
total min	41201		41332
total max	41288		41390
total min	1,2%	98,5%	1,5%
total max	1,4%	98,4%	1,6%

3.5.2.2.2 Übersicht: Verordnungen nach Geschlecht und Altersgruppen

Bei einem Anteil von etwa 58% (Datenschutzregelung) des weiblichen Geschlechtes („1“) war die Quote des OLU bezüglich des Anwendungsgebietes bei beiden Geschlechtern vergleichbar (Tab. 3.5.2.2.2.1, Abb. 3.5.2.2.2.1), soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung erlaubte.

Tabelle 3.5.2.2.2.1: Verordnung von Adalimumab im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht (1=w, 2=m)

AGEGROUP	SEX	CNT_D_PSID_**IOLU**	CNT_D_PSID_**ILU**	CNT_D_PSID_**OLU**	SEX	CNT_D_PSID_**IOLU**	CNT_D_PSID_**ILU**	CNT_D_PSID_**OLU**
< 1	1				2	0	0	0
1 < 14	1	52	170	59	2	30	79	33
14 < 18	1	30	242	33	2	30	131	30
18 < 30	1	61	2615	74	2	33	2076	42
30 < 40	1	38	2969	45	2	47	2873	56
40 < 50	1	49	5239	59	2	30	4751	39
50 < 60	1	51	6006	57	2	31	4063	34
60 < 70	1	30	3813	36	2	30	1971	30
70 < 80	1	30	2414	30	2	30	892	30
80 < 90	1	30	301	30	2	30	93	30
90 < 100	1		30		2	0	0	0
>= 100	1				2	0	0	0
subtotal min		255	23770	365		117	16929	208
subtotal max		371	23799	423		291	16929	324
total min		24025		24135		17046		17137
total max		24170		24222		17220		17253
total min		1,1%	98,5%	1,5%		0,7%	98,8%	1,2%
total max		1,5%	98,3%	1,7%		1,7%	98,1%	1,9%
total min								41272
total max								41475
total min				58,5%				41,5%
total max				58,4%				41,6%

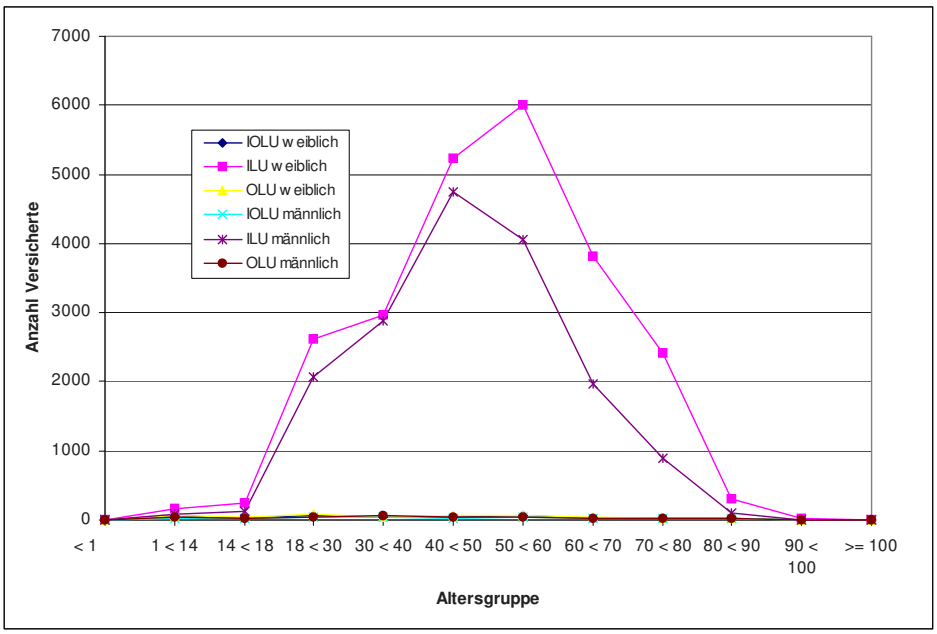


Abbildung 3.5.2.2.2.1: Verordnung von Adalimumab im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht

3.5.2.2.3 Analyse der Diagnosen in der In-Label-Gruppe

In der ILU-Gruppe fanden sich 40.704 Nennungen von 222 Kodes gemäß Operationalisierung, also die Größe der ILU-Gruppe 3,3fach übersteigend (Tab. 3.5.2.2.3.1). Ursachen können nur Mehrfachkodierungen sein, also Komorbiditäten und oder infolge zwischen Ärzten und über die Quartale variierender Kodiergewohnheiten wechselnde Kodes, auch unterschiedliche Kodes zum selben Sachverhalt. Dennoch ist sicher, daß jedem Versicherten der ILU-Gruppe mindestens einmal einer dieser In-Label-Kodes zugeordnet wurde. Führend war der unspezifische Kode M0699 (Chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen).

Tabelle 3.5.2.2.3.1: Verordnung von Adalimumab im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU): Versicherte mit Nennung der Indikationen

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen	Anteil an ILU total
K500	Crohn-Krankheit des Dünndarmes	3942	3,0%	9,68%
K501	Crohn-Krankheit des Dickdarmes	3912	2,9%	9,61%
K508	Sonstige Crohn-Krankheit	391	0,3%	0,96%
K5080	Crohn-Krankheit des Magens	177	0,1%	0,43%
K5081	Crohn-Krankheit der Speiseröhre	30	0,0%	0,07%
K5082	Crohn-Krankheit der Speiseröhre und des Magen-Darm-Traktes, mehrere Teilbereiche betreffend	1376	1,0%	3,38%
K5088	Sonstige Crohn-Krankheit	1244	0,9%	3,06%
K509	Crohn-Krankheit, nicht näher bezeichnet	7517	5,6%	18,47%
K510	Ulzeröse (chronische) Pankolitis	572	0,4%	1,41%
K512	Ulzeröse (chronische) Proktitis	123	0,1%	0,30%
K513	Ulzeröse (chronische) Rektosigmoiditis	121	0,1%	0,30%
K514	Inflammatorische Polypen des Kolons	41	0,0%	0,10%
K515	Linksseitige Kolitis	96	0,1%	0,24%
K518	Sonstige Colitis ulcerosa	629	0,5%	1,55%
K519	Colitis ulcerosa, nicht näher bezeichnet	2065	1,6%	5,07%
L400	Psoriasis vulgaris	8875	6,7%	21,80%
L401	Generalisierte Psoriasis pustulosa	503	0,4%	1,24%
L402	Akrodermatitis continua suppurativa [Hallopeau]	30	0,0%	0,07%
L403	Psoriasis pustulosa palmoplantaris	730	0,5%	1,79%
L404	Psoriasis guttata	244	0,2%	0,60%
L405	Psoriasis-Arthropathie	9146	6,9%	22,47%
L408	Sonstige Psoriasis	2180	1,6%	5,36%
L409	Psoriasis, nicht näher bezeichnet	7714	5,8%	18,95%
M050	Felty-Syndrom	30	0,0%	0,07%
M0500	Felty-Syndrom: Mehrere Lokalisationen	106	0,1%	0,26%
M0501	Felty-Syndrom: Schulterregion [Klavikula, Skapula, Akromioklavikular-, Schulter-, Sternoklavikulargelenk]	30	0,0%	0,07%
M0502	Felty-Syndrom: Oberarm [Humerus, Ellenbogengelenk]	30	0,0%	0,07%
M0503	Felty-Syndrom: Unterarm [Radius, Ulna, Handgelenk]	30	0,0%	0,07%

M0504	Felty-Syndrom: Hand [Finger, Handwurzel, Mittelhand, Gelenke zwischen diesen Knochen]	30	0,0%	0,07%
M0505	Felty-Syndrom: Beckenregion und Oberschenkel [Becken, Femur, Gesäß, Hüfte, Hüftgelenk, Iliosakralgelenk]	30	0,0%	0,07%
M0506	Felty-Syndrom: Unterschenkel [Fibula, Tibia, Kniegelenk]	30	0,0%	0,07%
M0507	Felty-Syndrom: Knöchel und Fuß [Fußwurzel, Mittelfuß, Zehen, Sprunggelenk, sonstige Gelenke des Fußes]	30	0,0%	0,07%
M0508	Felty-Syndrom: Sonstige [Hals, Kopf, Rippen, Rumpf, Schädel, Wirbelsäule]	30	0,0%	0,07%
M0509	Felty-Syndrom: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen	45	0,0%	0,11%
M051	Lungenmanifestation der seropositiven chronischen Polyarthritis	30	0,0%	0,07%
M0510	Lungenmanifestation der seropositiven chronischen Polyarthritis: Mehrere Lokalisationen	85	0,1%	0,21%
M0511	Lungenmanifestation der seropositiven chronischen Polyarthritis: Schulterregion [Klavikula, Skapula, Akromioklavikular-, Schulter-, Sternoklavikulargelenk]	30	0,0%	0,07%
M0512	Lungenmanifestation der seropositiven chronischen Polyarthritis: Oberarm [Humerus, Ellenbogengelenk]	30	0,0%	0,07%
M0514	Lungenmanifestation der seropositiven chronischen Polyarthritis: Hand [Finger, Handwurzel, Mittelhand, Gelenke zwischen diesen Knochen]	30	0,0%	0,07%
M0518	Lungenmanifestation der seropositiven chronischen Polyarthritis: Sonstige [Hals, Kopf, Rippen, Rumpf, Schädel, Wirbelsäule]	30	0,0%	0,07%
M0519	Lungenmanifestation der seropositiven chronischen Polyarthritis: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen	30	0,0%	0,07%
M052	Vaskulitis bei seropositiver chronischer Polyarthritis	33	0,0%	0,08%
M0520	Vaskulitis bei seropositiver chronischer Polyarthritis: Mehrere Lokalisationen	77	0,1%	0,19%
M0523	Vaskulitis bei seropositiver chronischer Polyarthritis: Unterarm [Radius, Ulna, Handgelenk]	30	0,0%	0,07%
M0524	Vaskulitis bei seropositiver chronischer Polyarthritis: Hand [Finger, Handwurzel, Mittelhand, Gelenke zwischen diesen Knochen]	30	0,0%	0,07%
M0525	Vaskulitis bei seropositiver chronischer Polyarthritis: Beckenregion und Oberschenkel [Becken, Femur, Gesäß, Hüfte, Hüftgelenk, Iliosakralgelenk]	30	0,0%	0,07%

M0526	Vaskulitis bei seropositiver chronischer Polyarthritis: Unterschenkel [Fibula, Tibia, Kniegelenk]	30	0,0%	0,07%
M0527	Vaskulitis bei seropositiver chronischer Polyarthritis: Knöchel und Fuß [Fußwurzel, Mittelfuß, Zehen, Sprunggelenk, sonstige Gelenke des Fußes]	30	0,0%	0,07%
M0528	Vaskulitis bei seropositiver chronischer Polyarthritis: Sonstige [Hals, Kopf, Rippen, Rumpf, Schädel, Wirbelsäule]	30	0,0%	0,07%
M0529	Vaskulitis bei seropositiver chronischer Polyarthritis: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen	39	0,0%	0,10%
M053	Seropositive chronische Polyarthritis mit Beteiligung sonstiger Organe und Organsysteme	105	0,1%	0,26%
M0530	Seropositive chronische Polyarthritis mit Beteiligung sonstiger Organe und Organsysteme: Mehrere Lokalisationen	496	0,4%	1,22%
M0531	Seropositive chronische Polyarthritis mit Beteiligung sonstiger Organe und Organsysteme: Schulterregion [Klavikula, Skapula, Akromioklavikular-, Schulter-, Sternoklavikulargelenk]	30	0,0%	0,07%
M0532	Seropositive chronische Polyarthritis mit Beteiligung sonstiger Organe und Organsysteme: Oberarm [Humerus, Ellenbogengelenk]	30	0,0%	0,07%
M0533	Seropositive chronische Polyarthritis mit Beteiligung sonstiger Organe und Organsysteme: Unterarm [Radius, Ulna, Handgelenk]	30	0,0%	0,07%
M0534	Seropositive chronische Polyarthritis mit Beteiligung sonstiger Organe und Organsysteme: Hand [Finger, Handwurzel, Mittelhand, Gelenke zwischen diesen Knochen]	50	0,0%	0,12%
M0535	Seropositive chronische Polyarthritis mit Beteiligung sonstiger Organe und Organsysteme: Beckenregion und Oberschenkel [Becken, Femur, Gesäß, Hüfte, Hüftgelenk, Iliosakralgelenk]	30	0,0%	0,07%
M0536	Seropositive chronische Polyarthritis mit Beteiligung sonstiger Organe und Organsysteme: Unterschenkel [Fibula, Tibia, Kniegelenk]	30	0,0%	0,07%
M0537	Seropositive chronische Polyarthritis mit Beteiligung sonstiger Organe und Organsysteme: Knöchel und Fuß [Fußwurzel, Mittelfuß, Zehen, Sprunggelenk, sonstige Gelenke des Fußes]	32	0,0%	0,08%

M0538	Seropositive chronische Polyarthritis mit Beteiligung sonstiger Organe und Organsysteme: Sonstige [Hals, Kopf, Rippen, Rumpf, Schädel, Wirbelsäule]	152	0,1%	0,37%
M0539	Seropositive chronische Polyarthritis mit Beteiligung sonstiger Organe und Organsysteme: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen	190	0,1%	0,47%
M058	Sonstige seropositive chronische Polyarthritis	673	0,5%	1,65%
M0580	Sonstige seropositive chronische Polyarthritis: Mehrere Lokalisationen	5501	4,1%	13,51%
M0581	Sonstige seropositive chronische Polyarthritis: Schulterregion [Klavikula, Skapula, Akromioklavikular-, Schulter-, Sternoklavikulargelenk]	36	0,0%	0,09%
M0582	Sonstige seropositive chronische Polyarthritis: Oberarm [Humerus, Ellenbogengelenk]	31	0,0%	0,08%
M0583	Sonstige seropositive chronische Polyarthritis: Unterarm [Radius, Ulna, Handgelenk]	93	0,1%	0,23%
M0584	Sonstige seropositive chronische Polyarthritis: Hand [Finger, Handwurzel, Mittelhand, Gelenke zwischen diesen Knochen]	250	0,2%	0,61%
M0585	Sonstige seropositive chronische Polyarthritis: Beckenregion und Oberschenkel [Becken, Femur, Gesäß, Hüfte, Hüftgelenk, Iliosakralgelenk]	38	0,0%	0,09%
M0586	Sonstige seropositive chronische Polyarthritis: Unterschenkel [Fibula, Tibia, Kniegelenk]	102	0,1%	0,25%
M0587	Sonstige seropositive chronische Polyarthritis: Knöchel und Fuß [Fußwurzel, Mittelfuß, Zehen, Sprunggelenk, sonstige Gelenke des Fußes]	205	0,2%	0,50%
M0588	Sonstige seropositive chronische Polyarthritis: Sonstige [Hals, Kopf, Rippen, Rumpf, Schädel, Wirbelsäule]	80	0,1%	0,20%
M0589	Sonstige seropositive chronische Polyarthritis: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen	682	0,5%	1,68%
M059	Seropositive chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet	912	0,7%	2,24%
M0590	Seropositive chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Mehrere Lokalisationen	3955	3,0%	9,72%
M0591	Seropositive chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Schulterregion [Klavikula, Skapula, Akromioklavikular-, Schulter-, Sternoklavikulargelenk]	32	0,0%	0,08%
M0592	Seropositive chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Oberarm [Humerus, Ellenbogengelenk]	30	0,0%	0,07%
M0593	Seropositive chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Unterarm [Radius, Ulna, Handgelenk]	30	0,0%	0,07%

M0594	Seropositive chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Hand [Finger, Handwurzel, Mittelhand, Gelenke zwischen diesen Knochen]	182	0,1%	0,45%
M0595	Seropositive chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Beckenregion und Oberschenkel [Becken, Femur, Gesäß, Hüfte, Hüftgelenk, Iliosakralgelenk]	30	0,0%	0,07%
M0596	Seropositive chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Unterschenkel [Fibula, Tibia, Kniegelenk]	35	0,0%	0,09%
M0597	Seropositive chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Knöchel und Fuß [Fußwurzel, Mittelfuß, Zehen, Sprunggelenk, sonstige Gelenke des Fußes]	36	0,0%	0,09%
M0598	Seropositive chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Sonstige [Hals, Kopf, Rippen, Rumpf, Schädel, Wirbelsäule]	57	0,0%	0,14%
M0599	Seropositive chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen	2003	1,5%	4,92%
M060	Seronegative chronische Polyarthritis	545	0,4%	1,34%
M0600	Seronegative chronische Polyarthritis: Mehrere Lokalisationen	3412	2,6%	8,38%
M0601	Seronegative chronische Polyarthritis: Schulterregion [Klavikula, Skapula, Akromioklavikular-, Schulter-, Sternoklavikulargelenk]	30	0,0%	0,07%
M0602	Seronegative chronische Polyarthritis: Oberarm [Humerus, Ellenbogengelenk]	30	0,0%	0,07%
M0603	Seronegative chronische Polyarthritis: Unterarm [Radius, Ulna, Handgelenk]	30	0,0%	0,07%
M0604	Seronegative chronische Polyarthritis: Hand [Finger, Handwurzel, Mittelhand, Gelenke zwischen diesen Knochen]	103	0,1%	0,25%
M0605	Seronegative chronische Polyarthritis: Beckenregion und Oberschenkel [Becken, Femur, Gesäß, Hüfte, Hüftgelenk, Iliosakralgelenk]	30	0,0%	0,07%
M0606	Seronegative chronische Polyarthritis: Unterschenkel [Fibula, Tibia, Kniegelenk]	32	0,0%	0,08%
M0607	Seronegative chronische Polyarthritis: Knöchel und Fuß [Fußwurzel, Mittelfuß, Zehen, Sprunggelenk, sonstige Gelenke des Fußes]	40	0,0%	0,10%
M0608	Seronegative chronische Polyarthritis: Sonstige [Hals, Kopf, Rippen, Rumpf, Schädel, Wirbelsäule]	63	0,0%	0,15%
M0609	Seronegative chronische Polyarthritis: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen	966	0,7%	2,37%
M061	Adulte Form der Still-Krankheit	30	0,0%	0,07%
M0610	Adulte Form der Still-Krankheit: Mehrere Lokalisationen	47	0,0%	0,12%

M0613	Adulte Form der Still-Krankheit: Unterarm [Radius, Ulna, Handgelenk]	30	0,0%	0,07%
M0614	Adulte Form der Still-Krankheit: Hand [Finger, Handwurzel, Mittelhand, Gelenke zwischen diesen Knochen]	30	0,0%	0,07%
M0617	Adulte Form der Still-Krankheit: Knöchel und Fuß [Fußwurzel, Mittelfuß, Zehen, Sprunggelenk, sonstige Gelenke des Fußes]	30	0,0%	0,07%
M0618	Adulte Form der Still-Krankheit: Sonstige [Hals, Kopf, Rippen, Rumpf, Schädel, Wirbelsäule]	30	0,0%	0,07%
M0619	Adulte Form der Still-Krankheit: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen	30	0,0%	0,07%
M062	Bursitis bei chronischer Polyarthritis	30	0,0%	0,07%
M0620	Bursitis bei chronischer Polyarthritis: Mehrere Lokalisationen	30	0,0%	0,07%
M0621	Bursitis bei chronischer Polyarthritis: Schulterregion [Klavikula, Skapula, Akromioklavikular-, Schulter-, Sternoklavikulargelenk]	30	0,0%	0,07%
M0622	Bursitis bei chronischer Polyarthritis: Oberarm [Humerus, Ellenbogengelenk]	30	0,0%	0,07%
M0623	Bursitis bei chronischer Polyarthritis: Unterarm [Radius, Ulna, Handgelenk]	30	0,0%	0,07%
M0624	Bursitis bei chronischer Polyarthritis: Hand [Finger, Handwurzel, Mittelhand, Gelenke zwischen diesen Knochen]	30	0,0%	0,07%
M0625	Bursitis bei chronischer Polyarthritis: Beckenregion und Oberschenkel [Becken, Femur, Gesäß, Hüfte, Hüftgelenk, Iliosakralgelenk]	30	0,0%	0,07%
M0626	Bursitis bei chronischer Polyarthritis: Unterschenkel [Fibula, Tibia, Kniegelenk]	30	0,0%	0,07%
M0627	Bursitis bei chronischer Polyarthritis: Knöchel und Fuß [Fußwurzel, Mittelfuß, Zehen, Sprunggelenk, sonstige Gelenke des Fußes]	32	0,0%	0,08%
M0628	Bursitis bei chronischer Polyarthritis: Sonstige [Hals, Kopf, Rippen, Rumpf, Schädel, Wirbelsäule]	30	0,0%	0,07%
M0629	Bursitis bei chronischer Polyarthritis: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen	30	0,0%	0,07%
M063	Rheumaknoten	104	0,1%	0,26%
M0630	Rheumaknoten: Mehrere Lokalisationen	293	0,2%	0,72%
M0631	Rheumaknoten: Schulterregion [Klavikula, Skapula, Akromioklavikular-, Schulter-, Sternoklavikulargelenk]	30	0,0%	0,07%
M0632	Rheumaknoten: Oberarm [Humerus, Ellenbogengelenk]	60	0,0%	0,15%
M0633	Rheumaknoten: Unterarm [Radius, Ulna, Handgelenk]	37	0,0%	0,09%

M0634	Rheumaknoten: Hand [Finger, Handwurzel, Mittelhand, Gelenke zwischen diesen Knochen]	163	0,1%	0,40%
M0635	Rheumaknoten: Beckenregion und Oberschenkel [Becken, Femur, Gesäß, Hüfte, Hüftgelenk, Iliosakralgelenk]	30	0,0%	0,07%
M0636	Rheumaknoten: Unterschenkel [Fibula, Tibia, Kniegelenk]	30	0,0%	0,07%
M0637	Rheumaknoten: Knöchel und Fuß [Fußwurzel, Mittelfuß, Zehen, Sprunggelenk, sonstige Gelenke des Fußes]	96	0,1%	0,24%
M0638	Rheumaknoten: Sonstige [Hals, Kopf, Rippen, Rumpf, Schädel, Wirbelsäule]	30	0,0%	0,07%
M0639	Rheumaknoten: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen	100	0,1%	0,25%
M064	Entzündliche Polyarthropathie	38	0,0%	0,09%
M0640	Entzündliche Polyarthropathie: Mehrere Lokalisationen	294	0,2%	0,72%
M0641	Entzündliche Polyarthropathie: Schulterregion [Klavikula, Skapula, Akromioklavikular-, Schulter-, Sternoklavikulargelenk]	30	0,0%	0,07%
M0642	Entzündliche Polyarthropathie: Oberarm [Humerus, Ellenbogengelenk]	30	0,0%	0,07%
M0643	Entzündliche Polyarthropathie: Unterarm [Radius, Ulna, Handgelenk]	30	0,0%	0,07%
M0644	Entzündliche Polyarthropathie: Hand [Finger, Handwurzel, Mittelhand, Gelenke zwischen diesen Knochen]	42	0,0%	0,10%
M0645	Entzündliche Polyarthropathie: Beckenregion und Oberschenkel [Becken, Femur, Gesäß, Hüfte, Hüftgelenk, Iliosakralgelenk]	30	0,0%	0,07%
M0646	Entzündliche Polyarthropathie: Unterschenkel [Fibula, Tibia, Kniegelenk]	30	0,0%	0,07%
M0647	Entzündliche Polyarthropathie: Knöchel und Fuß [Fußwurzel, Mittelfuß, Zehen, Sprunggelenk, sonstige Gelenke des Fußes]	30	0,0%	0,07%
M0648	Entzündliche Polyarthropathie: Sonstige [Hals, Kopf, Rippen, Rumpf, Schädel, Wirbelsäule]	30	0,0%	0,07%
M0649	Entzündliche Polyarthropathie: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen	133	0,1%	0,33%
M068	Sonstige näher bezeichnete chronische Polyarthritis	183	0,1%	0,45%
M0680	Sonstige näher bezeichnete chronische Polyarthritis: Mehrere Lokalisationen	1149	0,9%	2,82%
M0681	Sonstige näher bezeichnete chronische Polyarthritis: Schulterregion [Klavikula, Skapula, Akromioklavikular-, Schulter-, Sternoklavikulargelenk]	30	0,0%	0,07%
M0682	Sonstige näher bezeichnete chronische Polyarthritis: Oberarm [Humerus, Ellenbogengelenk]	30	0,0%	0,07%

M0683	Sonstige näher bezeichnete chronische Polyarthritis: Unterarm [Radius, Ulna, Handgelenk]	30	0,0%	0,07%
M0684	Sonstige näher bezeichnete chronische Polyarthritis: Hand [Finger, Handwurzel, Mittelhand, Gelenke zwischen diesen Knochen]	85	0,1%	0,21%
M0685	Sonstige näher bezeichnete chronische Polyarthritis: Beckenregion und Oberschenkel [Becken, Femur, Gesäß, Hüfte, Hüftgelenk, Iliosakralgelenk]	30	0,0%	0,07%
M0686	Sonstige näher bezeichnete chronische Polyarthritis: Unterschenkel [Fibula, Tibia, Kniegelenk]	34	0,0%	0,08%
M0687	Sonstige näher bezeichnete chronische Polyarthritis: Knöchel und Fuß [Fußwurzel, Mittelfuß, Zehen, Sprunggelenk, sonstige Gelenke des Fußes]	58	0,0%	0,14%
M0688	Sonstige näher bezeichnete chronische Polyarthritis: Sonstige [Hals, Kopf, Rippen, Rumpf, Schädel, Wirbelsäule]	146	0,1%	0,36%
M0689	Sonstige näher bezeichnete chronische Polyarthritis: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen	323	0,2%	0,79%
M069	Chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet	3567	2,7%	8,76%
M0690	Chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Mehrere Lokalisationen	9059	6,8%	22,26%
M0691	Chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Schulterregion [Klavikula, Skapula, Akromioklavikular-, Schulter-, Sternoklavikulargelenk]	37	0,0%	0,09%
M0692	Chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Oberarm [Humerus, Ellenbogengelenk]	35	0,0%	0,09%
M0693	Chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Unterarm [Radius, Ulna, Handgelenk]	81	0,1%	0,20%
M0694	Chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Hand [Finger, Handwurzel, Mittelhand, Gelenke zwischen diesen Knochen]	241	0,2%	0,59%
M0695	Chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Beckenregion und Oberschenkel [Becken, Femur, Gesäß, Hüfte, Hüftgelenk, Iliosakralgelenk]	41	0,0%	0,10%
M0696	Chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Unterschenkel [Fibula, Tibia, Kniegelenk]	102	0,1%	0,25%
M0697	Chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Knöchel und Fuß [Fußwurzel,	171	0,1%	0,42%

	Mittelfuß, Zehen, Sprunggelenk, sonstige Gelenke des Fußes]			
M0698	Chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Sonstige [Hals, Kopf, Rippen, Rumpf, Schädel, Wirbelsäule]	112	0,1%	0,28%
M0699	Chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen	15771	11,9%	38,75%
M070	Distale interphalangeale Arthritis psoriatica	121	0,1%	0,30%
M0700	Distale interphalangeale Arthritis psoriatica: Mehrere Lokalisationen	475	0,4%	1,17%
M0704	Distale interphalangeale Arthritis psoriatica: Hand [Finger, Handwurzel, Mittelhand, Gelenke zwischen diesen Knochen]	163	0,1%	0,40%
M0707	Distale interphalangeale Arthritis psoriatica: Knöchel und Fuß [Fußwurzel, Mittelfuß, Zehen, Sprunggelenk, sonstige Gelenke des Fußes]	61	0,0%	0,15%
M0709	Distale interphalangeale Arthritis psoriatica: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen	195	0,1%	0,48%
M071	Arthritis mutilans	30	0,0%	0,07%
M0710	Arthritis mutilans: Mehrere Lokalisationen	166	0,1%	0,41%
M0711	Arthritis mutilans: Schulterregion [Klavikula, Skapula, Akromioklavikular-, Schulter-, Sternoklavikulargelenk]	30	0,0%	0,07%
M0712	Arthritis mutilans: Oberarm [Humerus, Ellenbogengelenk]	30	0,0%	0,07%
M0713	Arthritis mutilans: Unterarm [Radius, Ulna, Handgelenk]	30	0,0%	0,07%
M0714	Arthritis mutilans: Hand [Finger, Handwurzel, Mittelhand, Gelenke zwischen diesen Knochen]	33	0,0%	0,08%
M0715	Arthritis mutilans: Beckenregion und Oberschenkel [Becken, Femur, Gesäß, Hüfte, Hüftgelenk, Iliosakralgelenk]	30	0,0%	0,07%
M0716	Arthritis mutilans: Unterschenkel [Fibula, Tibia, Kniegelenk]	30	0,0%	0,07%
M0717	Arthritis mutilans: Knöchel und Fuß [Fußwurzel, Mittelfuß, Zehen, Sprunggelenk, sonstige Gelenke des Fußes]	30	0,0%	0,07%
M0718	Arthritis mutilans: Sonstige [Hals, Kopf, Rippen, Rumpf, Schädel, Wirbelsäule]	30	0,0%	0,07%
M0719	Arthritis mutilans: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen	90	0,1%	0,22%
M072	Spondylitis psoriatica	570	0,4%	1,40%
M073	Sonstige psoriatische Arthritiden	405	0,3%	0,99%
M0730	Sonstige psoriatische Arthritiden: Mehrere Lokalisationen	2279	1,7%	5,60%
M0731	Sonstige psoriatische Arthritiden: Schulterregion [Klavikula, Skapula, Akromioklavikular-, Schulter-, Sternoklavikulargelenk]	37	0,0%	0,09%

M0732	Sonstige psoriatische Arthritiden: Oberarm [Humerus, Ellenbogengelenk]	30	0,0%	0,07%
M0733	Sonstige psoriatische Arthritiden: Unterarm [Radius, Ulna, Handgelenk]	33	0,0%	0,08%
M0734	Sonstige psoriatische Arthritiden: Hand [Finger, Handwurzel, Mittelhand, Gelenke zwischen diesen Knochen]	129	0,1%	0,32%
M0735	Sonstige psoriatische Arthritiden: Beckenregion und Oberschenkel [Becken, Femur, Gesäß, Hüfte, Hüftgelenk, Iliosakralgelenk]	68	0,1%	0,17%
M0736	Sonstige psoriatische Arthritiden: Unterschenkel [Fibula, Tibia, Kniegelenk]	107	0,1%	0,26%
M0737	Sonstige psoriatische Arthritiden: Knöchel und Fuß [Fußwurzel, Mittelfuß, Zehen, Sprunggelenk, sonstige Gelenke des Fußes]	76	0,1%	0,19%
M0738	Sonstige psoriatische Arthritiden: Sonstige [Hals, Kopf, Rippen, Rumpf, Schädel, Wirbelsäule]	167	0,1%	0,41%
M0739	Sonstige psoriatische Arthritiden: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen	4252	3,2%	10,45%
M074	Arthritis bei Crohn-Krankheit [Enteritis regionalis]	34	0,0%	0,08%
M0740	Arthritis bei Crohn-Krankheit [Enteritis regionalis]: Mehrere Lokalisationen	208	0,2%	0,51%
M0741	Arthritis bei Crohn-Krankheit [Enteritis regionalis]: Schulterregion [Klavikula, Skapula, Akromioklavikular-, Schulter-, Sternoklavikulargelenk]	30	0,0%	0,07%
M0743	Arthritis bei Crohn-Krankheit [Enteritis regionalis]: Unterarm [Radius, Ulna, Handgelenk]	30	0,0%	0,07%
M0744	Arthritis bei Crohn-Krankheit [Enteritis regionalis]: Hand [Finger, Handwurzel, Mittelhand, Gelenke zwischen diesen Knochen]	30	0,0%	0,07%
M0745	Arthritis bei Crohn-Krankheit [Enteritis regionalis]: Beckenregion und Oberschenkel [Becken, Femur, Gesäß, Hüfte, Hüftgelenk, Iliosakralgelenk]	30	0,0%	0,07%
M0746	Arthritis bei Crohn-Krankheit [Enteritis regionalis]: Unterschenkel [Fibula, Tibia, Kniegelenk]	30	0,0%	0,07%
M0747	Arthritis bei Crohn-Krankheit [Enteritis regionalis]: Knöchel und Fuß [Fußwurzel, Mittelfuß, Zehen, Sprunggelenk, sonstige Gelenke des Fußes]	30	0,0%	0,07%
M0748	Arthritis bei Crohn-Krankheit [Enteritis regionalis]: Sonstige [Hals, Kopf, Rippen, Rumpf, Schädel, Wirbelsäule]	35	0,0%	0,09%

M0749	Arthritis bei Crohn-Krankheit [Enteritis regionalis]: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen	182	0,1%	0,45%
M075	Arthritis bei Colitis ulcerosa	30	0,0%	0,07%
M0750	Arthritis bei Colitis ulcerosa: Mehrere Lokalisationen	64	0,0%	0,16%
M0752	Arthritis bei Colitis ulcerosa: Oberarm [Humerus, Ellenbogengelenk]	30	0,0%	0,07%
M0753	Arthritis bei Colitis ulcerosa: Unterarm [Radius, Ulna, Handgelenk]	30	0,0%	0,07%
M0754	Arthritis bei Colitis ulcerosa: Hand [Finger, Handwurzel, Mittelhand, Gelenke zwischen diesen Knochen]	30	0,0%	0,07%
M0755	Arthritis bei Colitis ulcerosa: Beckenregion und Oberschenkel [Becken, Femur, Gesäß, Hüfte, Hüftgelenk, Iliosakralgelenk]	30	0,0%	0,07%
M0756	Arthritis bei Colitis ulcerosa: Unterschenkel [Fibula, Tibia, Kniegelenk]	30	0,0%	0,07%
M0757	Arthritis bei Colitis ulcerosa: Knöchel und Fuß [Fußwurzel, Mittelfuß, Zehen, Sprunggelenk, sonstige Gelenke des Fußes]	30	0,0%	0,07%
M0758	Arthritis bei Colitis ulcerosa: Sonstige [Hals, Kopf, Rippen, Rumpf, Schädel, Wirbelsäule]	30	0,0%	0,07%
M0759	Arthritis bei Colitis ulcerosa: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen	41	0,0%	0,10%
M076	Sonstige Arthritiden bei gastrointestinalen Grundkrankheiten	30	0,0%	0,07%
M0760	Sonstige Arthritiden bei gastrointestinalen Grundkrankheiten: Mehrere Lokalisationen	30	0,0%	0,07%
M0765	Sonstige Arthritiden bei gastrointestinalen Grundkrankheiten: Beckenregion und Oberschenkel [Becken, Femur, Gesäß, Hüfte, Hüftgelenk, Iliosakralgelenk]	30	0,0%	0,07%
M0767	Sonstige Arthritiden bei gastrointestinalen Grundkrankheiten: Knöchel und Fuß [Fußwurzel, Mittelfuß, Zehen, Sprunggelenk, sonstige Gelenke des Fußes]	30	0,0%	0,07%
M0768	Sonstige Arthritiden bei gastrointestinalen Grundkrankheiten: Sonstige [Hals, Kopf, Rippen, Rumpf, Schädel, Wirbelsäule]	30	0,0%	0,07%
M0769	Sonstige Arthritiden bei gastrointestinalen Grundkrankheiten: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen	30	0,0%	0,07%
M083	Juvenile chronische Arthritis (seronegativ), polyartikuläre Form	666	0,5%	1,64%
M450	Spondylitis ankylosans	1539	1,2%	3,78%
M4500	Spondylitis ankylosans: Mehrere Lokalisationen der Wirbelsäule	3848	2,9%	9,45%
M4501	Spondylitis ankylosans: Okzipito-Atlanto-Axialbereich	30	0,0%	0,07%
M4502	Spondylitis ankylosans: Zervikalbereich	109	0,1%	0,27%

M4503	Spondylitis ankylosans: Zervikothorakalbereich	75	0,1%	0,18%
M4504	Spondylitis ankylosans: Thorakalbereich	126	0,1%	0,31%
M4505	Spondylitis ankylosans: Thorakolumbalbereich	207	0,2%	0,51%
M4506	Spondylitis ankylosans: Lumbalbereich	300	0,2%	0,74%
M4507	Spondylitis ankylosans: Lumbosakralbereich	432	0,3%	1,06%
M4508	Spondylitis ankylosans: Sakral- und Sakrokokzygealbereich	179	0,1%	0,44%
M4509	Spondylitis ankylosans: Nicht näher bezeichnete Lokalisation	7023	5,3%	17,25%
			133081	
			ILU total	40704

3.5.2.2.4 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen

Als Mindestalter wurden 2 Jahre angenommen. Diese Altersgrenze konnte aus methodischen Gründen nicht gewürdigt werden. Gemäß Tabellen 3.5.2.2.2.1 und 3.5.2.2.4.1 waren, soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung zulässt, 0,8% der Patienten jünger als 14 Jahre entsprechend 341 Patienten.

Tabelle 3.5.2.2.4.1: Verordnung von Adalimumab im Alter von <18 Jahren (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	ILU+OLU
< 1 min	0,00000%	0,00000%	0,00000%	0,000%
1 < 14 min	0,19174%	0,60244%	0,22259%	0,825%
14 < 18 min	0,11165%	0,90245%	0,12339%	1,026%
< 1 max	0,00000%	0,00000%	0,00000%	0,000%
1 < 14 max	0,19134%	0,60159%	0,22228%	0,824%
14 < 18 max	0,11141%	0,90118%	0,12322%	1,024%
AGEGROUP	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	ILU+OLU
0 < 18 min	0,30339%	1,50489%	0,34598%	1,851%
0 < 18 max	0,30275%	1,50278%	0,34549%	1,848%

3.5.2.2.5 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen nach Geschlecht

Als Mindestalter wurden 2 Jahre angenommen. Diese Altersgrenze konnte aus methodischen Gründen nicht gewürdigt werden. Gemäß Tab. 3.5.2.2.2.1 und Tab. 3.5.2.2.5.1 wurde das Alter von 14 Jahren bei beiden Geschlechtern in vergleichbarem Umfang unterschritten, soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung erlaubte.

Tabelle 3.5.2.2.5.1: Verordnung von Adalimumab bei Kindern und Jugendlichen als Anteil aller Verordnungen gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU), differenziert nach Geschlecht (max/min gemäß Datenschutzregelung; 1=w, 2=m).

AGEGROUP	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**
< 1 min	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%
1 < 14 min	1	0,216%	0,704%	0,244%	2	0,006%	0,461%	0,193%
14 < 18 min	1	0,004%	1,003%	0,137%	2	0,006%	0,764%	0,006%

< 1 max	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%
1 < 14 max	1	0,215%	0,702%	0,244%	2	0,174%	0,458%	0,191%
14 < 18 max	1	0,124%	0,999%	0,136%	2	0,174%	0,759%	0,174%
AGEGROUP	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**
0 < 18 min	1	0,221%	1,707%	0,381%	2	0,012%	1,225%	0,198%
0 < 18 max	1	0,339%	1,701%	0,380%	2	0,348%	1,217%	0,365%

3.5.2.2.6 Analyse der Diagnosen in der Off-Label-Gruppe

In der OLU-Gruppe waren 30 Diagnosen mit 1.773 zu sichten. Hinter dem unspezifischen Kode M7909 (Rheumatismus, nicht näher bezeichnet: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen) könnte sich auch In-Label-Use verbergen, wenn man die Vorschrift des spezifischst möglichen Kodierens ignorierte (Tab. 3.5.2.2.6.1). An Rang 2 fand sich der Kode H209 (Iridozyklitis, nicht näher bezeichnet) mit 22,5% der OLU-Gruppe, an Rang 12 der Kode M0899 (Juvenile Arthritis, nicht näher bezeichnet: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen) mit 8,1% der OLU-Gruppe, an Rang 18 der Kode D869 (Sarkoidose, nicht näher bezeichnet) mit 5,9% der OLU-Gruppe. Diese disjunkten Kodes konnten 36,5% des Off-Label-Use erklären. Die unquantifizierten Kodes erlaubten weitere – aber eben nicht quantifizierbare – Aufklärung, indem eine Reihe Autoimmunkrankheiten identifiziert wurden (Tab. 3.5.2.2.6.2), die entsprechend in der Literatur diskutiert werden.

Tabelle 3.5.2.2.6.1: Verordnung von Adalimumab außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): die Diagnosen

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
M7909	Rheumatismus, nicht näher bezeichnet: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen	149	8,4%	23,2%
H209	Iridozyklitis, nicht näher bezeichnet	144	8,1%	22,5%
H522	Astigmatismus	144	8,1%	22,5%
I1090	Essentielle Hypertonie, nicht näher bezeichnet: Ohne Angabe einer hypertensiven Krise	129	7,3%	20,1%
H520	Hypermetropie	93	5,2%	14,5%
J069	Akute Infektion der oberen Atemwege, nicht näher bezeichnet	92	5,2%	14,4%
H200	Akute und subakute Iridozyklitis	88	5,0%	13,7%
Z129	Spezielle Verfahren zur Untersuchung auf Neubildung, nicht näher bezeichnet	81	4,6%	12,6%
Z309	Kontrazeptive Maßnahme, nicht näher bezeichnet	62	3,5%	9,7%
N898	Sonstige näher bezeichnete nichtentzündliche Krankheiten der Vagina	61	3,4%	9,5%
I1000	Benigne essentielle Hypertonie: Ohne Angabe einer hypertensiven Krise	56	3,2%	8,7%
M0899	Juvenile Arthritis, nicht näher bezeichnet: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen	52	2,9%	8,1%
F329	Depressive Episode, nicht näher bezeichnet	48	2,7%	7,5%
M0840	Juvenile chronische Arthritis, oligoartikuläre Form: Mehrere Lokalisationen	42	2,4%	6,6%
H521	Myopie	41	2,3%	6,4%

N390	Harnwegsinfektion, Lokalisation nicht näher bezeichnet	41	2,3%	6,4%
E780	Reine Hypercholesterinämie	39	2,2%	6,1%
D869	Sarkoidose, nicht näher bezeichnet	38	2,1%	5,9%
H201	Chronische Iridozyklitis	38	2,1%	5,9%
J459	Asthma bronchiale, nicht näher bezeichnet	37	2,1%	5,8%
M545	Kreuzschmerz	37	2,1%	5,8%
E1190	Nicht primär insulinabhängiger Diabetes mellitus [Typ-2-Diabetes]: Ohne Komplikationen: Nicht als entgleist bezeichnet	35	2,0%	5,5%
H524	Presbyopie	35	2,0%	5,5%
Z251	Notwendigkeit der Impfung gegen Grippe [Influenza]	35	2,0%	5,5%
M1399	Arthritis, nicht näher bezeichnet: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen	33	1,9%	5,1%
I839	Varizen der unteren Extremitäten ohne Ulzeration oder Entzündung	31	1,7%	4,8%
R522	Sonstiger chronischer Schmerz	31	1,7%	4,8%
Z961	Vorhandensein eines intraokularen Linsenimplantates	31	1,7%	4,8%
M8199	Osteoporose, nicht näher bezeichnet: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen	30	1,7%	4,7%
Gesamt Ergebnis		1773	1773	641

Tabelle 3.5.2.2.6.2: Verordnung von Adalimumab außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): unquantifizierte Diagnosen

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011
D860	Sarkoidose der Lunge
D862	Sarkoidose der Lunge mit Sarkoidose der Lymphknoten
D868	Sarkoidose an sonstigen und kombinierten Lokalisationen
D869	Sarkoidose, nicht näher bezeichnet
H200	Akute und subakute Iridozyklitis
H201	Chronische Iridozyklitis
H208	Sonstige Iridozyklitis
H209	Iridozyklitis, nicht näher bezeichnet
H221	Iridozyklitis bei sonstigen anderenorts klassifizierten Krankheiten
H300	Fokale Chorioretinitis
H301	Disseminierte Chorioretinitis
H302	Cyclitis posterior
H309	Chorioretinitis, nicht näher bezeichnet
L88	Pyoderma gangraenosum
M0800	Juvenile chronische Polyarthritis, adulter Typ: Mehrere Lokalisationen
M0810	Juvenile Spondylitis ankylosans: Mehrere Lokalisationen
M0820	Juvenile chronische Arthritis, systemisch beginnende Form: Mehrere Lokalisationen
M084	Juvenile chronische Arthritis, oligoartikuläre Form
M0840	Juvenile chronische Arthritis, oligoartikuläre Form: Mehrere Lokalisationen
M0846	Juvenile chronische Arthritis, oligoartikuläre Form: Unterschenkel [Fibula, Tibia, Kniegelenk]

M0849	Juvenile chronische Arthritis, oligoartikuläre Form: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen
M0880	Sonstige juvenile Arthritis: Mehrere Lokalisationen
M089	Juvenile Arthritis, nicht näher bezeichnet
M0890	Juvenile Arthritis, nicht näher bezeichnet: Mehrere Lokalisationen
M0899	Juvenile Arthritis, nicht näher bezeichnet: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen
M130	Polyarthritis, nicht näher bezeichnet
M1399	Arthritis, nicht näher bezeichnet: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen
M316	Sonstige Riesenzellarteriitis
M342	Systemische Sklerose, durch Arzneimittel oder chemische Substanzen induziert
M352	Behçet-Krankheit
M359	Krankheit mit Systembeteiligung des Bindegewebes, nicht näher bezeichnet
M7909	Rheumatismus, nicht näher bezeichnet: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen

Beim Vergleich der Häufigkeiten (Anteil an der Gruppe) der Nennungen aller ICD-Kodes der OLU-Gruppe mit den Häufigkeiten derselben Kodes der ILU-Gruppe wurden alle Kodes der OLU-Gruppe in der ILU-Gruppe angetroffen. Die angetroffenen Kodes bedeuten, daß in der ILU-Gruppe diese Diagnosen als Komorbiditäten oder Diagnosewechsel im Beobachtungszeitraum vertreten waren, die in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use hätten motiviert haben können, sofern es sich nicht um scheinbaren Off-Label-Use infolge unvollständiger Kodierung handelte. 10 Kodes waren in der OLU-Gruppe häufiger als in der ILU-Gruppe, 19 Kodes in der ILU-Gruppe (Abb. 3.5.2.6.1). Formallogisch kann nicht davon ausgegangen werden, nur die in der OLU-Gruppe häufigeren Diagnosen kämen als Motiv für einen Off-Label-Use in Frage, denn z.B. eine Komorbidität in der ILU-Gruppe kann sehr wohl in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use initiiert haben. Ist ein Kode aber in der OLU-Gruppe häufiger vertreten, so darf dies als einen beabsichtigten Off-Label-Use stützend interpretiert werden. Zu den Diagnosen mit den größten Differenzen gehörten Autoimmunkrankheiten (Tab. 3.5.2.2.6.3).

Tabelle 3.5.2.2.6.3: Verordnung von Adalimumab außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Vergleich mit den Häufigkeiten in der ILU-Gruppe (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe): Die Diagnosen

ICD_CODE	Differenz Anteil in OLU-Gruppe minus ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an ILU total	ErsterWert von Anteil an OLU-Gruppe	ErsterWert von ICD_TITEL_2010/2011
H209	19,35%	3,12%	22,46%	Iridozyklitis, nicht näher bezeichnet
H200	11,32%	2,41%	13,73%	Akute und subakute Iridozyklitis
M0899	7,01%	1,11%	8,11%	Juvenile Arthritis, nicht näher bezeichnet: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen
M0840	5,93%	0,62%	6,55%	Juvenile chronische Arthritis, oligoartikuläre Form: Mehrere Lokalisationen
D869	5,43%	0,50%	5,93%	Sarkoidose, nicht näher bezeichnet
H201	5,28%	0,65%	5,93%	Chronische Iridozyklitis
J069	1,76%	12,59%	14,35%	Akute Infektion der oberen Atemwege, nicht näher bezeichnet
H522	1,58%	20,89%	22,46%	Astigmatismus
H520	1,16%	13,35%	14,51%	Hypermetropie

Z961	0,93%	3,90%	4,84%	Vorhandensein eines intraokularen Linsenimplantates
J459	-0,93%	6,70%	5,77%	Asthma bronchiale, nicht näher bezeichnet
M7909	-1,63%	24,87%	23,24%	Rheumatismus, nicht näher bezeichnet: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen
Z309	-1,97%	11,64%	9,67%	Kontrazeptive Maßnahme, nicht näher bezeichnet
M1399	-2,25%	7,39%	5,15%	Arthritis, nicht näher bezeichnet: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen
N390	-2,48%	8,87%	6,40%	Harnwegsinfektion, Lokalisation nicht näher bezeichnet
I839	-2,89%	7,72%	4,84%	Varizen der unteren Extremitäten ohne Ulzeration oder Entzündung
N898	-3,27%	12,79%	9,52%	Sonstige näher bezeichnete nichtentzündliche Krankheiten der Vagina
H521	-4,08%	10,47%	6,40%	Myopie
R522	-4,17%	9,00%	4,84%	Sonstiger chronischer Schmerz
E1190	-5,31%	10,77%	5,46%	Nicht primär insulinabhängiger Diabetes mellitus [Typ-2-Diabetes]: Ohne Komplikationen: Nicht als entgleist bezeichnet
M545	-6,31%	12,08%	5,77%	Kreuzschmerz
E780	-6,79%	12,88%	6,08%	Reine Hypercholesterinämie
F329	-7,47%	14,96%	7,49%	Depressive Episode, nicht näher bezeichnet
M8199	-9,32%	14,00%	4,68%	Osteoporose, nicht näher bezeichnet: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen
I1000	-10,49%	19,23%	8,74%	Benigne essentielle Hypertonie: Ohne Angabe einer hypertensiven Krise
H524	-11,30%	16,76%	5,46%	Presbyopie
Z129	-11,51%	24,15%	12,64%	Spezielle Verfahren zur Untersuchung auf Neubildung, nicht näher bezeichnet
Z251	-13,74%	19,20%	5,46%	Notwendigkeit der Impfung gegen Grippe [Influenza]
I1090	-14,28%	34,40%	20,12%	Essentielle Hypertonie, nicht näher bezeichnet: Ohne Angabe einer hypertensiven Krise

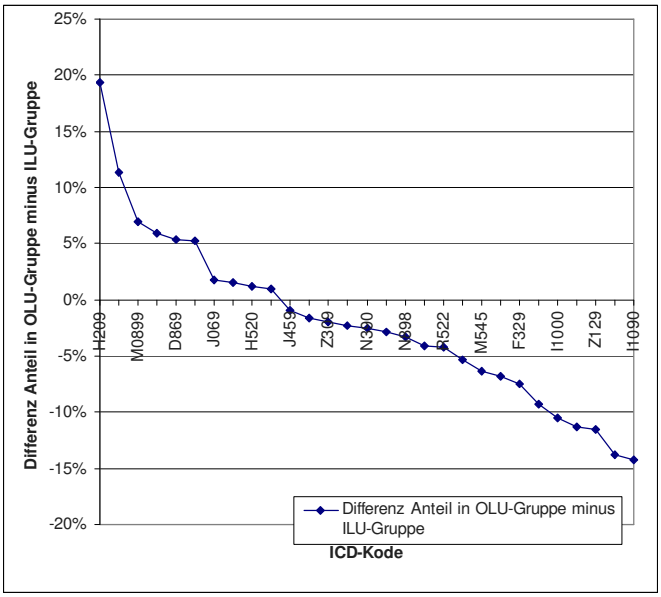


Abbildung 3.5.2.2.6.1: Verordnung von Adalimumab außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) der Diagnosen

3.5.2.3 Bewertung:

Der Off-Label-Use von Adalimumab belief auf etwa 1,6%. Infolge der Datenschutzregelung konnte eine vollständige Aufklärung nicht gelingen. Auf Basis der identifizierten unquantifizierten Diagnosen galt der Off-Label-Use einer Reihe von Autoimmunkrankheiten.

Das weibliche Geschlecht hatte einen Anteil von etwa 58% (Datenschutzregelung), was aufzuklären angesichts der Vielfalt der Indikationen mit unvertretbarem Aufwand verbunden wäre.

Das Mindestalter von 2 Jahren konnte aus methodischen Gründen nicht gewürdigt werden. Etwa 0,8% entsprechend 341 Patienten waren jünger als 14 Jahre, soweit die Datenschutzregelung eine Aussage erlaubte.

3.5.2.3.1 OLU-Relevanz aus Perspektive seltener Krankheiten

Als seltene Krankheiten konnten eine Reihe Autoimmunkrankheiten identifiziert werden, die den Off-Label-Use motiviert haben könnten.

3.5.2.3.2 OLU-Relevanz aus quantitativer Perspektive

Der Off-Label-Use von Adalimumab belief sich auf etwa 1,6%.

3.5.3 Azathioprin (L04AX01)

3.5.3.1 Anwendungsgebiete (2000/2005/2009/2014/2016):

Azathioprin ist in Kombination mit anderen Immunsuppressiva zur Vorbeugung von Abstoßungsreaktionen bei Patienten nach allogener Transplantation von Niere, Leber, Herz, Lunge oder Pankreas angezeigt. Azathioprin ist innerhalb immunsuppressiver Regime üblicherweise als ein Zusatz zu immunsuppressiven Substanzen angezeigt, die den Hauptpfeiler der Behandlung darstellen (Basisimmunsuppression).

Azathioprin ist in Fällen der folgenden Erkrankungen bei Patienten, die Steroide nicht vertragen, die steroidabhängig sind oder bei denen trotz hochdosierter Behandlung mit Steroiden keine ausreichende oder nachhaltige therapeutische Wirkung erzielt werden kann, angezeigt:

- schwere akute rheumatoide Arthritis, die nicht mit einer weniger toxischen Basis-Therapie (disease-modifying antirheumatic drugs – DMARD) kontrolliert werden kann
- schwere oder mittelschwere entzündliche Darmerkrankungen (Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa)
- systemischer Lupus erythematodes
- Dermatomyositis
- Autoimmunhepatitis
- Polyarteriitis nodosa
- refraktäre autoimmun hämolytische Anämie
- chronisch refraktäre idiopathische thrombozytopenische Purpura
- Pemphigus vulgaris und bullöses Pemphigoid
- schwere Manifestationen des Morbus Behçet

Azathioprin ist angezeigt bei schubförmiger multipler Sklerose, wenn eine immunmodulatorische Therapie angezeigt und eine Therapie mit Beta-Interferonen nicht möglich ist oder unter einer bisherigen Therapie mit Azathioprin ein stabiler Verlauf erreicht wurde.

Azathioprin ist angezeigt zur Behandlung der generalisierten Myasthenia gravis. In Abhängigkeit vom Schweregrad der Erkrankung sollte Azaimun wegen des langsamen Wirkungseintritts zu Beginn der Behandlung in Kombination mit Kortikosteroiden verabreicht und die Kortikosteroid-Dosis nach Monaten der Behandlung schrittweise ausgeschlichen werden.

Die verschiedenen Fertigarzneimittel unterscheiden sich in ihren Anwendungsgebieten.

Die optimale Behandlungsdauer ist nicht festgeschrieben.

Als Mindestalter wurden 4 Jahre angenommen („Es liegen keine hinreichenden Daten vor, um die Anwendung von Azathioprin für die Behandlung von juveniler chronischer Arthritis, systemischem Lupus erythematodes, Dermatomyositis und Polyarteritis nodosa zu empfehlen. Bei den übrigen Anwendungsgebieten gelten die gleichen Dosierungsempfehlungen für Kinder und Jugendliche wie für Erwachsene.“).

Operationalisierung der Anwendungsgebiete:

- D59.1 Sonstige autoimmunhämolytische Anämien
- D69.3 Idiopathische thrombozytopenische Purpura
- G35.1- Multiple Sklerose mit vorherrschend schubförmigem Verlauf
- G70.0 Myasthenia gravis
- H20.- Iridozyklitis
- K50.- Crohn-Krankheit [Enteritis regionalis] [Morbus Crohn]
- K51.- Colitis ulcerosa

- K75.4 Autoimmune Hepatitis
- L10.0 Pemphigus vulgaris
- L12.0 Bullöses Pemphigoid
- M05.- Seropositive chronische Polyarthritis
- M06.- Sonstige chronische Polyarthritis
- M30.- Panarteriitis nodosa und verwandte Zustände
- M32.- Systemischer Lupus erythematodes
- M33.- Dermatomyositis-Polymyositis
- M35.2 Behçet-Krankheit
- T86.- Versagen und Abstoßung von transplantierten Organen und Geweben
- Z09.80 Nachuntersuchung nach Organtransplantation
- Z94.0 Zustand nach Nierentransplantation
- Z94.1 Zustand nach Herztransplantation
- Z94.2 Zustand nach Lungentransplantation
- Z94.3 Zustand nach Herz-Lungen-Transplantation
- Z94.4 Zustand nach Lebertransplantation
- Z94.8- Zustand nach sonstiger Organ- oder Gewebetransplantation

Kritik der Operationalisierung

Die Operationalisierung wurde nur als befriedigend bewertet, weil sich die Indikationen nur unvollständig in der ICD abbilden lassen. Die Lungentransplantation und die schubförmige Multiple Sklerose waren bei der Operationalisierung vergessen worden. Andererseits war die Operationalisierung überinklusiv, indem die hämatopoetische Stammzelltransplantation eingeschlossen wurde.

3.5.3.2. Ergebnisse:

3.5.3.2.1 Übersicht: Verordnungen nach Altersgruppen

Mit Azathioprin wurden n=128.429 (OLU+ILU) bzw. n=118.543 (ILU+IOLU) Patienten behandelt (Tab. 3.5.3.2.1.1). Bei 99,94% der Patienten standen der Auswertung ambulant und ggf. anläßlich eines stationären Aufenthaltes im Beobachtungszeitraum kodierte Diagnosen, bei dem Rest ausschließlich anläßlich eines stationären Aufenthaltes kodierte Diagnosen zur Verfügung. Patienten mit IOLU machten 59% der OLU-Patienten aus. In erster Betrachtung gemäß Operationalisierung betrug ILU 81%, OLU 19% und IOLU 12%.

Tabelle 3.5.3.2.1.1: Verordnung von Azathioprin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU)

	CNT_D_PSID **_IOLU**	CNT_D_PSID **_ILU**	CNT_D_PSID **_OLU**	Anteil IOLU an OLU	Anteil ambulant
	14275	104268	24161	59,08%	
total	118543		128429		
total	12,0%	81,2%	18,8%		
ambulant	15667	102293	26061	60,12%	
	117960		128354		
	13,3%	79,7%	20,3%		99,94%

Die Altersverteilungen der drei Gruppen (ILU, OLU, IOLU) waren vergleichbar mit Gipfeln in der 5. Dekade (Tab. 3.5.3.2.1.2, Abb. 3.5.3.2.2.1), soweit die Datenschutzregelung eine Einschätzung erlaubte.

Tabelle 3.5.3.2.1.2: Verordnung von Azathioprin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	CNT_D_PSID **_IOLU**	CNT_D_PSID **_ILU**	CNT_D_PSID **_OLU**
< 1	30	30	30
1 < 14	83	1604	115
14 < 18	67	2322	99
18 < 30	533	15322	737
30 < 40	965	14788	1532
40 < 50	2345	21192	4045
50 < 60	3002	18060	5446
60 < 70	3003	13091	5277
70 < 80	3254	12836	5282
80 < 90	952	4665	1509
90 < 100	68	385	116
>= 100	30	30	30
subtotal min	14274	104267	24160
subtotal max	14332	104325	24218
total min	118541		128427
total max	118657		128543
total min	12,0%	81,2%	18,8%
total max	12,1%	81,2%	18,8%

3.5.3.2.2 Übersicht: Verordnungen nach Geschlecht und Altersgruppen

Bei einem Anteil von etwa 59% (Datenschutzregelung) des weiblichen Geschlechtes („1“) war die Quote des OLU bezüglich des Anwendungsgebietes beim weiblichen Geschlecht um relativ etwa 6% höher (Tab. 3.5.3.2.2.1, Abb. 3.5.3.2.2.1), soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung erlaubte.

Tabelle 3.5.3.2.2.1: Verordnung von Azathioprin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht (1=w, 2=m)

AGEGROUP	SEX	CNT_D_PSID_**IOLU**	CNT_D_PSID_**ILU**	CNT_D_PSID_**OLU**	SEX	CNT_D_PSID_**IOLU**	CNT_D_PSID_**ILU**	CNT_D_PSID_**OLU**
< 1	1	30	30	30	2	30	0	30
1 < 14	1	39	755	56	2	44	849	59
14 < 18	1	41	1096	60	2	30	1226	39
18 < 30	1	325	8394	434	2	208	6928	303
30 < 40	1	561	8408	916	2	404	6380	616
40 < 50	1	1389	12474	2432	2	956	8718	1613
50 < 60	1	1777	11092	3328	2	1225	6968	2118

60 < 70	1	1770	7886	3184	2	1233	5205	2093
70 < 80	1	1908	7797	3101	2	1346	5039	2181
80 < 90	1	612	3014	972	2	340	1651	537
90 < 100	1	52	288	93	2	30	97	0
>= 100	1	30	30	30	2	0	0	0
subtotal min		8476	61206	14578		5759	43061	9560
subtotal max		8534	61264	14636		5846	43061	9589
total min		69682		75784		48820		52621
total max		69798		75900		48907		52650
total min		12,2%	80,8%	19,2%		11,8%	81,8%	18,2%
total max		12,2%	80,7%	19,3%		12,0%	81,8%	18,2%
total min								128405
total max								128550
total min				59,0%				41,0%
total max				59,0%				41,0%

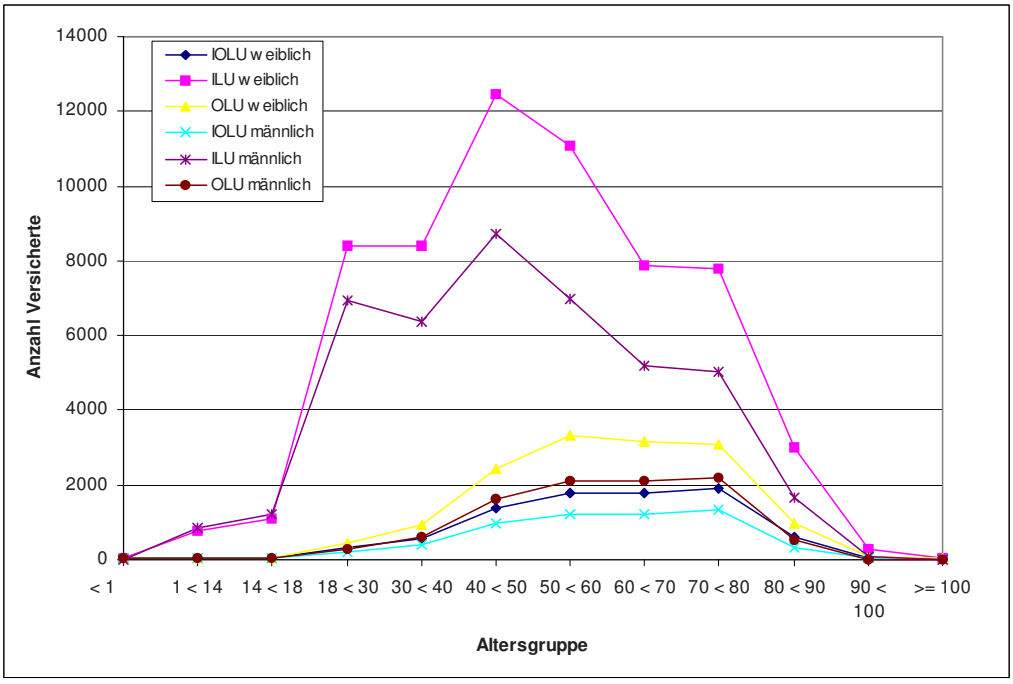


Abbildung 3.5.3.2.2.1: Verordnung von Azathioprin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht

3.5.3.2.3 Analyse der Diagnosen in der In-Label-Gruppe

In der ILU-Gruppe fanden sich 213.575 Nennungen von 214 Kodes gemäß Operationalisierung, also die Größe der ILU-Gruppe 2fach übersteigend (Tab. 3.5.3.2.3.1). Ursachen können nur Mehrfachkodierungen sein, also Komorbiditäten und oder infolge zwischen Ärzten und über die Quartale variierender Kodiergewohnheiten wechselnde Kodes, auch unterschiedliche Kodes zum selben Sachverhalt. Dennoch ist sicher, daß jedem Versicherten der ILU-Gruppe mindestens einmal einer dieser In-Label-Kodes zugeordnet wurde. Führend war der unspezifische Kode K509 (Crohn-Krankheit, nicht näher bezeichnet).

Tabelle 3.5.3.2.3.1: Verordnung von Azathioprin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU): Versicherte mit Nennung der Indikationen

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen	Anteil an ILU total
D591	Sonstige autoimmunhämolytische Anämien	987	0,5%	0,95%
D693	Idiopathische thrombozytopenische Purpura	1058	0,5%	1,01%
G700	Myasthenia gravis	7847	3,7%	7,53%
H200	Akute und subakute Iridozyklitis	842	0,4%	0,81%
H201	Chronische Iridozyklitis	189	0,1%	0,18%
H202	Phakogene Iridozyklitis	91	0,0%	0,09%
H208	Sonstige Iridozyklitis	146	0,1%	0,14%
H209	Iridozyklitis, nicht näher bezeichnet	1155	0,5%	1,11%
K500	Crohn-Krankheit des Dünndarmes	17654	8,3%	16,93%
K501	Crohn-Krankheit des Dickdarmes	17384	8,1%	16,67%
K508	Sonstige Crohn-Krankheit	1743	0,8%	1,67%
K5080	Crohn-Krankheit des Magens	731	0,3%	0,70%
K5081	Crohn-Krankheit der Speiseröhre	71	0,0%	0,07%
K5082	Crohn-Krankheit der Speiseröhre und des Magen-Darm-Traktes, mehrere Teilbereiche betreffend	4969	2,3%	4,77%
K5088	Sonstige Crohn-Krankheit	4736	2,2%	4,54%
K509	Crohn-Krankheit, nicht näher bezeichnet	40134	18,8%	38,49%
K510	Ulzeröse (chronische) Pankolitis	7345	3,4%	7,04%
K511		30	0,0%	0,03%
K512	Ulzeröse (chronische) Proktitis	1837	0,9%	1,76%
K513	Ulzeröse (chronische) Rektosigmoiditis	2249	1,1%	2,16%
K514	Inflammatorische Polypen des Kolons	508	0,2%	0,49%
K515	Linksseitige Kolitis	1707	0,8%	1,64%
K518	Sonstige Colitis ulcerosa	8772	4,1%	8,41%
K519	Colitis ulcerosa, nicht näher bezeichnet	28075	13,1%	26,93%
K754	Autoimmune Hepatitis	7975	3,7%	7,65%
L100	Pemphigus vulgaris	940	0,4%	0,90%
L120	Bullöses Pemphigoid	1986	0,9%	1,90%
M050	Felty-Syndrom	30	0,0%	0,03%
M0500	Felty-Syndrom: Mehrere Lokalisationen	43	0,0%	0,04%
M0501	Felty-Syndrom: Schulterregion [Klavikula, Skapula, Akromioklavikular-, Schulter-, Sternoklavikulargelenk]	30	0,0%	0,03%
M0503	Felty-Syndrom: Unterarm [Radius, Ulna, Handgelenk]	30	0,0%	0,03%
M0504	Felty-Syndrom: Hand [Finger, Handwurzel, Mittelhand, Gelenke zwischen diesen Knochen]	30	0,0%	0,03%
M0506	Felty-Syndrom: Unterschenkel [Fibula, Tibia, Kniegelenk]	30	0,0%	0,03%
M0507	Felty-Syndrom: Knöchel und Fuß [Fußwurzel, Mittelfuß, Zehen, Sprunggelenk, sonstige Gelenke des Fußes]	30	0,0%	0,03%

M0508	Felty-Syndrom: Sonstige [Hals, Kopf, Rippen, Rumpf, Schädel, Wirbelsäule]	30	0,0%	0,03%
M0509	Felty-Syndrom: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen	30	0,0%	0,03%
M051	Lungenmanifestation der seropositiven chronischen Polyarthritis	30	0,0%	0,03%
M0510	Lungenmanifestation der seropositiven chronischen Polyarthritis: Mehrere Lokalisationen	135	0,1%	0,13%
M0511	Lungenmanifestation der seropositiven chronischen Polyarthritis: Schulterregion [Klavikula, Skapula, Akromioklavikular-, Schulter-, Sternoklavikulargelenk]	30	0,0%	0,03%
M0512	Lungenmanifestation der seropositiven chronischen Polyarthritis: Oberarm [Humerus, Ellenbogengelenk]	30	0,0%	0,03%
M0513	Lungenmanifestation der seropositiven chronischen Polyarthritis: Unterarm [Radius, Ulna, Handgelenk]	30	0,0%	0,03%
M0514	Lungenmanifestation der seropositiven chronischen Polyarthritis: Hand [Finger, Handwurzel, Mittelhand, Gelenke zwischen diesen Knochen]	30	0,0%	0,03%
M0515	Lungenmanifestation der seropositiven chronischen Polyarthritis: Beckenregion und Oberschenkel [Becken, Femur, Gesäß, Hüfte, Hüftgelenk, Iliosakralgelenk]	30	0,0%	0,03%
M0516	Lungenmanifestation der seropositiven chronischen Polyarthritis: Unterschenkel [Fibula, Tibia, Kniegelenk]	30	0,0%	0,03%
M0517	Lungenmanifestation der seropositiven chronischen Polyarthritis: Knöchel und Fuß [Fußwurzel, Mittelfuß, Zehen, Sprunggelenk, sonstige Gelenke des Fußes]	30	0,0%	0,03%
M0518	Lungenmanifestation der seropositiven chronischen Polyarthritis: Sonstige [Hals, Kopf, Rippen, Rumpf, Schädel, Wirbelsäule]	30	0,0%	0,03%
M0519	Lungenmanifestation der seropositiven chronischen Polyarthritis: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen	43	0,0%	0,04%
M052	Vaskulitis bei seropositiver chronischer Polyarthritis	96	0,0%	0,09%
M0520	Vaskulitis bei seropositiver chronischer Polyarthritis: Mehrere Lokalisationen	222	0,1%	0,21%
M0521	Vaskulitis bei seropositiver chronischer Polyarthritis: Schulterregion [Klavikula, Skapula, Akromioklavikular-, Schulter-, Sternoklavikulargelenk]	30	0,0%	0,03%
M0522	Vaskulitis bei seropositiver chronischer Polyarthritis: Oberarm [Humerus, Ellenbogengelenk]	30	0,0%	0,03%

M0523	Vaskulitis bei seropositiver chronischer Polyarthritis: Unterarm [Radius, Ulna, Handgelenk]	30	0,0%	0,03%
M0524	Vaskulitis bei seropositiver chronischer Polyarthritis: Hand [Finger, Handwurzel, Mittelhand, Gelenke zwischen diesen Knochen]	30	0,0%	0,03%
M0525	Vaskulitis bei seropositiver chronischer Polyarthritis: Beckenregion und Oberschenkel [Becken, Femur, Gesäß, Hüfte, Hüftgelenk, Iliosakralgelenk]	30	0,0%	0,03%
M0526	Vaskulitis bei seropositiver chronischer Polyarthritis: Unterschenkel [Fibula, Tibia, Kniegelenk]	30	0,0%	0,03%
M0527	Vaskulitis bei seropositiver chronischer Polyarthritis: Knöchel und Fuß [Fußwurzel, Mittelfuß, Zehen, Sprunggelenk, sonstige Gelenke des Fußes]	30	0,0%	0,03%
M0528	Vaskulitis bei seropositiver chronischer Polyarthritis: Sonstige [Hals, Kopf, Rippen, Rumpf, Schädel, Wirbelsäule]	30	0,0%	0,03%
M0529	Vaskulitis bei seropositiver chronischer Polyarthritis: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen	212	0,1%	0,20%
M053	Seropositive chronische Polyarthritis mit Beteiligung sonstiger Organe und Organsysteme	50	0,0%	0,05%
M0530	Seropositive chronische Polyarthritis mit Beteiligung sonstiger Organe und Organsysteme: Mehrere Lokalisationen	221	0,1%	0,21%
M0531	Seropositive chronische Polyarthritis mit Beteiligung sonstiger Organe und Organsysteme: Schulterregion [Klavikula, Skapula, Akromioklavikular-, Schulter-, Sternoklavikulargelenk]	30	0,0%	0,03%
M0532	Seropositive chronische Polyarthritis mit Beteiligung sonstiger Organe und Organsysteme: Oberarm [Humerus, Ellenbogengelenk]	30	0,0%	0,03%
M0533	Seropositive chronische Polyarthritis mit Beteiligung sonstiger Organe und Organsysteme: Unterarm [Radius, Ulna, Handgelenk]	30	0,0%	0,03%
M0534	Seropositive chronische Polyarthritis mit Beteiligung sonstiger Organe und Organsysteme: Hand [Finger, Handwurzel, Mittelhand, Gelenke zwischen diesen Knochen]	30	0,0%	0,03%
M0535	Seropositive chronische Polyarthritis mit Beteiligung sonstiger Organe und Organsysteme: Beckenregion und	30	0,0%	0,03%

	Oberschenkel [Becken, Femur, Gesäß, Hüfte, Hüftgelenk, Iliosakralgelenk]			
M0536	Seropositive chronische Polyarthritis mit Beteiligung sonstiger Organe und Organsysteme: Unterschenkel [Fibula, Tibia, Kniegelenk]	30	0,0%	0,03%
M0537	Seropositive chronische Polyarthritis mit Beteiligung sonstiger Organe und Organsysteme: Knöchel und Fuß [Fußwurzel, Mittelfuß, Zehen, Sprunggelenk, sonstige Gelenke des Fußes]	30	0,0%	0,03%
M0538	Seropositive chronische Polyarthritis mit Beteiligung sonstiger Organe und Organsysteme: Sonstige [Hals, Kopf, Rippen, Rumpf, Schädel, Wirbelsäule]	82	0,0%	0,08%
M0539	Seropositive chronische Polyarthritis mit Beteiligung sonstiger Organe und Organsysteme: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen	114	0,1%	0,11%
M058	Sonstige seropositive chronische Polyarthritis	267	0,1%	0,26%
M0580	Sonstige seropositive chronische Polyarthritis: Mehrere Lokalisationen	1735	0,8%	1,66%
M0581	Sonstige seropositive chronische Polyarthritis: Schulterregion [Klavikula, Skapula, Akromioklavikular-, Schulter-, Sternoklavikulargelenk]	30	0,0%	0,03%
M0582	Sonstige seropositive chronische Polyarthritis: Oberarm [Humerus, Ellenbogengelenk]	30	0,0%	0,03%
M0583	Sonstige seropositive chronische Polyarthritis: Unterarm [Radius, Ulna, Handgelenk]	33	0,0%	0,03%
M0584	Sonstige seropositive chronische Polyarthritis: Hand [Finger, Handwurzel, Mittelhand, Gelenke zwischen diesen Knochen]	80	0,0%	0,08%
M0585	Sonstige seropositive chronische Polyarthritis: Beckenregion und Oberschenkel [Becken, Femur, Gesäß, Hüfte, Hüftgelenk, Iliosakralgelenk]	30	0,0%	0,03%
M0586	Sonstige seropositive chronische Polyarthritis: Unterschenkel [Fibula, Tibia, Kniegelenk]	44	0,0%	0,04%
M0587	Sonstige seropositive chronische Polyarthritis: Knöchel und Fuß [Fußwurzel, Mittelfuß, Zehen, Sprunggelenk, sonstige Gelenke des Fußes]	55	0,0%	0,05%
M0588	Sonstige seropositive chronische Polyarthritis: Sonstige [Hals, Kopf, Rippen, Rumpf, Schädel, Wirbelsäule]	32	0,0%	0,03%
M0589	Sonstige seropositive chronische Polyarthritis: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen	253	0,1%	0,24%
M059	Seropositive chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet	339	0,2%	0,33%

M0590	Seropositive chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Mehrere Lokalisationen	1375	0,6%	1,32%
M0591	Seropositive chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Schulterregion [Klavikula, Skapula, Akromioklavikular-, Schulter-, Sternoklavikulargelenk]	30	0,0%	0,03%
M0592	Seropositive chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Oberarm [Humerus, Ellenbogengelenk]	30	0,0%	0,03%
M0593	Seropositive chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Unterarm [Radius, Ulna, Handgelenk]	30	0,0%	0,03%
M0594	Seropositive chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Hand [Finger, Handwurzel, Mittelhand, Gelenke zwischen diesen Knochen]	50	0,0%	0,05%
M0595	Seropositive chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Beckenregion und Oberschenkel [Becken, Femur, Gesäß, Hüfte, Hüftgelenk, Iliosakralgelenk]	30	0,0%	0,03%
M0596	Seropositive chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Unterschenkel [Fibula, Tibia, Kniegelenk]	30	0,0%	0,03%
M0597	Seropositive chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Knöchel und Fuß [Fußwurzel, Mittelfuß, Zehen, Sprunggelenk, sonstige Gelenke des Fußes]	30	0,0%	0,03%
M0598	Seropositive chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Sonstige [Hals, Kopf, Rippen, Rumpf, Schädel, Wirbelsäule]	30	0,0%	0,03%
M0599	Seropositive chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen	708	0,3%	0,68%
M060	Seronegative chronische Polyarthritis	281	0,1%	0,27%
M0600	Seronegative chronische Polyarthritis: Mehrere Lokalisationen	1772	0,8%	1,70%
M0601	Seronegative chronische Polyarthritis: Schulterregion [Klavikula, Skapula, Akromioklavikular-, Schulter-, Sternoklavikulargelenk]	30	0,0%	0,03%
M0602	Seronegative chronische Polyarthritis: Oberarm [Humerus, Ellenbogengelenk]	30	0,0%	0,03%
M0603	Seronegative chronische Polyarthritis: Unterarm [Radius, Ulna, Handgelenk]	30	0,0%	0,03%
M0604	Seronegative chronische Polyarthritis: Hand [Finger, Handwurzel, Mittelhand, Gelenke zwischen diesen Knochen]	66	0,0%	0,06%
M0605	Seronegative chronische Polyarthritis: Beckenregion und Oberschenkel [Becken, Femur, Gesäß, Hüfte, Hüftgelenk, Iliosakralgelenk]	30	0,0%	0,03%

M0606	Seronegative chronische Polyarthritis: Unterschenkel [Fibula, Tibia, Kniegelenk]	30	0,0%	0,03%
M0607	Seronegative chronische Polyarthritis: Knöchel und Fuß [Fußwurzel, Mittelfuß, Zehen, Sprunggelenk, sonstige Gelenke des Fußes]	30	0,0%	0,03%
M0608	Seronegative chronische Polyarthritis: Sonstige [Hals, Kopf, Rippen, Rumpf, Schädel, Wirbelsäule]	37	0,0%	0,04%
M0609	Seronegative chronische Polyarthritis: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen	507	0,2%	0,49%
M061	Adulte Form der Still-Krankheit	30	0,0%	0,03%
M0610	Adulte Form der Still-Krankheit: Mehrere Lokalisationen	109	0,1%	0,10%
M0611	Adulte Form der Still-Krankheit: Schulterregion [Klavikula, Skapula, Akromioklavikular-, Schulter-, Sternoklavikulargelenk]	30	0,0%	0,03%
M0612	Adulte Form der Still-Krankheit: Oberarm [Humerus, Ellenbogengelenk]	30	0,0%	0,03%
M0614	Adulte Form der Still-Krankheit: Hand [Finger, Handwurzel, Mittelhand, Gelenke zwischen diesen Knochen]	30	0,0%	0,03%
M0615	Adulte Form der Still-Krankheit: Beckenregion und Oberschenkel [Becken, Femur, Gesäß, Hüfte, Hüftgelenk, Iliosakralgelenk]	30	0,0%	0,03%
M0618	Adulte Form der Still-Krankheit: Sonstige [Hals, Kopf, Rippen, Rumpf, Schädel, Wirbelsäule]	30	0,0%	0,03%
M0619	Adulte Form der Still-Krankheit: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen	34	0,0%	0,03%
M062	Bursitis bei chronischer Polyarthritis	30	0,0%	0,03%
M0620	Bursitis bei chronischer Polyarthritis: Mehrere Lokalisationen	30	0,0%	0,03%
M0621	Bursitis bei chronischer Polyarthritis: Schulterregion [Klavikula, Skapula, Akromioklavikular-, Schulter-, Sternoklavikulargelenk]	30	0,0%	0,03%
M0622	Bursitis bei chronischer Polyarthritis: Oberarm [Humerus, Ellenbogengelenk]	30	0,0%	0,03%
M0625	Bursitis bei chronischer Polyarthritis: Beckenregion und Oberschenkel [Becken, Femur, Gesäß, Hüfte, Hüftgelenk, Iliosakralgelenk]	30	0,0%	0,03%
M0626	Bursitis bei chronischer Polyarthritis: Unterschenkel [Fibula, Tibia, Kniegelenk]	30	0,0%	0,03%
M0627	Bursitis bei chronischer Polyarthritis: Knöchel und Fuß [Fußwurzel, Mittelfuß, Zehen, Sprunggelenk, sonstige Gelenke des Fußes]	30	0,0%	0,03%
M0628	Bursitis bei chronischer Polyarthritis: Sonstige [Hals, Kopf, Rippen, Rumpf, Schädel, Wirbelsäule]	30	0,0%	0,03%

M0629	Bursitis bei chronischer Polyarthritis: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen	30	0,0%	0,03%
M063	Rheumaknoten	40	0,0%	0,04%
M0630	Rheumaknoten: Mehrere Lokalisationen	116	0,1%	0,11%
M0631	Rheumaknoten: Schulterregion [Klavikula, Skapula, Akromioklavikular-, Schulter-, Sternoklavikulargelenk]	30	0,0%	0,03%
M0632	Rheumaknoten: Oberarm [Humerus, Ellenbogengelenk]	30	0,0%	0,03%
M0633	Rheumaknoten: Unterarm [Radius, Ulna, Handgelenk]	30	0,0%	0,03%
M0634	Rheumaknoten: Hand [Finger, Handwurzel, Mittelhand, Gelenke zwischen diesen Knochen]	56	0,0%	0,05%
M0635	Rheumaknoten: Beckenregion und Oberschenkel [Becken, Femur, Gesäß, Hüfte, Hüftgelenk, Iliosakralgelenk]	30	0,0%	0,03%
M0636	Rheumaknoten: Unterschenkel [Fibula, Tibia, Kniegelenk]	30	0,0%	0,03%
M0637	Rheumaknoten: Knöchel und Fuß [Fußwurzel, Mittelfuß, Zehen, Sprunggelenk, sonstige Gelenke des Fußes]	30	0,0%	0,03%
M0638	Rheumaknoten: Sonstige [Hals, Kopf, Rippen, Rumpf, Schädel, Wirbelsäule]	30	0,0%	0,03%
M0639	Rheumaknoten: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen	43	0,0%	0,04%
M064	Entzündliche Polyarthropathie	45	0,0%	0,04%
M0640	Entzündliche Polyarthropathie: Mehrere Lokalisationen	258	0,1%	0,25%
M0641	Entzündliche Polyarthropathie: Schulterregion [Klavikula, Skapula, Akromioklavikular-, Schulter-, Sternoklavikulargelenk]	30	0,0%	0,03%
M0642	Entzündliche Polyarthropathie: Oberarm [Humerus, Ellenbogengelenk]	30	0,0%	0,03%
M0643	Entzündliche Polyarthropathie: Unterarm [Radius, Ulna, Handgelenk]	30	0,0%	0,03%
M0644	Entzündliche Polyarthropathie: Hand [Finger, Handwurzel, Mittelhand, Gelenke zwischen diesen Knochen]	30	0,0%	0,03%
M0645	Entzündliche Polyarthropathie: Beckenregion und Oberschenkel [Becken, Femur, Gesäß, Hüfte, Hüftgelenk, Iliosakralgelenk]	30	0,0%	0,03%
M0646	Entzündliche Polyarthropathie: Unterschenkel [Fibula, Tibia, Kniegelenk]	30	0,0%	0,03%
M0647	Entzündliche Polyarthropathie: Knöchel und Fuß [Fußwurzel, Mittelfuß, Zehen, Sprunggelenk, sonstige Gelenke des Fußes]	30	0,0%	0,03%
M0648	Entzündliche Polyarthropathie: Sonstige [Hals, Kopf, Rippen, Rumpf, Schädel, Wirbelsäule]	30	0,0%	0,03%

M0649	Entzündliche Polyarthropathie: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen	102	0,0%	0,10%
M068	Sonstige näher bezeichnete chronische Polyarthritis	94	0,0%	0,09%
M0680	Sonstige näher bezeichnete chronische Polyarthritis: Mehrere Lokalisationen	692	0,3%	0,66%
M0681	Sonstige näher bezeichnete chronische Polyarthritis: Schulterregion [Klavikula, Skapula, Akromioklavikular-, Schulter-, Sternoklavikulargelenk]	30	0,0%	0,03%
M0682	Sonstige näher bezeichnete chronische Polyarthritis: Oberarm [Humerus, Ellenbogengelenk]	30	0,0%	0,03%
M0683	Sonstige näher bezeichnete chronische Polyarthritis: Unterarm [Radius, Ulna, Handgelenk]	30	0,0%	0,03%
M0684	Sonstige näher bezeichnete chronische Polyarthritis: Hand [Finger, Handwurzel, Mittelhand, Gelenke zwischen diesen Knochen]	47	0,0%	0,05%
M0685	Sonstige näher bezeichnete chronische Polyarthritis: Beckenregion und Oberschenkel [Becken, Femur, Gesäß, Hüfte, Hüftgelenk, Iliosakralgelenk]	30	0,0%	0,03%
M0686	Sonstige näher bezeichnete chronische Polyarthritis: Unterschenkel [Fibula, Tibia, Kniegelenk]	30	0,0%	0,03%
M0687	Sonstige näher bezeichnete chronische Polyarthritis: Knöchel und Fuß [Fußwurzel, Mittelfuß, Zehen, Sprunggelenk, sonstige Gelenke des Fußes]	30	0,0%	0,03%
M0688	Sonstige näher bezeichnete chronische Polyarthritis: Sonstige [Hals, Kopf, Rippen, Rumpf, Schädel, Wirbelsäule]	101	0,0%	0,10%
M0689	Sonstige näher bezeichnete chronische Polyarthritis: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen	211	0,1%	0,20%
M069	Chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet	2079	1,0%	1,99%
M0690	Chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Mehrere Lokalisationen	5439	2,5%	5,22%
M0691	Chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Schulterregion [Klavikula, Skapula, Akromioklavikular-, Schulter-, Sternoklavikulargelenk]	30	0,0%	0,03%
M0692	Chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Oberarm [Humerus, Ellenbogengelenk]	30	0,0%	0,03%
M0693	Chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Unterarm [Radius, Ulna, Handgelenk]	30	0,0%	0,03%

M0694	Chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Hand [Finger, Handwurzel, Mittelhand, Gelenke zwischen diesen Knochen]	111	0,1%	0,11%
M0695	Chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Beckenregion und Oberschenkel [Becken, Femur, Gesäß, Hüfte, Hüftgelenk, Iliosakralgelenk]	30	0,0%	0,03%
M0696	Chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Unterschenkel [Fibula, Tibia, Kniegelenk]	34	0,0%	0,03%
M0697	Chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Knöchel und Fuß [Fußwurzel, Mittelfuß, Zehen, Sprunggelenk, sonstige Gelenke des Fußes]	46	0,0%	0,04%
M0698	Chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Sonstige [Hals, Kopf, Rippen, Rumpf, Schädel, Wirbelsäule]	73	0,0%	0,07%
M0699	Chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen	9656	4,5%	9,26%
M300	Panarteriitis nodosa	929	0,4%	0,89%
M301	Panarteriitis mit Lungenbeteiligung	633	0,3%	0,61%
M302	Juvenile Panarteriitis	30	0,0%	0,03%
M303	Mukokutanes Lymphknotensyndrom [Kawasaki-Krankheit]	30	0,0%	0,03%
M308	Sonstige mit Panarteriitis nodosa verwandte Zustände	210	0,1%	0,20%
M320	Arzneimittelinduzierter systemischer Lupus erythematodes	197	0,1%	0,19%
M321	Systemischer Lupus erythematodes mit Beteiligung von Organen oder Organsystemen	3254	1,5%	3,12%
M328	Sonstige Formen des systemischen Lupus erythematodes	1863	0,9%	1,79%
M329	Systemischer Lupus erythematodes, nicht näher bezeichnet	4760	2,2%	4,57%
M330	Juvenile Dermatomyositis	56	0,0%	0,05%
M331	Sonstige Dermatomyositis	949	0,4%	0,91%
M332	Polymyositis	1248	0,6%	1,20%
M339	Dermatomyositis-Polymyositis, nicht näher bezeichnet	545	0,3%	0,52%
M352	Behçet-Krankheit	783	0,4%	0,75%
T860	Versagen eines Transplantates hämatopoetischer Stammzellen und Graft-versus-host-Krankheit	30	0,0%	0,03%
T8600	Versagen eines Transplantates hämatopoetischer Stammzellen	30	0,0%	0,03%
T8601	Akute Graft-versus-host-Krankheit, Grad I und II	30	0,0%	0,03%
T8602	Akute Graft-versus-host-Krankheit, Grad III und IV	30	0,0%	0,03%

T8603	Chronische Graft-versus-host-Krankheit, begrenzte Form	30	0,0%	0,03%
T8604	Chronische Graft-versus-host-Krankheit, ausgeprägte Form	30	0,0%	0,03%
T8609	Graft-versus-host-Krankheit, nicht näher bezeichnet	30	0,0%	0,03%
T861	Funktionsstörung, Versagen und Abstoßung eines Nierentransplantates	68	0,0%	0,07%
T8610	Akute Funktionsverschlechterung eines Nierentransplantates	412	0,2%	0,40%
T8611	Chronische Funktionsverschlechterung eines Nierentransplantates	358	0,2%	0,34%
T8612	Verzögerte Aufnahme der Transplantatfunktion	42	0,0%	0,04%
T8619	Sonstige und nicht näher bezeichnete Funktionsstörung, Versagen und Abstoßung eines Nierentransplantates	334	0,2%	0,32%
T862	Versagen und Abstoßung eines Herztransplantates	56	0,0%	0,05%
T863	Versagen und Abstoßung eines Herz-Lungen-Transplantates	30	0,0%	0,03%
T864	Funktionsstörung, Versagen und Abstoßung eines Lebertransplantates	30	0,0%	0,03%
T8640	Akute Funktionsverschlechterung eines Lebertransplantates	30	0,0%	0,03%
T8641	Chronische Funktionsverschlechterung eines Lebertransplantates	31	0,0%	0,03%
T8649	Sonstige und nicht näher bezeichnete Funktionsstörung, Versagen und Abstoßung eines Lebertransplantates	48	0,0%	0,05%
T8650	Durchblutungsstörung eines Hauttransplantates	30	0,0%	0,03%
T8651	Nekrose eines Hauttransplantates	30	0,0%	0,03%
T8652	Verlust eines Hauttransplantates	30	0,0%	0,03%
T8659	Sonstiges und nicht näher bezeichnetes Versagen und Abstoßung eines Hauttransplantates	30	0,0%	0,03%
T868	Versagen und Abstoßung sonstiger transplantierter Organe und Gewebe	30	0,0%	0,03%
T8681	Versagen und Abstoßung: Lungentransplantat	93	0,0%	0,09%
T8682	Versagen und Abstoßung: Pankreastransplantat	30	0,0%	0,03%
T8683	Versagen und Abstoßung: Hornhauttransplantat des Auges	30	0,0%	0,03%
T8688	Versagen und Abstoßung: Sonstige transplantierte Organe und Gewebe	30	0,0%	0,03%
T869	Versagen und Abstoßung eines nicht näher bezeichneten transplantierten Organes und Gewebes	212	0,1%	0,20%
Z0980	Nachuntersuchung nach Organtransplantation	531	0,2%	0,51%

Z940	Zustand nach Nierentransplantation	2390	1,1%	2,29%
Z941	Zustand nach Herztransplantation	348	0,2%	0,33%
Z943	Zustand nach Herz-Lungen-Transplantation	30	0,0%	0,03%
Z944	Zustand nach Lebertransplantation	268	0,1%	0,26%
Z948	Zustand nach sonstiger Organ- oder Gewebetransplantation	30	0,0%	0,03%
Z9480	Zustand nach hämatopoetischer Stammzelltransplantation ohne gegenwärtige Immunsuppression	49	0,0%	0,05%
Z9481	Zustand nach hämatopoetischer Stammzelltransplantation mit gegenwärtiger Immunsuppression	57	0,0%	0,05%
Z9488	Zustand nach sonstiger Organ- oder Gewebetransplantation	152	0,1%	0,15%
			213575	
			ILU total	104268

3.5.3.2.4 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen

Als Mindestalter wurden 4 Jahre angenommen. Diese Altersgrenze konnte aus methodischen Gründen nicht gewürdigt werden. Gemäß Tabellen 3.5.3.2.2.1 und 3.5.3.2.4.1 waren, soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung zulässt, etwa 1,3% der Patienten jünger als 14 Jahre entsprechend 1.721 bis 1.779 Patienten.

Tabelle 3.5.3.2.4.1: Verordnung von Azathioprin im Alter von <18 Jahren (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	ILU+OLU
< 1 min	0,00084%	0,00078%	0,00078%	0,002%
1 < 14 min	0,07002%	1,24896%	0,08955%	1,339%
14 < 18 min	0,05652%	1,80803%	0,07709%	1,885%
< 1 max	0,02528%	0,02334%	0,02334%	0,047%
1 < 14 max	0,06995%	1,24783%	0,08946%	1,337%
14 < 18 max	0,05647%	1,80640%	0,07702%	1,883%
AGEGROUP	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	ILU+OLU
0 < 18 min	0,12738%	3,05777%	0,16741%	3,225%
0 < 18 max	0,15170%	3,07757%	0,18982%	3,267%

3.5.3.2.5 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen nach Geschlecht

Als Mindestalter wurden 4 Jahre angenommen. Diese Altersgrenze konnte aus methodischen Gründen nicht gewürdigt werden. Gemäß Tab. 3.5.3.2.2.1 und Tab. 3.5.3.2.5.1 wurde das Alter von 14 Jahren bei beiden Geschlechtern in ähnlichem Maße unterschritten, soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung erlaubte.

Tabelle 3.5.3.2.5.1: Verordnung von Azathioprin bei Kindern und Jugendlichen als Anteil aller Verordnungen gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU), differenziert nach Geschlecht (max/min gemäß Datenschutzregelung; 1=w, 2=m).

AGEGROUP	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**
< 1 min	1	0,001%	0,001%	0,001%	2	0,002%	0,000%	0,002%
1 < 14 min	1	0,056%	0,996%	0,074%	2	0,090%	1,613%	0,112%
14 < 18 min	1	0,059%	1,446%	0,079%	2	0,002%	2,330%	0,074%
< 1 max	1	0,043%	0,040%	0,040%	2	0,061%	0,000%	0,057%
1 < 14 max	1	0,056%	0,995%	0,074%	2	0,090%	1,613%	0,112%
14 < 18 max	1	0,059%	1,444%	0,079%	2	0,061%	2,329%	0,074%
AGEGROUP	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**
0 < 18 min	1	0,116%	2,444%	0,154%	2	0,094%	3,943%	0,188%
0 < 18 max	1	0,158%	2,478%	0,192%	2	0,213%	3,941%	0,243%

3.5.3.2.6 Analyse der Diagnosen in der Off-Label-Gruppe

In der OLU-Gruppe waren 2.138 Diagnosen mit 694.487 Nennungen zu sichten. Der bei der Operationalisierung vergessene Kode Z942 (Zustand nach Lungentransplantation) erklärte nur 0,4% der OLU-Gruppe. An Rang 7 fand sich der Kode G359 (Multiple Sklerose, nicht näher bezeichnet) mit 21% der OLU-Gruppe, was nur dann einem In-Label-Use entsprechen würde, wenn die Vorschrift spezifischst möglichen Kodierens ignoriert würde, zumal Multiple Sklerose mit primär-chronischem Verlauf mit mindestens 5,2% der OLU-Gruppe Off-Label-Use darstellte. Insgesamte konnten bis maximal 18,4% der OLU-Gruppe als In-Label-Use bei schubförmiger Multipler Sklerose erklärt werden, so daß sich der Off-Label-Use auf 15,3% reduzierte und der In-Label-Use entsprechend auf 84,7% erhöhte. An Rang 38 fand sich der Kode M313 (Wegener-Granulomatose) mit 9% der OLU-Gruppe (Tab. 3.5.3.2.6.1). Darüber hinaus fanden sich zahlreiche weitere – auch seltene Autoimmunkrankheiten, die entsprechend in der Literatur diskutiert werden. Diese Diagnosen könnten den Off-Label-Use vollständig aufklären.

Tabelle 3.5.3.2.6.1: Verordnung von Azathioprin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): ausgewählte Diagnosen (196% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
D690	Purpura anaphylactoides	681	1,4%	2,8%
D860	Sarkoidose der Lunge	1272	2,7%	5,3%
D861	Sarkoidose der Lymphknoten	123	0,3%	0,5%
D862	Sarkoidose der Lunge mit Sarkoidose der Lymphknoten	505	1,1%	2,1%
D863	Sarkoidose der Haut	175	0,4%	0,7%
D868	Sarkoidose an sonstigen und kombinierten Lokalisationen	704	1,5%	2,9%
D869	Sarkoidose, nicht näher bezeichnet	1492	3,2%	6,2%
D891	Kryoglobulinämie	40	0,1%	0,2%
E063	Autoimmunthyreoiditis	901	1,9%	3,7%
G351	Multiple Sklerose mit vorherrschend schubförmigem Verlauf	589	1,2%	2,4%

G3510	Multiple Sklerose mit vorherrschend schubförmigem Verlauf: Ohne Angabe einer akuten Exazerbation oder Progression	2056	4,3%	8,5%
G3511	Multiple Sklerose mit vorherrschend schubförmigem Verlauf: Mit Angabe einer akuten Exazerbation oder Progression	961	2,0%	4,0%
G352	Multiple Sklerose mit primär-chronischem Verlauf	328	0,7%	1,4%
G3520	Multiple Sklerose mit primär-chronischem Verlauf: Ohne Angabe einer akuten Exazerbation oder Progression	1266	2,7%	5,2%
G3521	Multiple Sklerose mit primär-chronischem Verlauf: Mit Angabe einer akuten Exazerbation oder Progression	323	0,7%	1,3%
G353	Multiple Sklerose mit sekundär-chronischem Verlauf	270	0,6%	1,1%
G3530	Multiple Sklerose mit sekundär-chronischem Verlauf: Ohne Angabe einer akuten Exazerbation oder Progression	1264	2,7%	5,2%
G3531	Multiple Sklerose mit sekundär-chronischem Verlauf: Mit Angabe einer akuten Exazerbation oder Progression	829	1,8%	3,4%
G359	Multiple Sklerose, nicht näher bezeichnet	5083	10,7%	21,0%
G360	Neuromyelitis optica [Devic-Krankheit]	190	0,4%	0,8%
G610	Guillain-Barré-Syndrom	403	0,9%	1,7%
H041	Sonstige Affektionen der Tränendrüse	1612	3,4%	6,7%
H193	Keratitis und Keratokonjunktivitis bei sonstigen anderenorts klassifizierten Krankheiten	503	1,1%	2,1%
I776	Arteriitis, nicht näher bezeichnet	2005	4,2%	8,3%
J450	Vorwiegend allergisches Asthma bronchiale	715	1,5%	3,0%
J458	Mischformen des Asthma bronchiale	307	0,6%	1,3%
J459	Asthma bronchiale, nicht näher bezeichnet	1773	3,7%	7,3%
J841	Sonstige interstitielle Lungenkrankheiten mit Fibrose	3517	7,4%	14,6%
L208	Sonstiges atopisches [endogenes] Ekzem	712	1,5%	2,9%
L209	Atopisches [endogenes] Ekzem, nicht näher bezeichnet	559	1,2%	2,3%
L309	Dermatitis, nicht näher bezeichnet	1719	3,6%	7,1%
L400	Psoriasis vulgaris	513	1,1%	2,1%
L403	Psoriasis pustulosa palmoplantaris	31	0,1%	0,1%
L405	Psoriasis-Arthropathie	206	0,4%	0,9%
L408	Sonstige Psoriasis	131	0,3%	0,5%
L409	Psoriasis, nicht näher bezeichnet	545	1,2%	2,3%
L438	Sonstiger Lichen ruber planus	69	0,1%	0,3%
L439	Lichen ruber planus, nicht näher bezeichnet	143	0,3%	0,6%
L930	Diskoider Lupus erythematodes	663	1,4%	2,7%
L931	Subakuter Lupus erythematodes cutaneus	59	0,1%	0,2%
L932	Sonstiger lokalisierter Lupus erythematodes	148	0,3%	0,6%
M310	Hypersensitivitätsangiitis	120	0,3%	0,5%
M311	Thrombotische Mikroangiopathie	76	0,2%	0,3%

M313	Wegener-Granulomatose	2163	4,6%	9,0%
M314	Aortenbogen-Syndrom [Takayasu-Syndrom]	132	0,3%	0,5%
M315	Riesenzellarteriitis bei Polymyalgia rheumatica	218	0,5%	0,9%
M316	Sonstige Riesenzellarteriitis	675	1,4%	2,8%
M317	Mikroskopische Polyangiitis	414	0,9%	1,7%
M318	Sonstige näher bezeichnete nekrotisierende Vaskulopathien	170	0,4%	0,7%
M319	Nekrotisierende Vaskulopathie, nicht näher bezeichnet	102	0,2%	0,4%
M340	Progressive systemische Sklerose	468	1,0%	1,9%
M341	CR(E)ST-Syndrom	373	0,8%	1,5%
M348	Sonstige Formen der systemischen Sklerose	306	0,6%	1,3%
M349	Systemische Sklerose, nicht näher bezeichnet	805	1,7%	3,3%
M350	Sicca-Syndrom [Sjögren-Syndrom]	1384	2,9%	5,7%
M351	Sonstige Overlap-Syndrome	656	1,4%	2,7%
M353	Polymyalgia rheumatica	910	1,9%	3,8%
M358	Sonstige näher bezeichnete Krankheiten mit Systembeteiligung des Bindegewebes	248	0,5%	1,0%
M359	Krankheit mit Systembeteiligung des Bindegewebes, nicht näher bezeichnet	1853	3,9%	7,7%
N059	Nicht näher bezeichnetes nephritisches Syndrom: Art der morphologischen Veränderung nicht näher bezeichnet	685	1,4%	2,8%
T783	Angioneurotisches Ödem	93	0,2%	0,4%
Z942	Zustand nach Lungentransplantation	86	0,2%	0,4%
			47322	24161

Beim Vergleich der Häufigkeiten (Anteil an der Gruppe) der Nennungen aller ICD-Kodes der OLU-Gruppe mit den Häufigkeiten derselben Kodes der ILU-Gruppe wurden 21 Kodes der OLU-Gruppe in der ILU-Gruppe nicht angetroffen. Dazu gehörte Kode G359 (Multiple Sklerose, nicht näher bezeichnet). Die angetroffenen Kodes bedeuten, daß in der ILU-Gruppe diese Diagnosen als Komorbiditäten oder Diagnosewechsel im Beobachtungszeitraum vertreten waren, die in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use hätten motiviert haben können, sofern es sich nicht um scheinbaren Off-Label-Use infolge unvollständiger Kodierung handelte. 1.258 Kodes waren in der OLU-Gruppe häufiger als in der ILU-Gruppe, 881 Kodes in der ILU-Gruppe (Abb. 3.5.3.6.1). Formallogisch kann nicht davon ausgegangen werden, nur die in der OLU-Gruppe häufigeren Diagnosen kämen als Motiv für einen Off-Label-Use in Frage, denn z.B. eine Komorbidität in der ILU-Gruppe kann sehr wohl in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use initiiert haben. Ist ein Kode aber in der OLU-Gruppe häufiger vertreten, so darf dies als einen beabsichtigten Off-Label-Use stützend interpretiert werden. Zu den Diagnosen mit den größten Differenzen gehörten Multiple Sklerose, Wegener-Granulomatose und Sarkoidose, also Autoimmunkrankheiten (Tab. 3.5.3.2.6.2).

Tabelle 3.5.3.2.6.2: Verordnung von Azathioprin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Vergleich mit den Häufigkeiten in der ILU-Gruppe (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe): Die 20 Diagnosen mit den größten Differenzen

ICD_CODE	Differenz Anteil in OLU-Gruppe minus ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an ILU total	ErsterWert von Anteil an OLU-Gruppe	ErsterWert von ICD_TITEL_2010/2011
G359	20,15%	0,88%	21,04%	Multiple Sklerose, nicht näher bezeichnet
I1090	14,21%	33,73%	47,94%	Essentielle Hypertonie, nicht näher bezeichnet: Ohne Angabe einer hypertensiven Krise
J841	12,63%	1,92%	14,56%	Sonstige interstitielle Lungenkrankheiten mit Fibrose
I1000	10,63%	19,51%	30,14%	Benigne essentielle Hypertonie: Ohne Angabe einer hypertensiven Krise
G3510	8,14%	0,37%	8,51%	Multiple Sklerose mit vorherrschend schubförmigem Verlauf: Ohne Angabe einer akuten Exazerbation oder Progression
M313	8,08%	0,87%	8,95%	Wegener-Granulomatose
E1190	7,31%	13,06%	20,37%	Nicht primär insulinabhängiger Diabetes mellitus [Typ-2-Diabetes]: Ohne Komplikationen: Nicht als entgleist bezeichnet
E780	7,24%	13,52%	20,76%	Reine Hypercholesterinämie
I776	6,13%	2,16%	8,30%	Arteriitis, nicht näher bezeichnet
G629	5,88%	4,52%	10,40%	Polyneuropathie, nicht näher bezeichnet
E785	5,72%	10,32%	16,04%	Hyperlipidämie, nicht näher bezeichnet
H524	5,68%	18,76%	24,44%	Presbyopie
D869	5,51%	0,67%	6,18%	Sarkoidose, nicht näher bezeichnet
G350	5,11%	0,26%	5,37%	Erstmanifestation einer multiplen Sklerose
G3530	5,09%	0,14%	5,23%	Multiple Sklerose mit sekundär-chronischem Verlauf: Ohne Angabe einer akuten Exazerbation oder Progression
G3520	5,07%	0,17%	5,24%	Multiple Sklerose mit primär-chronischem Verlauf: Ohne Angabe einer akuten Exazerbation oder Progression
R32	4,92%	4,40%	9,32%	Nicht näher bezeichnete Harninkontinenz
D860	4,83%	0,43%	5,26%	Sarkoidose der Lunge
N390	4,74%	12,34%	17,08%	Harnwegsinfektion, Lokalisation nicht näher bezeichnet
R060	4,56%	4,89%	9,45%	Dyspnoe

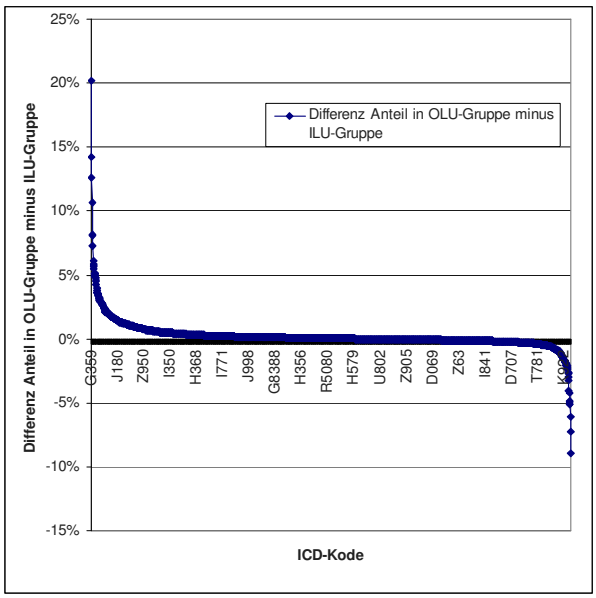


Abbildung 3.5.3.2.6.1: Verordnung von Azathioprin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) der Diagnosen

3.5.3.3 Bewertung:

Der Off-Label-Use von Azathioprin belief sich nach Rekonstruktion (Lungentransplantation und schubförmige Multiple Sklerose waren in der Operationalisierung unberücksichtigt geblieben) auf etwa 15% und erklärte sich durch Einsatz bei einer Vielzahl von – überwiegend seltenen – Autoimmunkrankheiten, hier führend die Gruppe der idiopathische interstitiellen Pneumonien.

Das weibliche Geschlecht hatte einen Anteil von etwa 41% (Datenschutzregelung), was aufzuklären angesichts der Vielfalt der Indikationen mit unvertretbarem Aufwand verbunden wäre.

Das Mindestalter von 4 Jahren konnte aus methodischen Gründen nicht gewürdigt werden. Das Alter von 14 Jahren wurde bei etwa 1,3% entsprechend 1.721 bis 1.779 Patienten unterschritten, soweit die Datenschutzregelung eine Aussage erlaubte.

3.5.3.3.1 OLU-Relevanz aus Perspektive seltener Krankheiten

Als seltene Krankheiten konnten eine Reihe Autoimmunkrankheiten identifiziert werden, die den Off-Label-Use motiviert haben könnten.

3.5.3.3.2 OLU-Relevanz aus quantitativer Perspektive

Der Off-Label-Use von Azathioprin belief sich auf etwa 15%.

3.5.4 Ciclosporin (L04AD01)

3.5.4.1 Anwendungsgebiete (2001/2013/2016):

Anwendung bei Transplantationen

Organtransplantation

- Prophylaxe einer Abstoßung allogener Transplantate nach Organtransplantation. Behandlung einer zellulären Transplantatabstoßung bei Patienten, die zuvor bereits andere Immunsuppressiva erhalten haben.
- Knochenmarktransplantation
- Prophylaxe einer Transplantatabstoßung nach allogener Knochenmark- und Stammzelltransplantation.
- Prophylaxe oder Behandlung einer Graft-versus-Host-Disease (GvHD).

Andere Anwendungsgebiete

Endogene Uveitis

- Behandlung einer Uveitis intermedia oder posterior nichtinfektiöser Ätiologie mit Erblindungsgefahr bei Patienten, bei denen eine herkömmliche Therapie nicht angesprochen oder nicht tolerierbare Nebenwirkungen verursacht hat. Behandlung einer Behcet-Uveitis mit wiederholtem entzündlichem Retinabefall bei Patienten ohne neurologische Manifestation.

Nephrotisches Syndrom

- Steroidabhängiges und steroidresistentes nephrotisches Syndrom in der Folge primärer glomerulärer Krankheiten wie Minimal-Change-Nephropathie, fokale und segmentale Glomerulosklerose oder membranöse Glomerulonephritis.
- Ciclosporin Pro kann zur Induktion und zur Aufrechterhaltung einer Remission eingesetzt werden. Es kann auch zur Aufrechterhaltung einer steroidinduzierten Remission eingesetzt werden und so ein Absetzen von Steroiden ermöglichen.

Rheumatoide Arthritis

- Behandlung von schwerer, aktiver rheumatoider Arthritis.

Psoriasis

- Behandlung von schwerer Psoriasis bei Patienten, bei denen eine herkömmliche Therapie nicht geeignet oder nicht wirksam ist.

Atopische Dermatitis

- Ciclosporin Pro ist indiziert bei Patienten mit schwerer atopischer Dermatitis, falls eine systemische Therapie erforderlich ist.

Die optimale Behandlungsdauer ist nicht festgeschrieben.

Ein Mindestalter konnte nicht definiert werden („In klinische Studien waren auch Kinder ab einem Alter von 1 Jahr eingeschlossen. In einigen Studien benötigten und vertrugen Kinder und Jugendliche höhere Dosen von Ciclosporin pro kg Körpergewicht als die bei Erwachsenen eingesetzten. Eine Anwendung von Ciclosporin bei Kindern außerhalb der Transplantationsindikationen mit Ausnahme des nephrotischen Syndroms kann nicht empfohlen werden“).

Operationalisierung der Anwendungsgebiete:

- H20.- Iridozyklitis
- L20.- Atopisches [endogenes] Ekzem
- L40.- Psoriasis
- M05.- Seropositive chronische Polyarthritis
- M06.- Sonstige chronische Polyarthritis
- M35.2 Behçet-Krankheit
- N04.- Nephrotisches Syndrom
- T86.- Versagen und Abstoßung von transplantierten Organen und Geweben
- Z09.80 Nachuntersuchung nach Organtransplantation
- Z94.0 Zustand nach Nierentransplantation
- Z94.1 Zustand nach Herztransplantation
- Z94.4 Zustand nach Lebertransplantation
- Z94.3 Zustand nach Herz-Lungen-Transplantation
- Z94.8- Zustand nach sonstiger Organ- oder Gewebetransplantation
- Z94.2 Zustand nach Lungentransplantation

Kritik der Operationalisierung

Die Operationalisierung wurde nur als befriedigend bewertet, weil sich die Indikationen nur unvollständig in der ICD abbilden lassen und die Nebenbedingungen nicht gewürdigt werden konnten. Lungenransplantationen waren bei der Operationalisierung vergessen worden.

3.5.4.2. Ergebnisse:

3.5.4.2.1 Übersicht: Verordnungen nach Altersgruppen

Mit Ciclosporin wurden n=40.856 (OLU+ILU) bzw. n=39.094 (ILU+IOLU) Patienten behandelt (Tab. 3.5.4.2.1.1). Bei 99,89% der Patienten standen der Auswertung ambulant und ggf. anläßlich eines stationären Aufenthaltes im Beobachtungszeitraum kodierte Diagnosen, bei dem Rest ausschließlich anläßlich eines stationären Aufenthaltes kodierte Diagnosen zur Verfügung. Patienten mit IOLU machten 65% der OLU-Patienten aus. In erster Betrachtung gemäß Operationalisierung betrug ILU 88%, OLU 12% und IOLU 8%.

Tabelle 3.5.4.2.1.1: Verordnung von Ciclosporin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU)

	CNT_D_PSID **_IOLU**	CNT_D_PSID **_ILU**	CNT_D_PSID **_OLU**	Anteil IOLU an OLU	Anteil ambulant
	3265	35829	5027	64,95%	
total	39094		40856		
total	8,4%	87,7%	12,3%		
ambulant	4487	34235	6576	68,23%	
	38722		40811		
	11,6%	83,9%	16,1%		99,89%

Die Altersverteilungen der drei Gruppen (ILU, OLU, IOLU) waren vergleichbar mit Gipfeln in der 6. Dekade (Tab. 3.5.4.2.1.2, Abb. 3.5.4.2.2.1), soweit die Datenschutzregelung eine Einschätzung erlaubte.

Tabelle 3.5.4.2.1.2: Verordnung von Ciclosporin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	CNT_D_PSID **_IOLU**	CNT_D_PSID **_ILU**	CNT_D_PSID **_OLU**
< 1	30	30	30
1 < 14	100	1326	155
14 < 18	101	508	138
18 < 30	348	2834	506
30 < 40	379	3457	547
40 < 50	608	7174	920
50 < 60	653	8560	982
60 < 70	532	7087	844
70 < 80	417	4352	702
80 < 90	109	493	209
90 < 100	30	30	30
>= 100			
subtotal min	3249	35793	5005
subtotal max	3307	35851	5063
total min	39042		40798
total max	39158		40914
total min	8,3%	87,7%	12,3%
total max	8,4%	87,6%	12,4%

3.5.4.2.2 Übersicht: Verordnungen nach Geschlecht und Altersgruppen

Bei einem Anteil von etwa 46% (Datenschutzregelung) des weiblichen Geschlechtes („1“) war die Quote des OLU bezüglich des Anwendungsgebietes beim weiblichen Geschlecht um relativ etwa 47% höher (Tab. 3.5.4.2.2.1, Abb. 3.5.4.2.2.1), soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung erlaubte.

Tabelle 3.5.4.2.2.1: Verordnung von Ciclosporin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht (1=w, 2=m)

AGEGROUP	SEX	CNT_D_PSID_**IOLU**	CNT_D_PSID_**ILU**	CNT_D_PSID_**OLU**	SEX	CNT_D_PSID_**IOLU**	CNT_D_PSID_**ILU**	CNT_D_PSID_**OLU**
< 1	1	30	30	30	2	0	30	0
1 < 14	1	50	576	79	2	50	750	76
14 < 18	1	58	190	79	2	43	318	59
18 < 30	1	183	1255	262	2	165	1579	244
30 < 40	1	238	1478	327	2	141	1979	220
40 < 50	1	348	3222	515	2	260	3952	405
50 < 60	1	342	3911	512	2	311	4649	470

60 < 70	1	293	3126	461	2	239	3961	383
70 < 80	1	243	2019	401	2	174	2333	301
80 < 90	1	75	270	152	2	34	223	57
90 < 100	1	30	30	30	2	30	30	30
>= 100	1				2	0	0	0
subtotal min		1832	16049	2790		1418	19746	2216
subtotal max		1890	16107	2848		1447	19804	2245
total min		17881		18839		21164		21962
total max		17997		18955		21251		22049
total min		10,2%	85,2%	14,8%		6,7%	89,9%	10,1%
total max		10,5%	85,0%	15,0%		6,8%	89,8%	10,2%
total min								40801
total max								41004
total min				46,2%				53,8%
total max				46,2%				53,8%

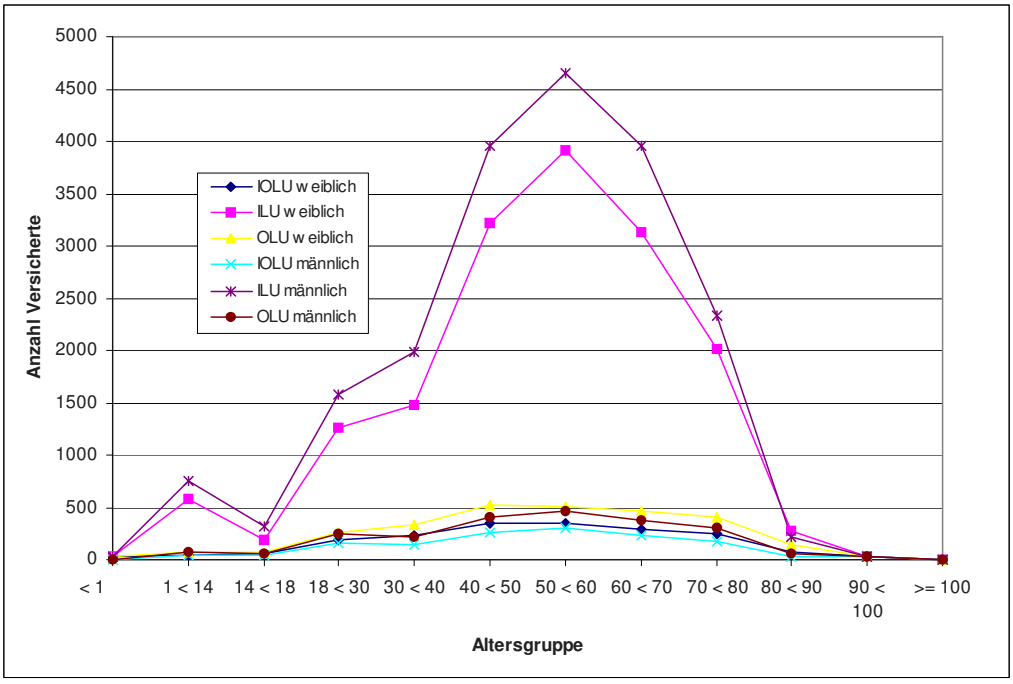


Abbildung 3.5.4.2.2.1: Verordnung von Ciclosporin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht

3.5.4.2.3 Analyse der Diagnosen in der In-Label-Gruppe

In der ILU-Gruppe fanden sich 79.193 Nennungen von 184 Kodes gemäß Operationalisierung, also die Größe der ILU-Gruppe 2,2fach übersteigend (Tab. 3.5.4.2.3.1). Ursachen können nur Mehrfachkodierungen sein, also Komorbiditäten und oder infolge zwischen Ärzten und über die Quartale variierender Kodiergewohnheiten wechselnde Kodes, auch unterschiedliche Kodes zum selben Sachverhalt. Dennoch ist sicher, daß jedem Versicherten der ILU-Gruppe mindestens einmal einer dieser In-Label-Kodes zugeordnet wurde. Führend war der unspezifische Kode Z940 (Zustand nach Nierentransplantation).

Tabelle 3.5.4.2.3.1: Verordnung von Ciclosporin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU): Versicherte mit Nennung der Indikationen

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen	Anteil an ILU total
H200	Akute und subakute Iridozyklitis	617	0,8%	1,72%
H201	Chronische Iridozyklitis	184	0,2%	0,51%
H202	Phakogene Iridozyklitis	168	0,2%	0,47%
H208	Sonstige Iridozyklitis	112	0,1%	0,31%
H209	Iridozyklitis, nicht näher bezeichnet	836	1,1%	2,33%
L200	Prurigo Besnier	182	0,2%	0,51%
L208	Sonstiges atopisches [endogenes] Ekzem	3629	4,6%	10,13%
L209	Atopisches [endogenes] Ekzem, nicht näher bezeichnet	2932	3,7%	8,18%
L400	Psoriasis vulgaris	5042	6,4%	14,07%
L401	Generalisierte Psoriasis pustulosa	413	0,5%	1,15%
L402	Akrodermatitis continua suppurativa [Hallopeau]	30	0,0%	0,08%
L403	Psoriasis pustulosa palmoplantaris	695	0,9%	1,94%
L404	Psoriasis guttata	165	0,2%	0,46%
L405	Psoriasis-Arthropathie	2435	3,1%	6,80%
L408	Sonstige Psoriasis	1237	1,6%	3,45%
L409	Psoriasis, nicht näher bezeichnet	4135	5,2%	11,54%
M050	Felty-Syndrom	30	0,0%	0,08%
M0500	Felty-Syndrom: Mehrere Lokalisationen	30	0,0%	0,08%
M0504	Felty-Syndrom: Hand [Finger, Handwurzel, Mittelhand, Gelenke zwischen diesen Knochen]	30	0,0%	0,08%
M0506	Felty-Syndrom: Unterschenkel [Fibula, Tibia, Kniegelenk]	30	0,0%	0,08%
M0507	Felty-Syndrom: Knöchel und Fuß [Fußwurzel, Mittelfuß, Zehen, Sprunggelenk, sonstige Gelenke des Fußes]	30	0,0%	0,08%
M0508	Felty-Syndrom: Sonstige [Hals, Kopf, Rippen, Rumpf, Schädel, Wirbelsäule]	30	0,0%	0,08%
M0509	Felty-Syndrom: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen	30	0,0%	0,08%
M051	Lungenmanifestation der seropositiven chronischen Polyarthritis	30	0,0%	0,08%
M0510	Lungenmanifestation der seropositiven chronischen Polyarthritis: Mehrere Lokalisationen	30	0,0%	0,08%
M0511	Lungenmanifestation der seropositiven chronischen Polyarthritis: Schulterregion [Klavikula, Skapula, Akromioklavikular-, Schulter-, Sternoklavikulargelenk]	30	0,0%	0,08%
M0512	Lungenmanifestation der seropositiven chronischen Polyarthritis: Oberarm [Humerus, Ellenbogengelenk]	30	0,0%	0,08%

M0513	Lungenmanifestation der seropositiven chronischen Polyarthritis: Unterarm [Radius, Ulna, Handgelenk]	30	0,0%	0,08%
M0514	Lungenmanifestation der seropositiven chronischen Polyarthritis: Hand [Finger, Handwurzel, Mittelhand, Gelenke zwischen diesen Knochen]	30	0,0%	0,08%
M0518	Lungenmanifestation der seropositiven chronischen Polyarthritis: Sonstige [Hals, Kopf, Rippen, Rumpf, Schädel, Wirbelsäule]	30	0,0%	0,08%
M0519	Lungenmanifestation der seropositiven chronischen Polyarthritis: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen	30	0,0%	0,08%
M052	Vaskulitis bei seropositiver chronischer Polyarthritis	30	0,0%	0,08%
M0520	Vaskulitis bei seropositiver chronischer Polyarthritis: Mehrere Lokalisationen	35	0,0%	0,10%
M0523	Vaskulitis bei seropositiver chronischer Polyarthritis: Unterarm [Radius, Ulna, Handgelenk]	30	0,0%	0,08%
M0524	Vaskulitis bei seropositiver chronischer Polyarthritis: Hand [Finger, Handwurzel, Mittelhand, Gelenke zwischen diesen Knochen]	30	0,0%	0,08%
M0526	Vaskulitis bei seropositiver chronischer Polyarthritis: Unterschenkel [Fibula, Tibia, Kniegelenk]	30	0,0%	0,08%
M0527	Vaskulitis bei seropositiver chronischer Polyarthritis: Knöchel und Fuß [Fußwurzel, Mittelfuß, Zehen, Sprunggelenk, sonstige Gelenke des Fußes]	30	0,0%	0,08%
M0528	Vaskulitis bei seropositiver chronischer Polyarthritis: Sonstige [Hals, Kopf, Rippen, Rumpf, Schädel, Wirbelsäule]	30	0,0%	0,08%
M0529	Vaskulitis bei seropositiver chronischer Polyarthritis: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen	30	0,0%	0,08%
M053	Seropositive chronische Polyarthritis mit Beteiligung sonstiger Organe und Organsysteme	30	0,0%	0,08%
M0530	Seropositive chronische Polyarthritis mit Beteiligung sonstiger Organe und Organsysteme: Mehrere Lokalisationen	73	0,1%	0,20%
M0531	Seropositive chronische Polyarthritis mit Beteiligung sonstiger Organe und Organsysteme: Schulterregion [Klavikula, Skapula, Akromioklavikular-, Schulter-, Sternoklavikulargelenk]	30	0,0%	0,08%
M0532	Seropositive chronische Polyarthritis mit Beteiligung sonstiger Organe und Organsysteme: Oberarm [Humerus, Ellenbogengelenk]	30	0,0%	0,08%

M0534	Seropositive chronische Polyarthritis mit Beteiligung sonstiger Organe und Organsysteme: Hand [Finger, Handwurzel, Mittelhand, Gelenke zwischen diesen Knochen]	30	0,0%	0,08%
M0535	Seropositive chronische Polyarthritis mit Beteiligung sonstiger Organe und Organsysteme: Beckenregion und Oberschenkel [Becken, Femur, Gesäß, Hüfte, Hüftgelenk, Iliosakralgelenk]	30	0,0%	0,08%
M0536	Seropositive chronische Polyarthritis mit Beteiligung sonstiger Organe und Organsysteme: Unterschenkel [Fibula, Tibia, Kniegelenk]	30	0,0%	0,08%
M0537	Seropositive chronische Polyarthritis mit Beteiligung sonstiger Organe und Organsysteme: Knöchel und Fuß [Fußwurzel, Mittelfuß, Zehen, Sprunggelenk, sonstige Gelenke des Fußes]	30	0,0%	0,08%
M0538	Seropositive chronische Polyarthritis mit Beteiligung sonstiger Organe und Organsysteme: Sonstige [Hals, Kopf, Rippen, Rumpf, Schädel, Wirbelsäule]	35	0,0%	0,10%
M0539	Seropositive chronische Polyarthritis mit Beteiligung sonstiger Organe und Organsysteme: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen	48	0,1%	0,13%
M058	Sonstige seropositive chronische Polyarthritis	111	0,1%	0,31%
M0580	Sonstige seropositive chronische Polyarthritis: Mehrere Lokalisationen	856	1,1%	2,39%
M0581	Sonstige seropositive chronische Polyarthritis: Schulterregion [Klavikula, Skapula, Akromioklavikular-, Schulter-, Sternoklavikulargelenk]	30	0,0%	0,08%
M0582	Sonstige seropositive chronische Polyarthritis: Oberarm [Humerus, Ellenbogengelenk]	30	0,0%	0,08%
M0583	Sonstige seropositive chronische Polyarthritis: Unterarm [Radius, Ulna, Handgelenk]	30	0,0%	0,08%
M0584	Sonstige seropositive chronische Polyarthritis: Hand [Finger, Handwurzel, Mittelhand, Gelenke zwischen diesen Knochen]	38	0,0%	0,11%
M0585	Sonstige seropositive chronische Polyarthritis: Beckenregion und Oberschenkel [Becken, Femur, Gesäß, Hüfte, Hüftgelenk, Iliosakralgelenk]	30	0,0%	0,08%
M0586	Sonstige seropositive chronische Polyarthritis: Unterschenkel [Fibula, Tibia, Kniegelenk]	30	0,0%	0,08%
M0587	Sonstige seropositive chronische Polyarthritis: Knöchel und Fuß [Fußwurzel, Mittelfuß, Zehen, Sprunggelenk, sonstige Gelenke des Fußes]	38	0,0%	0,11%

M0588	Sonstige seropositive chronische Polyarthritis: Sonstige [Hals, Kopf, Rippen, Rumpf, Schädel, Wirbelsäule]	30	0,0%	0,08%
M0589	Sonstige seropositive chronische Polyarthritis: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen	126	0,2%	0,35%
M059	Seropositive chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet	114	0,1%	0,32%
M0590	Seropositive chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Mehrere Lokalisationen	581	0,7%	1,62%
M0591	Seropositive chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Schulterregion [Klavikula, Skapula, Akromioklavikular-, Schulter-, Sternoklavikulargelenk]	30	0,0%	0,08%
M0592	Seropositive chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Oberarm [Humerus, Ellenbogengelenk]	30	0,0%	0,08%
M0593	Seropositive chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Unterarm [Radius, Ulna, Handgelenk]	30	0,0%	0,08%
M0594	Seropositive chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Hand [Finger, Handwurzel, Mittelhand, Gelenke zwischen diesen Knochen]	30	0,0%	0,08%
M0596	Seropositive chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Unterschenkel [Fibula, Tibia, Kniegelenk]	30	0,0%	0,08%
M0597	Seropositive chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Knöchel und Fuß [Fußwurzel, Mittelfuß, Zehen, Sprunggelenk, sonstige Gelenke des Fußes]	30	0,0%	0,08%
M0598	Seropositive chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Sonstige [Hals, Kopf, Rippen, Rumpf, Schädel, Wirbelsäule]	30	0,0%	0,08%
M0599	Seropositive chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen	351	0,4%	0,98%
M060	Seronegative chronische Polyarthritis	114	0,1%	0,32%
M0600	Seronegative chronische Polyarthritis: Mehrere Lokalisationen	638	0,8%	1,78%
M0601	Seronegative chronische Polyarthritis: Schulterregion [Klavikula, Skapula, Akromioklavikular-, Schulter-, Sternoklavikulargelenk]	30	0,0%	0,08%
M0602	Seronegative chronische Polyarthritis: Oberarm [Humerus, Ellenbogengelenk]	30	0,0%	0,08%
M0603	Seronegative chronische Polyarthritis: Unterarm [Radius, Ulna, Handgelenk]	30	0,0%	0,08%
M0604	Seronegative chronische Polyarthritis: Hand [Finger, Handwurzel, Mittelhand, Gelenke zwischen diesen Knochen]	30	0,0%	0,08%

M0605	Seronegative chronische Polyarthritis: Beckenregion und Oberschenkel [Becken, Femur, Gesäß, Hüfte, Hüftgelenk, Iliosakralgelenk]	30	0,0%	0,08%
M0606	Seronegative chronische Polyarthritis: Unterschenkel [Fibula, Tibia, Kniegelenk]	30	0,0%	0,08%
M0607	Seronegative chronische Polyarthritis: Knöchel und Fuß [Fußwurzel, Mittelfuß, Zehen, Sprunggelenk, sonstige Gelenke des Fußes]	30	0,0%	0,08%
M0608	Seronegative chronische Polyarthritis: Sonstige [Hals, Kopf, Rippen, Rumpf, Schädel, Wirbelsäule]	30	0,0%	0,08%
M0609	Seronegative chronische Polyarthritis: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen	246	0,3%	0,69%
M061	Adulte Form der Still-Krankheit	30	0,0%	0,08%
M0610	Adulte Form der Still-Krankheit: Mehrere Lokalisationen	61	0,1%	0,17%
M0612	Adulte Form der Still-Krankheit: Oberarm [Humerus, Ellenbogengelenk]	30	0,0%	0,08%
M0614	Adulte Form der Still-Krankheit: Hand [Finger, Handwurzel, Mittelhand, Gelenke zwischen diesen Knochen]	30	0,0%	0,08%
M0618	Adulte Form der Still-Krankheit: Sonstige [Hals, Kopf, Rippen, Rumpf, Schädel, Wirbelsäule]	30	0,0%	0,08%
M0619	Adulte Form der Still-Krankheit: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen	30	0,0%	0,08%
M062	Bursitis bei chronischer Polyarthritis	30	0,0%	0,08%
M0620	Bursitis bei chronischer Polyarthritis: Mehrere Lokalisationen	30	0,0%	0,08%
M0621	Bursitis bei chronischer Polyarthritis: Schulterregion [Klavikula, Skapula, Akromioklavikular-, Schulter-, Sternoklavikulargelenk]	30	0,0%	0,08%
M0622	Bursitis bei chronischer Polyarthritis: Oberarm [Humerus, Ellenbogengelenk]	30	0,0%	0,08%
M0623	Bursitis bei chronischer Polyarthritis: Unterarm [Radius, Ulna, Handgelenk]	30	0,0%	0,08%
M0624	Bursitis bei chronischer Polyarthritis: Hand [Finger, Handwurzel, Mittelhand, Gelenke zwischen diesen Knochen]	30	0,0%	0,08%
M0625	Bursitis bei chronischer Polyarthritis: Beckenregion und Oberschenkel [Becken, Femur, Gesäß, Hüfte, Hüftgelenk, Iliosakralgelenk]	30	0,0%	0,08%
M0626	Bursitis bei chronischer Polyarthritis: Unterschenkel [Fibula, Tibia, Kniegelenk]	30	0,0%	0,08%
M0627	Bursitis bei chronischer Polyarthritis: Knöchel und Fuß [Fußwurzel, Mittelfuß, Zehen, Sprunggelenk, sonstige Gelenke des Fußes]	30	0,0%	0,08%

M0629	Bursitis bei chronischer Polyarthritis: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen	30	0,0%	0,08%
M063	Rheumaknoten	30	0,0%	0,08%
M0630	Rheumaknoten: Mehrere Lokalisationen	55	0,1%	0,15%
M0632	Rheumaknoten: Oberarm [Humerus, Ellenbogengelenk]	30	0,0%	0,08%
M0633	Rheumaknoten: Unterarm [Radius, Ulna, Handgelenk]	30	0,0%	0,08%
M0634	Rheumaknoten: Hand [Finger, Handwurzel, Mittelhand, Gelenke zwischen diesen Knochen]	30	0,0%	0,08%
M0636	Rheumaknoten: Unterschenkel [Fibula, Tibia, Kniegelenk]	30	0,0%	0,08%
M0637	Rheumaknoten: Knöchel und Fuß [Fußwurzel, Mittelfuß, Zehen, Sprunggelenk, sonstige Gelenke des Fußes]	30	0,0%	0,08%
M0638	Rheumaknoten: Sonstige [Hals, Kopf, Rippen, Rumpf, Schädel, Wirbelsäule]	30	0,0%	0,08%
M0639	Rheumaknoten: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen	30	0,0%	0,08%
M064	Entzündliche Polyarthropathie	30	0,0%	0,08%
M0640	Entzündliche Polyarthropathie: Mehrere Lokalisationen	72	0,1%	0,20%
M0641	Entzündliche Polyarthropathie: Schulterregion [Klavikula, Skapula, Akromioklavikular-, Schulter-, Sternoklavikulargelenk]	30	0,0%	0,08%
M0643	Entzündliche Polyarthropathie: Unterarm [Radius, Ulna, Handgelenk]	30	0,0%	0,08%
M0644	Entzündliche Polyarthropathie: Hand [Finger, Handwurzel, Mittelhand, Gelenke zwischen diesen Knochen]	30	0,0%	0,08%
M0645	Entzündliche Polyarthropathie: Beckenregion und Oberschenkel [Becken, Femur, Gesäß, Hüfte, Hüftgelenk, Iliosakralgelenk]	30	0,0%	0,08%
M0647	Entzündliche Polyarthropathie: Knöchel und Fuß [Fußwurzel, Mittelfuß, Zehen, Sprunggelenk, sonstige Gelenke des Fußes]	30	0,0%	0,08%
M0648	Entzündliche Polyarthropathie: Sonstige [Hals, Kopf, Rippen, Rumpf, Schädel, Wirbelsäule]	30	0,0%	0,08%
M0649	Entzündliche Polyarthropathie: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen	30	0,0%	0,08%
M068	Sonstige näher bezeichnete chronische Polyarthritis	38	0,0%	0,11%
M0680	Sonstige näher bezeichnete chronische Polyarthritis: Mehrere Lokalisationen	207	0,3%	0,58%
M0683	Sonstige näher bezeichnete chronische Polyarthritis: Unterarm [Radius, Ulna, Handgelenk]	30	0,0%	0,08%
M0684	Sonstige näher bezeichnete chronische Polyarthritis: Hand [Finger, Handwurzel,	30	0,0%	0,08%

	Mittelhand, Gelenke zwischen diesen Knochen]			
M0685	Sonstige näher bezeichnete chronische Polyarthritis: Beckenregion und Oberschenkel [Becken, Femur, Gesäß, Hüfte, Hüftgelenk, Iliosakralgelenk]	30	0,0%	0,08%
M0686	Sonstige näher bezeichnete chronische Polyarthritis: Unterschenkel [Fibula, Tibia, Kniegelenk]	30	0,0%	0,08%
M0687	Sonstige näher bezeichnete chronische Polyarthritis: Knöchel und Fuß [Fußwurzel, Mittelfuß, Zehen, Sprunggelenk, sonstige Gelenke des Fußes]	30	0,0%	0,08%
M0688	Sonstige näher bezeichnete chronische Polyarthritis: Sonstige [Hals, Kopf, Rippen, Rumpf, Schädel, Wirbelsäule]	30	0,0%	0,08%
M0689	Sonstige näher bezeichnete chronische Polyarthritis: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen	80	0,1%	0,22%
M069	Chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet	670	0,8%	1,87%
M0690	Chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Mehrere Lokalisationen	1743	2,2%	4,86%
M0691	Chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Schulterregion [Klavikula, Skapula, Akromioklavikular-, Schulter-, Sternoklavikulargelenk]	30	0,0%	0,08%
M0692	Chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Oberarm [Humerus, Ellenbogengelenk]	30	0,0%	0,08%
M0693	Chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Unterarm [Radius, Ulna, Handgelenk]	30	0,0%	0,08%
M0694	Chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Hand [Finger, Handwurzel, Mittelhand, Gelenke zwischen diesen Knochen]	46	0,1%	0,13%
M0695	Chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Beckenregion und Oberschenkel [Becken, Femur, Gesäß, Hüfte, Hüftgelenk, Iliosakralgelenk]	30	0,0%	0,08%
M0696	Chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Unterschenkel [Fibula, Tibia, Kniegelenk]	30	0,0%	0,08%
M0697	Chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Knöchel und Fuß [Fußwurzel, Mittelfuß, Zehen, Sprunggelenk, sonstige Gelenke des Fußes]	30	0,0%	0,08%
M0698	Chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Sonstige [Hals, Kopf, Rippen, Rumpf, Schädel, Wirbelsäule]	30	0,0%	0,08%

M0699	Chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen	2953	3,7%	8,24%
M352	Behçet-Krankheit	291	0,4%	0,81%
N040	Nephrotisches Syndrom: Minimale glomeruläre Läsion	825	1,0%	2,30%
N041	Nephrotisches Syndrom: Fokale und segmentale glomeruläre Läsionen	537	0,7%	1,50%
N042	Nephrotisches Syndrom: Diffuse membranöse Glomerulonephritis	598	0,8%	1,67%
N043	Nephrotisches Syndrom: Diffuse mesangioproliferative Glomerulonephritis	165	0,2%	0,46%
N044	Nephrotisches Syndrom: Diffuse endokapillär-proliferative Glomerulonephritis	30	0,0%	0,08%
N045	Nephrotisches Syndrom: Diffuse mesangiokapilläre Glomerulonephritis	47	0,1%	0,13%
N046	Nephrotisches Syndrom: Dense-deposit-Krankheit	43	0,1%	0,12%
N047	Nephrotisches Syndrom: Glomerulonephritis mit diffuser Halbmondbildung	30	0,0%	0,08%
N048	Nephrotisches Syndrom: Sonstige morphologische Veränderungen	386	0,5%	1,08%
N049	Nephrotisches Syndrom: Art der morphologischen Veränderung nicht näher bezeichnet	2548	3,2%	7,11%
T860	Versagen eines Transplantates hämatopoetischer Stammzellen und Graft-versus-host-Krankheit	38	0,0%	0,11%
T8600	Versagen eines Transplantates hämatopoetischer Stammzellen	115	0,1%	0,32%
T8601	Akute Graft-versus-host-Krankheit, Grad I und II	1212	1,5%	3,38%
T8602	Akute Graft-versus-host-Krankheit, Grad III und IV	348	0,4%	0,97%
T8603	Chronische Graft-versus-host-Krankheit, begrenzte Form	453	0,6%	1,26%
T8604	Chronische Graft-versus-host-Krankheit, ausgeprägte Form	538	0,7%	1,50%
T8609	Graft-versus-host-Krankheit, nicht näher bezeichnet	461	0,6%	1,29%
T861	Funktionsstörung, Versagen und Abstoßung eines Nierentransplantates	354	0,4%	0,99%
T8610	Akute Funktionsverschlechterung eines Nierentransplantates	2404	3,0%	6,71%
T8611	Chronische Funktionsverschlechterung eines Nierentransplantates	1672	2,1%	4,67%
T8612	Verzögerte Aufnahme der Transplantatfunktion	402	0,5%	1,12%
T8619	Sonstige und nicht näher bezeichnete Funktionsstörung, Versagen und Abstoßung eines Nierentransplantates	1782	2,3%	4,97%

T862	Versagen und Abstoßung eines Herztransplantates	535	0,7%	1,49%
T863	Versagen und Abstoßung eines Herz-Lungen-Transplantates	79	0,1%	0,22%
T864	Funktionsstörung, Versagen und Abstoßung eines Lebertransplantates	114	0,1%	0,32%
T8640	Akute Funktionsverschlechterung eines Lebertransplantates	252	0,3%	0,70%
T8641	Chronische Funktionsverschlechterung eines Lebertransplantates	303	0,4%	0,85%
T8649	Sonstige und nicht näher bezeichnete Funktionsstörung, Versagen und Abstoßung eines Lebertransplantates	461	0,6%	1,29%
T865	Versagen und Abstoßung eines Hauttransplantates	30	0,0%	0,08%
T8650	Durchblutungsstörung eines Hauttransplantates	30	0,0%	0,08%
T8651	Nekrose eines Hauttransplantates	30	0,0%	0,08%
T8652	Verlust eines Hauttransplantates	30	0,0%	0,08%
T8659	Sonstiges und nicht näher bezeichnetes Versagen und Abstoßung eines Hauttransplantates	30	0,0%	0,08%
T868	Versagen und Abstoßung sonstiger transplantierter Organe und Gewebe	51	0,1%	0,14%
T8681	Versagen und Abstoßung: Lungentransplantat	259	0,3%	0,72%
T8682	Versagen und Abstoßung: Pankreastransplantat	53	0,1%	0,15%
T8683	Versagen und Abstoßung: Hornhauttransplantat des Auges	185	0,2%	0,52%
T8688	Versagen und Abstoßung: Sonstige transplantierte Organe und Gewebe	45	0,1%	0,13%
T869	Versagen und Abstoßung eines nicht näher bezeichneten transplantierten Organes und Gewebes	964	1,2%	2,69%
Z0980	Nachuntersuchung nach Organtransplantation	2988	3,8%	8,34%
Z940	Zustand nach Nierentransplantation	12187	15,4%	34,01%
Z941	Zustand nach Herztransplantation	2303	2,9%	6,43%
Z943	Zustand nach Herz-Lungen-Transplantation	118	0,1%	0,33%
Z944	Zustand nach Lebertransplantation	2489	3,1%	6,95%
Z948	Zustand nach sonstiger Organ- oder Gewebetransplantation	147	0,2%	0,41%
Z9480	Zustand nach hämatopoetischer Stammzelltransplantation ohne gegenwärtige Immunsuppression	1565	2,0%	4,37%
Z9481	Zustand nach hämatopoetischer Stammzelltransplantation mit gegenwärtiger Immunsuppression	2650	3,3%	7,40%
Z9488	Zustand nach sonstiger Organ- oder Gewebetransplantation	1055	1,3%	2,94%
			79193	

			ILU total	35829

3.5.4.2.4 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen

Ein Mindestalter konnte nicht definiert werden. Gemäß Tabellen 3.5.4.2.2.1 und 3.5.4.2.4.1 waren, soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung zulässt, etwa 5% der Patienten jünger als 18 Jahre entsprechend 2.129 bis 2.187 Patienten.

Tabelle 3.5.4.2.4.1: Verordnung von Ciclosporin im Alter von <18 Jahren (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	ILU+OLU
< 1 min	0,00256%	0,00245%	0,00245%	0,005%
1 < 14 min	0,25613%	3,25016%	0,37992%	3,630%
14 < 18 min	0,25870%	1,24516%	0,33825%	1,583%
< 1 max	0,07661%	0,07332%	0,07332%	0,147%
1 < 14 max	0,25538%	3,24094%	0,37884%	3,620%
14 < 18 max	0,25793%	1,24163%	0,33729%	1,579%
AGEGROUP	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	ILU+OLU
0 < 18 min	0,51739%	4,49777%	0,72062%	5,218%
0 < 18 max	0,58992%	4,55590%	0,78946%	5,345%

3.5.4.2.5 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen nach Geschlecht

Ein Mindestalter konnte nicht definiert werden. Gemäß Tab. 3.5.4.2.2.1 und Tab. 3.5.4.2.5.1 wurde das Alter von 18 Jahren bei beiden Geschlecht in ähnlichem Maße unterschritten, soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung erlaubte.

Tabelle 3.5.4.2.5.1: Verordnung von Ciclosporin bei Kindern und Jugendlichen als Anteil aller Verordnungen gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU), differenziert nach Geschlecht (max/min gemäß Datenschutzregelung; 1=w, 2=m).

AGEGROUP	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**
< 1 min	1	0,006%	0,005%	0,005%	2	0,000%	0,005%	0,000%
1 < 14 min	1	0,280%	3,057%	0,419%	2	0,236%	3,415%	0,346%
14 < 18 min	1	0,324%	1,009%	0,419%	2	0,203%	1,448%	0,269%
< 1 max	1	0,167%	0,158%	0,158%	2	0,000%	0,136%	0,000%
1 < 14 max	1	0,278%	3,039%	0,417%	2	0,235%	3,402%	0,345%
14 < 18 max	1	0,322%	1,002%	0,417%	2	0,202%	1,442%	0,268%
AGEGROUP	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**
0 < 18 min	1	0,610%	4,071%	0,844%	2	0,439%	4,867%	0,615%
0 < 18 max	1	0,767%	4,199%	0,992%	2	0,438%	4,980%	0,612%

3.5.4.2.6 Analyse der Diagnosen in der Off-Label-Gruppe

In der OLU-Gruppe waren 708 Diagnosen mit 95.654 zu sichten. Die Kodes Z942 (Zustand nach Lungentransplantation; 4,1% der OLU-Gruppe) und Z949 (Zustand nach Organ- oder Gewebetransplantation, nicht näher bezeichnet; 1,4%) konnten maximal (die Kodes sind nicht

disjunkt) 5,5% als In-Label-Use erklären, wodurch sich der Off-Label-Use auf 11,6% reduzierte. Der Kode Z947 (Zustand nach Keratoplastik; 2,6% der OLU-Gruppe) stellt Off-Label-Use dar. Erst an Rang 52 fand sich der Kode L930 (Diskoider Lupus erythematodes; 6,6% der OLU-Gruppe). Eine Reihe von Autoimmunkrankheiten (Tab. 3.5.4.2.6.1), die entsprechend in der Literatur diskutiert werden, könnte den Off-Label-Use vollständig aufklären.

Tabelle 3.5.4.2.6.1: Verordnung von Ciclosporin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): ausgewählte Diagnosen (111% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
G700	Myasthenia gravis	187	3,3%	3,7%
H041	Sonstige Affektionen der Tränendrüse	257	4,6%	5,1%
H193	Keratitis und Keratokonjunktivitis bei sonstigen anderenorts klassifizierten Krankheiten	64	1,1%	1,3%
J459	Asthma bronchiale, nicht näher bezeichnet	298	5,3%	5,9%
K500	Crohn-Krankheit des Dünndarmes	51	0,9%	1,0%
K501	Crohn-Krankheit des Dickdarmes	88	1,6%	1,8%
K509	Crohn-Krankheit, nicht näher bezeichnet	178	3,2%	3,5%
K518	Sonstige Colitis ulcerosa	293	5,2%	5,8%
K519	Colitis ulcerosa, nicht näher bezeichnet	533	9,5%	10,6%
K754	Autoimmune Hepatitis	112	2,0%	2,2%
L303	Ekzematoide Dermatitis	104	1,9%	2,1%
L309	Dermatitis, nicht näher bezeichnet	420	7,5%	8,4%
L438	Sonstiger Lichen ruber planus	126	2,3%	2,5%
L439	Lichen ruber planus, nicht näher bezeichnet	192	3,4%	3,8%
L88	Pyoderma gangraenosum	278	5,0%	5,5%
L930	Diskoider Lupus erythematodes	334	6,0%	6,6%
L932	Sonstiger lokalisierter Lupus erythematodes	54	1,0%	1,1%
M318	Sonstige näher bezeichnete nekrotisierende Vaskulopathien	30	0,5%	0,6%
M321	Systemischer Lupus erythematodes mit Beteiligung von Organen oder Organsystemen	230	4,1%	4,6%
M328	Sonstige Formen des systemischen Lupus erythematodes	82	1,5%	1,6%
M329	Systemischer Lupus erythematodes, nicht näher bezeichnet	275	4,9%	5,5%
M331	Sonstige Dermatomyositis	90	1,6%	1,8%
M332	Polymyositis	106	1,9%	2,1%
M340	Progressive systemische Sklerose	42	0,8%	0,8%
M349	Systemische Sklerose, nicht näher bezeichnet	80	1,4%	1,6%
M350	Sicca-Syndrom [Sjögren-Syndrom]	196	3,5%	3,9%
M351	Sonstige Overlap-Syndrome	88	1,6%	1,8%
M353	Polymyalgia rheumatica	33	0,6%	0,7%

M358	Sonstige näher bezeichnete Krankheiten mit Systembeteiligung des Bindegewebes	39	0,7%	0,8%
M359	Krankheit mit Systembeteiligung des Bindegewebes, nicht näher bezeichnet	272	4,9%	5,4%
T783	Angioneurotisches Ödem	58	1,0%	1,2%
Z942	Zustand nach Lungentransplantation	206	3,7%	4,1%
Z947	Zustand nach Keratoplastik	131	2,3%	2,6%
Z949	Zustand nach Organ- oder Gewebetransplantation, nicht näher bezeichnet	69	1,2%	1,4%
Gesamt Ergebnis			5596	5027

Beim Vergleich der Häufigkeiten (Anteil an der Gruppe) der Nennungen aller ICD-Kodes der OLU-Gruppe mit den Häufigkeiten derselben Kodes der ILU-Gruppe wurden 5 Kodes der OLU-Gruppe in der ILU-Gruppe nicht angetroffen. Dazu gehörte Kode G700 (Myasthenia gravis). Die angetroffenen Kodes bedeuten, daß in der ILU-Gruppe diese Diagnosen als Komorbiditäten oder Diagnosewechsel im Beobachtungszeitraum vertreten waren, die in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use hätten motiviert haben können, sofern es sich nicht um scheinbaren Off-Label-Use infolge unvollständiger Kodierung handelte. 212 Kodes waren in der OLU-Gruppe häufiger als in der ILU-Gruppe, 496 Kodes in der ILU-Gruppe (Abb. 3.5.4.6.1). Formallogisch kann nicht davon ausgegangen werden, nur die in der OLU-Gruppe häufigeren Diagnosen kämen als Motiv für einen Off-Label-Use in Frage, denn z.B. eine Komorbidität in der ILU-Gruppe kann sehr wohl in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use initiiert haben. Ist ein Kode aber in der OLU-Gruppe häufiger vertreten, so darf dies als einen beabsichtigten Off-Label-Use stützend interpretiert werden. Zu den Kodes mit den größten Differenzen gehörten zahlreiche Autoimmunkrankheiten (Tab. 3.5.4.2.6.2).

Tabelle 3.5.4.2.6.2: Verordnung von Ciclosporin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Vergleich mit den Häufigkeiten in der ILU-Gruppe (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe): Die 50 Diagnosen mit den größten Differenzen

ICD_CODE	Differenz Anteil in OLU-Gruppe minus ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an ILU total	ErsterWert von Anteil an OLU-Gruppe	ErsterWert von ICD_TITEL_2010/2011
K519	9,37%	1,23%	10,60%	Colitis ulcerosa, nicht näher bezeichnet
D619	9,18%	1,70%	10,88%	Aplastische Anämie, nicht näher bezeichnet
L930	5,48%	1,17%	6,64%	Diskoider Lupus erythematodes
K518	5,33%	0,49%	5,83%	Sonstige Colitis ulcerosa
K510	5,31%	0,26%	5,57%	Ulzeröse (chronische) Pankolitis
L88	5,11%	0,42%	5,53%	Pyoderma gangraenosum
M329	4,63%	0,84%	5,47%	Systemischer Lupus erythematodes, nicht näher bezeichnet
D6961	4,32%	3,12%	7,44%	Thrombozytopenie, nicht näher bezeichnet: Nicht als transfusionsrefraktär bezeichnet

D613	3,92%	0,32%	4,24%	Idiopathische aplastische Anämie
M359	3,74%	1,67%	5,41%	Krankheit mit Systembeteiligung des Bindegewebes, nicht näher bezeichnet
M321	3,74%	0,83%	4,58%	Systemischer Lupus erythematodes mit Beteiligung von Organen oder Organsystemen
G700	3,72%	0,00%	3,72%	Myasthenia gravis
L439	3,38%	0,44%	3,82%	Lichen ruber planus, nicht näher bezeichnet
L97	3,21%	1,57%	4,77%	Ulcus cruris, anderenorts nicht klassifiziert
D469	2,83%	1,74%	4,58%	Myelodysplastisches Syndrom, nicht näher bezeichnet
K509	2,81%	0,73%	3,54%	Crohn-Krankheit, nicht näher bezeichnet
Z942	2,77%	1,32%	4,10%	Zustand nach Lungentransplantation
L509	2,76%	0,96%	3,72%	Urtikaria, nicht näher bezeichnet
L508	2,71%	0,41%	3,12%	Sonstige Urtikaria
I776	2,41%	0,95%	3,36%	Arteriitis, nicht näher bezeichnet
D6958	2,41%	7,26%	9,67%	Sonstige sekundäre Thrombozytopenien, nicht als transfusionsrefraktär bezeichnet
L438	2,28%	0,23%	2,51%	Sonstiger Lichen ruber planus
D618	2,28%	0,47%	2,75%	Sonstige näher bezeichnete aplastische Anämien
D500	2,12%	1,32%	3,44%	Eisenmangelanämie nach Blutverlust (chronisch)
D649	2,06%	10,71%	12,77%	Anämie, nicht näher bezeichnet
M332	1,93%	0,18%	2,11%	Polymyositis
D609	1,91%	0,00%	1,91%	Erworbene isolierte aplastische Anämie, nicht näher bezeichnet
E876	1,79%	14,54%	16,33%	Hypokaliämie
K754	1,78%	0,44%	2,23%	Autoimmune Hepatitis
D508	1,75%	2,44%	4,20%	Sonstige Eisenmangelanämien
D693	1,71%	0,40%	2,11%	Idiopathische thrombozytopenische Purpura
M331	1,68%	0,11%	1,79%	Sonstige Dermatomyositis
Z947	1,68%	0,93%	2,61%	Zustand nach Keratoplastik
I839	1,67%	7,40%	9,07%	Varizen der unteren Extremitäten ohne Ulzeration oder Entzündung
J841	1,59%	1,28%	2,86%	Sonstige interstitielle Lungenkrankheiten mit Fibrose
Z309	1,58%	6,32%	7,90%	Kontrazeptive Maßnahme, nicht näher bezeichnet
I730	1,57%	0,80%	2,37%	Raynaud-Syndrom
D703	1,42%	1,35%	2,77%	Sonstige Agranulozytose
K501	1,41%	0,34%	1,75%	Crohn-Krankheit des Dickdarmes
D690	1,39%	0,58%	1,97%	Purpura anaphylactoides
M328	1,38%	0,25%	1,63%	Sonstige Formen des systemischen Lupus erythematodes
N085	1,37%	0,54%	1,91%	Glomeruläre Krankheiten bei Systemkrankheiten des Bindegewebes
K513	1,23%	0,00%	1,23%	Ulzeröse (chronische) Rektosigmoiditis

M349	1,20%	0,39%	1,59%	Systemische Sklerose, nicht näher bezeichnet
E063	1,19%	2,09%	3,28%	Autoimmunthyreoiditis
M351	1,14%	0,61%	1,75%	Sonstige Overlap-Syndrome
B956	1,14%	3,22%	4,36%	Staphylococcus aureus als Ursache von Krankheiten, die in anderen Kapiteln klassifiziert sind
D707	1,11%	1,32%	2,43%	Neutropenie, nicht näher bezeichnet
F321	1,02%	3,99%	5,01%	Mittelgradige depressive Episode
R32	1,00%	3,36%	4,36%	Nicht näher bezeichnete Harninkontinenz

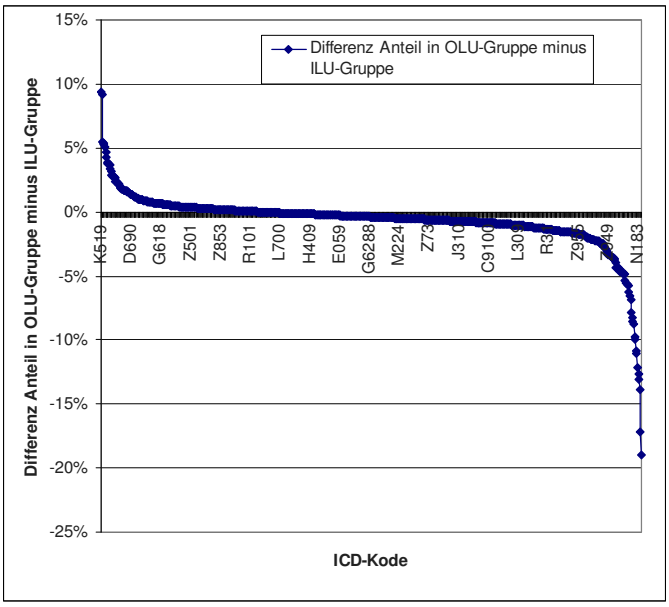


Abbildung 3.5.4.2.6.1: Verordnung von Ciclosporin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) der Diagnosen

3.5.4.3 Bewertung:

Der Off-Label-Use von Ciclosporin belief sich nach Rekonstruktion (wegen Nichtberücksichtigung der Lungentransplantation in der Operationalisierung) auf 11,6% und erklärte sich durch Einsatz bei Keratoplastik (Cornea-Transplantation; 2,6%), überwiegend aber durch Einsatz bei einer Vielzahl von – überwiegend seltenen Autoimmunkrankheiten.

Das weibliche Geschlecht hatte einen Anteil von etwa 46% (Datenschutzregelung), was aufzuklären angesichts der Vielfalt der Indikationen mit unvertretbarem Aufwand verbunden wäre.

Ein Mindestalter konnte nicht definiert werden. Das Alter von 18 Jahren wurde bei etwa 5% entsprechend 2.129 bis 2.187 Patienten unterschritten, soweit die Datenschutzregelung eine Aussage erlaubte.

3.5.4.3.1 OLU-Relevanz aus Perspektive seltener Krankheiten

Als seltene Krankheiten konnten eine Reihe Autoimmunkrankheiten identifiziert werden, die den Off-Label-Use motiviert haben könnten.

3.5.4.3.2 OLU-Relevanz aus quantitativer Perspektive

Der Off-Label-Use von Ciclosporin belief sich auf etwa 11,6%.

3.5.5 Eculizumab (L04AA25)

3.5.5.1 Anwendungsgebiete (2007/2012/2017):

Soliris wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen und Kindern mit:

- paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH);
- atypischem hämolytisch-urämischem Syndrom (aHUS).

Die optimale Behandlungsdauer ist nicht festgeschrieben.

Als Mindestalter wurden 4 Jahre angenommen.

Operationalisierung der Anwendungsgebiete:

- D59.3 Hämolytisch-urämisches Syndrom
- D59.5 Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie [Marchiafava-Micheli]

Kritik der Operationalisierung

Die Operationalisierung wurde nur als befriedigend bewertet, weil aHUS sich in der ICD nicht spezifisch abbilden ließ und diese Indikation erst Ende 2011 zugelassen wurde.

3.5.5.2. Ergebnisse:

3.5.5.2.1 Übersicht: Verordnungen nach Altersgruppen

Mit Eculizumab wurden n=233 (OLU+ILU) bzw. n=233 (ILU+IOLU) Patienten behandelt (Tab. 3.5.5.2.1.1). Bei 95,71% der Patienten standen der Auswertung ambulant und ggf. anläßlich eines stationären Aufenthaltes im Beobachtungszeitraum kodierte Diagnosen, bei dem Rest ausschließlich anläßlich eines stationären Aufenthaltes kodierte Diagnosen zur Verfügung. Patienten mit IOLU machten 100% der OLU-Patienten aus. In erster Betrachtung gemäß Operationalisierung betrug ILU 87%, OLU 13% und IOLU 13%.

Tabelle 3.5.5.2.1.1: Verordnung von Eculizumab im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU)

	CNT_D_PSID **_IOLU**	CNT_D_PSID **_ILU**	CNT_D_PSID **_OLU**	Anteil IOLU an OLU	Anteil ambulant
	30	203	30	100,00%	
total	233		233		
total	12,9%	87,1%	12,9%		
ambulant	30	193	30	100,00%	
	223		223		
	13,5%	86,5%	13,5%		95,71%

Die Altersverteilungen der drei Gruppen (ILU, OLU, IOLU) waren vergleichbar mit Gipfeln in der 4. und 5. Dekade (Tab. 3.5.5.2.1.2, Abb. 3.5.5.2.2.1), soweit die Datenschutzregelung eine Einschätzung erlaubte.

Tabelle 3.5.5.2.1.2: Verordnung von Eculizumab im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	CNT_D_PSID **_IOLU**	CNT_D_PSID **_ILU**	CNT_D_PSID **_OLU**
< 1		30	
1 < 14		30	
14 < 18		30	
18 < 30	30	36	30
30 < 40		40	30
40 < 50	30	39	30
50 < 60	30	30	30
60 < 70		30	30
70 < 80		30	30
80 < 90	30	30	30
90 < 100			
>= 100			
subtotal min	4	122	7
subtotal max	120	325	210
total min	126		129
total max	445		535
total min	3,2%	94,6%	5,4%
total max	27,0%	60,7%	39,3%

3.5.5.2.2 Übersicht: Verordnungen nach Geschlecht und Altersgruppen

Bei einem Anteil von etwa 41% (Datenschutzregelung) des weiblichen Geschlechtes („1“) war die Quote des OLU bezüglich des Anwendungsgebietes beim männlichen Geschlecht um relativ etwa 38% höher (Tab. 3.5.5.2.2.1, Abb. 3.5.5.2.2.1), soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung erlaubte.

Tabelle 3.5.5.2.2.1: Verordnung von Eculizumab im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht (1=w, 2=m)

AGEGROUP	SEX	CNT_D_PSID **_IOLU**	CNT_D_PSID **_ILU**	CNT_D_PSID **_OLU**	SEX	CNT_D_PSID **_IOLU**	CNT_D_PSID **_ILU**	CNT_D_PSID **_OLU**
< 1	1				2	0	30	0
1 < 14	1		30		2	0	30	0
14 < 18	1				2	0	30	0
18 < 30	1		30		2	30	30	30
30 < 40	1		30		2	0	30	30
40 < 50	1	30	30	30	2	0	30	0
50 < 60	1	30	30	30	2	30	30	30
60 < 70	1		30		2	0	30	30

70 < 80	1		30		2	0	30	30
80 < 90	1	30	30	30	2	0	30	30
90 < 100	1				2	0	0	0
>= 100	1				2	0	0	0
subtotal min		3	8	3		2	10	6
subtotal max		90	240	90		60	300	180
total min		11		11		12		16
total max		330		330		360		480
total min		27,3%	72,7%	27,3%		16,7%	62,5%	37,5%
total max		27,3%	72,7%	27,3%		16,7%	62,5%	37,5%
total min								27
total max								810
total min				40,7%				59,3%
total max				40,7%				59,3%

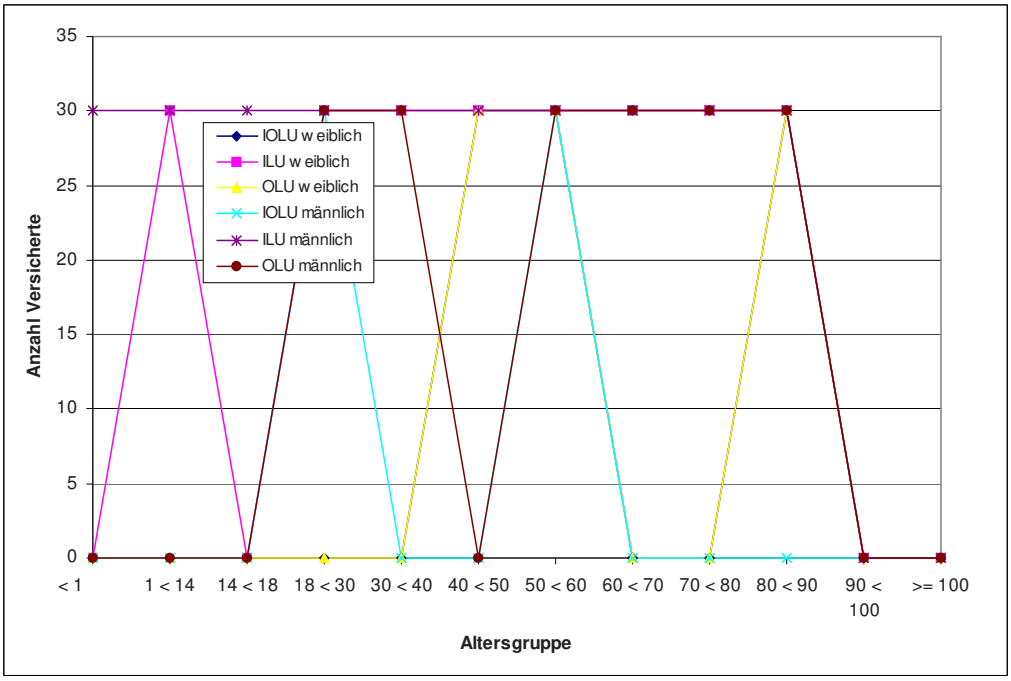


Abbildung 3.5.5.2.2.1: Verordnung von Eculizumab im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht

3.5.5.2.3 Analyse der Diagnosen in der In-Label-Gruppe

In der ILU-Gruppe fanden sich 205 Nennungen von 2 Kodes gemäß Operationalisierung, also die Größe der ILU-Gruppe knapp übersteigend (Tab. 3.5.5.2.3.1). Ursachen können nur Mehrfachkodierungen sein, also Komorbiditäten und oder infolge zwischen Ärzten und über die Quartale variierender Kodiergewohnheiten wechselnde Kodes, auch unterschiedliche Kodes zum selben Sachverhalt. Bei den hier in Rede stehenden Diagnosen erscheinen allerdings Diagnosewechsel medizinisch wenig plausibel. Dennoch ist sicher, daß jedem Versicherten der ILU-Gruppe mindestens einmal einer dieser In-Label-Kodes zugeordnet wurde. Führend waren Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurien.

Tabelle 3.5.5.2.3.1: Verordnung von Eculizumab im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU): Versicherte mit Nennung der Indikationen

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen	Anteil an ILU total
D593	Hämolytisch-urämisches Syndrom	34	16,6%	16,75%
D595	Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie [Marchiafava-Micheli]	171	83,4%	84,24%
			205	
			ILU total	203

3.5.5.2.4 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen

Als Mindestalter wurden 4 Jahre angenommen. Diese Altersgrenze konnte aus methodischen Gründen nicht gewürdigt werden. Gemäß Tabellen 3.5.5.2.2.1 und 3.5.5.2.4.1 waren, soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung zulässt, 1,6% bis 11,2% der Patienten jünger als 14 Jahre entsprechend 2 bis 60 Patienten.

Tabelle 3.5.5.2.4.1: Verordnung von Eculizumab im Alter von <18 Jahren (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	ILU+OLU
< 1 min	0,00000%	0,77519%	0,00000%	0,775%
1 < 14 min	0,00000%	0,77519%	0,00000%	0,775%
14 < 18 min	0,00000%	0,77519%	0,00000%	0,775%
< 1 max	0,00000%	5,60748%	0,00000%	5,607%
1 < 14 max	0,00000%	5,60748%	0,00000%	5,607%
14 < 18 max	0,00000%	5,60748%	0,00000%	5,607%
AGEGROUP	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	ILU+OLU
0 < 18 min	0,00000%	2,32558%	0,00000%	2,326%
0 < 18 max	0,00000%	16,82243%	0,00000%	16,822%

3.5.5.2.5 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen nach Geschlecht

Als Mindestalter wurden 4 Jahre angenommen. Diese Altersgrenze konnte aus methodischen Gründen nicht gewürdigt werden. Gemäß Tab. 3.5.5.2.2.1 und Tab. 3.5.5.2.5.1 wurde das Alter von 14 Jahren bei beiden Geschlechtern in vergleichbarem Maße unterschritten, soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung erlaubte.

Tabelle 3.5.5.2.5.1: Verordnung von Eculizumab bei Kindern und Jugendlichen als Anteil aller Verordnungen gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU), differenziert nach Geschlecht (max/min gemäß Datenschutzregelung; 1=w, 2=m).

AGEGROUP	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**
< 1 min	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	6,250%	0,000%
1 < 14 min	1	0,000%	9,091%	0,000%	2	0,000%	6,250%	0,000%
14 < 18 min	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	6,250%	0,000%
< 1 max	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	6,250%	0,000%
1 < 14 max	1	0,000%	9,091%	0,000%	2	0,000%	6,250%	0,000%

14 < 18 max	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	6,250%	0,000%
AGEGROUP	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**
0 < 18 min	1	0,000%	9,091%	0,000%	2	0,000%	18,750%	0,000%
0 < 18 max	1	0,000%	9,091%	0,000%	2	0,000%	18,750%	0,000%

3.5.5.2.6 Analyse der Diagnosen in der Off-Label-Gruppe

In der OLU-Gruppe waren infolge der Datenschutzregelung keine Diagnosen zu sichten. Unter den unquantifizierten Diagnosen fanden sich keine Kodes, die unmittelbar plausibel einen Off-Label-Use hätten motiviert haben können (Tab. 3.5.5.2.6.1). Allerdings wird Eculizumab in der Literatur bei Thrombotischer Mikroangiopathie (TMA) nach hämatopoetischer Stammzelltransplantation (HSCT) diskutiert, die hier zum Beispiel bei Non-Hodgkin-Lymphomen oder aplastischen Anämien hätte durchgeführt worden sein können, allerdings ohne daß sich Kodes aus dem Bereich Z94.8- (Zustand nach sonstiger Organ- oder Gewebetransplantation) gefunden hätten, was aber methodischen Gründen (Datenschutzregelung) zuzuschreiben sein könnte.

Tabelle 3.5.5.2.6.1: Verordnung von Eculizumab außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): die unquantifizierten Diagnosen

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011
C169	Bösartige Neubildung: Magen, nicht näher bezeichnet
C343	Bösartige Neubildung: Unterlappen (-Bronchus)
C348	Bösartige Neubildung: Bronchus und Lunge, mehrere Teilbereiche überlappend
C349	Bösartige Neubildung: Bronchus oder Lunge, nicht näher bezeichnet
C771	Sekundäre und nicht näher bezeichnete bösartige Neubildung: Intrathorakale Lymphknoten
C778	Sekundäre und nicht näher bezeichnete bösartige Neubildung: Lymphknoten mehrerer Regionen
C780	Sekundäre bösartige Neubildung der Lunge
C793	Sekundäre bösartige Neubildung des Gehirns und der Hirnhäute
C794	Sekundäre bösartige Neubildung sonstiger und nicht näher bezeichneter Teile des Nervensystems
C833	Non-Hodgkin-Lymphom: Großzellig (diffus)
C851	B-Zell-Lymphom, nicht näher bezeichnet
C8800	Makroglobulinämie Waldenström: Ohne Angabe einer kompletten Remission
D469	Myelodysplastisches Syndrom, nicht näher bezeichnet
D591	Sonstige autoimmunhämolytische Anämien
D613	Idiopathische aplastische Anämie
D619	Aplastische Anämie, nicht näher bezeichnet
D90	Immunkompromittierung nach Bestrahlung, Chemotherapie und sonstigen immunsuppressiven Maßnahmen
N183	Chronische Nierenkrankheit, Stadium 3

Der Vergleich der Häufigkeiten (Anteil an der Gruppe) der Nennungen aller ICD-Kodes der OLU-Gruppe mit den Häufigkeiten derselben Kodes der ILU-Gruppe konnte infolge der Datenschutzregelung nicht erfolgen.

3.5.5.3 Bewertung:

Der Off-Label-Use von Eculizumab belief auf 12,9%. Infolge der Datenschutzregelung konnte eine quantifizierende Aufklärung nicht erfolgen. Unter den unquantifizierten Diagnosen fanden sich einige Krankheiten, zum Beispiel bei Non-Hodgkin-Lymphomen oder aplastischen Anämien, fanden, bei denen eine hämatopoetische Stammzelltransplantation hätte durchgeführt worden sein können. Eculizumab wird in der Literatur bei Thrombotischer Mikroangiopathie (TMA) nach hämatopoetischer Stammzelltransplantation (HSCT) diskutiert. Allerdings fanden sich keine Kodes aus dem Bereich Z94.8- (Zustand nach sonstiger Organ- oder Gewebetransplantation) oder M31.1 (thrombotische Mikroangiopathie), was aber methodischen Gründen (Datenschutzregelung) zuzuschreiben sein könnte.

Das weibliche Geschlecht hatte einen Anteil von etwa 41% (Datenschutzregelung).

Das Mindestalter von 4 Jahren konnte aus methodischen Gründen nicht gewürdigt werden. Die Altergrenze von 14 Jahren wurde bei 1,6% bis 11,2% entsprechend 2 bis 60 Patienten unterschritten, soweit die Datenschutzregelung eine Aussage erlaubte.

3.5.5.3.1 OLU-Relevanz aus Perspektive seltener Krankheiten

Seltene Krankheiten konnten nicht identifiziert werden, die den Off-Label-Use motiviert haben könnten. Jedoch fanden sich seltene Krankheiten, bei denen eine hämatopoetische Stammzelltransplantation hätte durchgeführt worden sein können, in deren Folge Eculizumab bei thrombotischer Mikroangiopathie hätte eingesetzt worden sein können.

3.5.5.3.2 OLU-Relevanz aus quantitativer Perspektive

Der Off-Label-Use von Eculizumab belief sich auf 12,9%.

3.5.6 Etanercept (L04AB01)

3.5.6.1 Anwendungsgebiete (2000/2010/2017):

Rheumatoide Arthritis

- Enbrel ist in Kombination mit Methotrexat zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis bei Erwachsenen indiziert, wenn das Ansprechen auf Basistherapeutika, einschließlich Methotrexat (sofern nicht kontraindiziert), unzureichend ist.
- Enbrel kann im Falle einer Unverträglichkeit gegenüber Methotrexat oder wenn eine Fortsetzung der Behandlung mit Methotrexat nicht möglich ist, als Monotherapie angewendet werden.
- Enbrel ist ebenfalls indiziert zur Behandlung der schweren, aktiven und progressiven rheumatoiden Arthritis bei Erwachsenen, die zuvor nicht mit Methotrexat behandelt worden sind.
- Enbrel reduziert als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat das Fortschreiten der radiologisch nachweisbaren strukturellen Gelenkschädigungen und verbessert die körperliche Funktionsfähigkeit.

Juvenile idiopathische Arthritis

- Behandlung der Polyarthritis (Rheumafaktor-positiv oder -negativ) und der erweiterten (extended) Oligoarthritis bei Kindern und Jugendlichen ab dem Alter von 2 Jahren, die unzureichend auf eine Methotrexat-Behandlung angesprochen haben oder eine Methotrexat-Behandlung nicht vertragen.
- Behandlung der Psoriasis-Arthritis (Arthritis psoriatica) bei Jugendlichen ab dem Alter von 12 Jahren, die unzureichend auf eine Methotrexat-Behandlung angesprochen haben oder eine Methotrexat-Behandlung nicht vertragen.
- Behandlung der Enthesitis-assoziierten Arthritis bei Jugendlichen ab dem Alter von 12 Jahren, die unzureichend auf eine konventionelle Therapie angesprochen haben oder eine konventionelle Therapie nicht vertragen.
- Enbrel wurde nicht bei Kindern unter 2 Jahren untersucht.

Psoriasis-Arthritis (Arthritis psoriatica)

- Behandlung der aktiven und progressiven Psoriasis-Arthritis bei Erwachsenen, wenn das Ansprechen auf eine vorhergehende Basistherapie unzureichend ist. Enbrel verbessert die körperliche Funktionsfähigkeit bei Patienten mit Psoriasis-Arthritis und reduziert das Fortschreiten der radiologisch nachweisbaren strukturellen Schädigungen der peripheren Gelenke bei Patienten mit polyartikulären symmetrischen Subtypen der Erkrankung.

Axiale Spondyloarthritis

- Morbus Bechterew (ankylosierende Spondylitis [AS])
- Behandlung des schweren aktiven Morbus Bechterew bei Erwachsenen, die unzureichend auf eine konventionelle Behandlung angesprochen haben.
- Nicht-röntgenologische axiale Spondyloarthritis
- Behandlung Erwachsener mit schwerer nicht-röntgenologischer axialer Spondyloarthritis, mit objektiven, durch erhöhtes C-reaktives Protein (CRP) und/oder Magnetresonanztomographie (MRT) nachgewiesenen Anzeichen einer Entzündung, die

unzureichend auf eine Behandlung mit nichtsteroidalen Antirheumatika (NSARs) angesprochen haben.

Plaque-Psoriasis

- Behandlung Erwachsener mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis, die auf eine andere systemische Therapie wie Ciclosporin, Methotrexat oder Psoralen und UVA-Licht (PUVA) nicht angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Unverträglichkeit einer solchen Therapie vorliegt (siehe Abschnitt 5.1).

Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen

- Behandlung der chronischen schweren Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen ab dem Alter von 6 Jahren, die unzureichend auf eine andere systemische Therapie oder Lichttherapie angesprochen haben oder sie nicht vertragen.

Die optimale Behandlungsdauer ist nicht festgeschrieben.

Als Mindestalter wurden 6 Jahre angenommen.

Operationalisierung der Anwendungsgebiete:

- M05.- Seropositive chronische Polyarthritis
- M06.- Sonstige chronische Polyarthritis
- M07.0- Distale interphalangeale Arthritis psoriatica (L40.5†)
- M07.1- Arthritis mutilans (L40.5†)
- M07.2 Spondylitis psoriatica (L40.5†)
- M07.3- Sonstige psoriatische Arthritiden (L40.5†)
- M08.- Juvenile Arthritis
- M45.- Spondylitis ankylosans
- L40.- Psoriasis

Kritik der Operationalisierung

Die Operationalisierung wurde nur als befriedigend bewertet, weil die Nebenbedingungen nicht gewürdigt werden konnten.

3.5.6.2. Ergebnisse:

3.5.6.2.1 Übersicht: Verordnungen nach Altersgruppen

Mit Etanercept wurden n=34.778 (OLU+ILU) bzw. n=34.668 (ILU+IOLU) Patienten behandelt (Tab. 3.5.6.2.1.1). Bei 99,95% der Patienten standen der Auswertung ambulant und ggf. anläßlich eines stationären Aufenthaltes im Beobachtungszeitraum kodierte Diagnosen, bei dem Rest ausschließlich anläßlich eines stationären Aufenthaltes kodierte Diagnosen zur Verfügung. Patienten mit IOLU machten 76% der OLU-Patienten aus. In erster Betrachtung gemäß Operationalisierung betrug ILU 99%, OLU 1% und IOLU 1%.

Tabelle 3.5.6.2.1.1: Verordnung von Etanercept im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU)

	CNT_D_PSID **_IOLU**	CNT_D_PSID **_ILU**	CNT_D_PSID **_OLU**	Anteil IOLU an OLU	Anteil ambulant
	349	34319	459	76,03%	
total	34668		34778		
total	1,0%	98,7%	1,3%		
ambulant	396	34224	535	74,02%	
	34620		34759		
	1,1%	98,5%	1,5%		99,95%

Die Altersverteilungen der drei Gruppen (ILU, OLU, IOLU) waren vergleichbar mit Gipfeln in der 6. Dekade (Tab. 3.5.6.2.1.2, Abb. 3.5.6.2.2.1), soweit die Datenschutzregelung eine Einschätzung erlaubte.

Tabelle 3.5.6.2.1.2: Verordnung von Etanercept im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	CNT_D_PSID **_IOLU**	CNT_D_PSID **_ILU**	CNT_D_PSID **_OLU**
< 1	30		30
1 < 14	30	731	30
14 < 18	30	590	30
18 < 30	40	2150	56
30 < 40	49	3610	56
40 < 50	84	7491	108
50 < 60	59	8944	78
60 < 70	46	6064	66
70 < 80	36	4106	48
80 < 90	30	622	30
90 < 100		30	
>= 100			
subtotal min	318	34309	416
subtotal max	434	34338	532
total min	34627		34725
total max	34772		34870
total min	0,9%	98,8%	1,2%
total max	1,2%	98,5%	1,5%

3.5.6.2.2 Übersicht: Verordnungen nach Geschlecht und Altersgruppen

Bei einem Anteil von etwa 62% (Datenschutzregelung) des weiblichen Geschlechtes („1“) war die Quote des OLU bezüglich des Anwendungsgebietes bei beiden Geschlechtern vergleichbar (Tab. 3.5.6.2.2.1, Abb. 3.5.6.2.2.1), soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung erlaubte.

Tabelle 3.5.6.2.2.1: Verordnung von Etanercept im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht (1=w, 2=m)

AGEGROUP	SEX	CNT_D_PSID_**IOLU**	CNT_D_PSID_**ILU**	CNT_D_PSID_**OLU**	SEX	CNT_D_PSID_**IOLU**	CNT_D_PSID_**ILU**	CNT_D_PSID_**OLU**
< 1	1				2	30	0	30
1 < 14	1	30	498	30	2	30	233	30
14 < 18	1	30	397	30	2	30	193	30
18 < 30	1	30	1244	30	2	30	906	30
30 < 40	1	30	1853	33	2	30	1757	30
40 < 50	1	46	3993	59	2	38	3498	49
50 < 60	1	36	5432	49	2	30	3512	30
60 < 70	1	30	4165	41	2	30	1899	30
70 < 80	1	30	3064	37	2	30	1042	30
80 < 90	1	30	498	30	2	0	124	0
90 < 100	1		30		2	0	30	0
>= 100	1				2	0	0	0
subtotal min		89	21145	223		46	13165	57
subtotal max		292	21174	339		278	13194	289
total min		21234		21368		13211		13222
total max		21466		21513		13472		13483
total min		0,4%	99,0%	1,0%		0,3%	99,6%	0,4%
total max		1,4%	98,4%	1,6%		2,1%	97,9%	2,1%
total min								34590
total max								34996
total min				61,8%				38,2%
total max				61,5%				38,5%

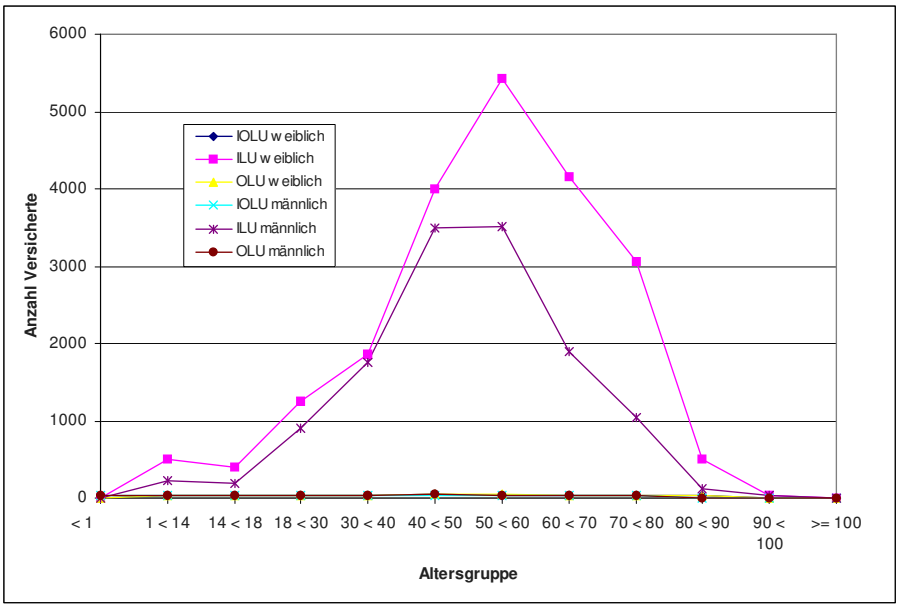


Abbildung 3.5.6.2.2.1: Verordnung von Etanercept im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht

3.5.6.2.3 Analyse der Diagnosen in der In-Label-Gruppe

In der ILU-Gruppe fanden sich 34.319 Nennungen von 258 Kodes gemäß Operationalisierung, also die Größe der ILU-Gruppe 3,4fach übersteigend (Tab. 3.5.6.2.3.1). Ursachen können nur Mehrfachkodierungen sein, also Komorbiditäten und oder infolge zwischen Ärzten und über die Quartale variierender Kodiergewohnheiten wechselnde Kodes, auch unterschiedliche Kodes zum selben Sachverhalt. Dennoch ist sicher, daß jedem Versicherten der ILU-Gruppe mindestens einmal einer dieser In-Label-Kodes zugeordnet wurde. Führend war der unspezifische Kode M0699 (Chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen).

Tabelle 3.5.6.2.3.1: Verordnung von Etanercept im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU): Versicherte mit Nennung der Indikationen

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen	Anteil an ILU total
L400	Psoriasis vulgaris	6995	6,1%	20,38%
L401	Generalisierte Psoriasis pustulosa	366	0,3%	1,07%
L402	Akrodermatitis continua suppurativa [Hallopeau]	30	0,0%	0,09%
L403	Psoriasis pustulosa palmoplantaris	530	0,5%	1,54%
L404	Psoriasis guttata	162	0,1%	0,47%
L405	Psoriasis-Arthropathie	7429	6,4%	21,65%
L408	Sonstige Psoriasis	1577	1,4%	4,60%
L409	Psoriasis, nicht näher bezeichnet	6145	5,3%	17,91%
M050	Felty-Syndrom	53	0,0%	0,15%
M0500	Felty-Syndrom: Mehrere Lokalisationen	129	0,1%	0,38%
M0501	Felty-Syndrom: Schulterregion [Klavikula, Skapula, Akromioklavikular-, Schulter-, Sternoklavikulargelenk]	30	0,0%	0,09%
M0502	Felty-Syndrom: Oberarm [Humerus, Ellenbogengelenk]	30	0,0%	0,09%
M0503	Felty-Syndrom: Unterarm [Radius, Ulna, Handgelenk]	30	0,0%	0,09%
M0504	Felty-Syndrom: Hand [Finger, Handwurzel, Mittelhand, Gelenke zwischen diesen Knochen]	30	0,0%	0,09%
M0505	Felty-Syndrom: Beckenregion und Oberschenkel [Becken, Femur, Gesäß, Hüfte, Hüftgelenk, Iliosakralgelenk]	30	0,0%	0,09%
M0506	Felty-Syndrom: Unterschenkel [Fibula, Tibia, Kniegelenk]	30	0,0%	0,09%
M0507	Felty-Syndrom: Knöchel und Fuß [Fußwurzel, Mittelfuß, Zehen, Sprunggelenk, sonstige Gelenke des Fußes]	30	0,0%	0,09%
M0508	Felty-Syndrom: Sonstige [Hals, Kopf, Rippen, Rumpf, Schädel, Wirbelsäule]	35	0,0%	0,10%
M0509	Felty-Syndrom: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen	64	0,1%	0,19%
M051	Lungenmanifestation der seropositiven chronischen Polyarthritis	30	0,0%	0,09%

M0510	Lungenmanifestation der seropositiven chronischen Polyarthritis: Mehrere Lokalisationen	107	0,1%	0,31%
M0511	Lungenmanifestation der seropositiven chronischen Polyarthritis: Schulterregion [Klavikula, Skapula, Akromioklavikular-, Schulter-, Sternoklavikulargelenk]	30	0,0%	0,09%
M0513	Lungenmanifestation der seropositiven chronischen Polyarthritis: Unterarm [Radius, Ulna, Handgelenk]	30	0,0%	0,09%
M0514	Lungenmanifestation der seropositiven chronischen Polyarthritis: Hand [Finger, Handwurzel, Mittelhand, Gelenke zwischen diesen Knochen]	30	0,0%	0,09%
M0515	Lungenmanifestation der seropositiven chronischen Polyarthritis: Beckenregion und Oberschenkel [Becken, Femur, Gesäß, Hüfte, Hüftgelenk, Iliosakralgelenk]	30	0,0%	0,09%
M0517	Lungenmanifestation der seropositiven chronischen Polyarthritis: Knöchel und Fuß [Fußwurzel, Mittelfuß, Zehen, Sprunggelenk, sonstige Gelenke des Fußes]	30	0,0%	0,09%
M0518	Lungenmanifestation der seropositiven chronischen Polyarthritis: Sonstige [Hals, Kopf, Rippen, Rumpf, Schädel, Wirbelsäule]	30	0,0%	0,09%
M0519	Lungenmanifestation der seropositiven chronischen Polyarthritis: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen	50	0,0%	0,15%
M052	Vaskulitis bei seropositiver chronischer Polyarthritis	43	0,0%	0,13%
M0520	Vaskulitis bei seropositiver chronischer Polyarthritis: Mehrere Lokalisationen	94	0,1%	0,27%
M0521	Vaskulitis bei seropositiver chronischer Polyarthritis: Schulterregion [Klavikula, Skapula, Akromioklavikular-, Schulter-, Sternoklavikulargelenk]	30	0,0%	0,09%
M0523	Vaskulitis bei seropositiver chronischer Polyarthritis: Unterarm [Radius, Ulna, Handgelenk]	30	0,0%	0,09%
M0524	Vaskulitis bei seropositiver chronischer Polyarthritis: Hand [Finger, Handwurzel, Mittelhand, Gelenke zwischen diesen Knochen]	30	0,0%	0,09%
M0525	Vaskulitis bei seropositiver chronischer Polyarthritis: Beckenregion und Oberschenkel [Becken, Femur, Gesäß, Hüfte, Hüftgelenk, Iliosakralgelenk]	30	0,0%	0,09%
M0526	Vaskulitis bei seropositiver chronischer Polyarthritis: Unterschenkel [Fibula, Tibia, Kniegelenk]	30	0,0%	0,09%
M0527	Vaskulitis bei seropositiver chronischer Polyarthritis: Knöchel und Fuß [Fußwurzel,	30	0,0%	0,09%

	Mittelfuß, Zehen, Sprunggelenk, sonstige Gelenke des Fußes]			
M0528	Vaskulitis bei seropositiver chronischer Polyarthritis: Sonstige [Hals, Kopf, Rippen, Rumpf, Schädel, Wirbelsäule]	30	0,0%	0,09%
M0529	Vaskulitis bei seropositiver chronischer Polyarthritis: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen	41	0,0%	0,12%
M053	Seropositive chronische Polyarthritis mit Beteiligung sonstiger Organe und Organsysteme	117	0,1%	0,34%
M0530	Seropositive chronische Polyarthritis mit Beteiligung sonstiger Organe und Organsysteme: Mehrere Lokalisationen	571	0,5%	1,66%
M0531	Seropositive chronische Polyarthritis mit Beteiligung sonstiger Organe und Organsysteme: Schulterregion [Klavikula, Skapula, Akromioklavikular-, Schulter-, Sternoklavikulargelenk]	30	0,0%	0,09%
M0532	Seropositive chronische Polyarthritis mit Beteiligung sonstiger Organe und Organsysteme: Oberarm [Humerus, Ellenbogengelenk]	30	0,0%	0,09%
M0533	Seropositive chronische Polyarthritis mit Beteiligung sonstiger Organe und Organsysteme: Unterarm [Radius, Ulna, Handgelenk]	30	0,0%	0,09%
M0534	Seropositive chronische Polyarthritis mit Beteiligung sonstiger Organe und Organsysteme: Hand [Finger, Handwurzel, Mittelhand, Gelenke zwischen diesen Knochen]	46	0,0%	0,13%
M0535	Seropositive chronische Polyarthritis mit Beteiligung sonstiger Organe und Organsysteme: Beckenregion und Oberschenkel [Becken, Femur, Gesäß, Hüfte, Hüftgelenk, Iliosakralgelenk]	30	0,0%	0,09%
M0536	Seropositive chronische Polyarthritis mit Beteiligung sonstiger Organe und Organsysteme: Unterschenkel [Fibula, Tibia, Kniegelenk]	30	0,0%	0,09%
M0537	Seropositive chronische Polyarthritis mit Beteiligung sonstiger Organe und Organsysteme: Knöchel und Fuß [Fußwurzel, Mittelfuß, Zehen, Sprunggelenk, sonstige Gelenke des Fußes]	30	0,0%	0,09%
M0538	Seropositive chronische Polyarthritis mit Beteiligung sonstiger Organe und Organsysteme: Sonstige [Hals, Kopf, Rippen, Rumpf, Schädel, Wirbelsäule]	169	0,1%	0,49%
M0539	Seropositive chronische Polyarthritis mit Beteiligung sonstiger Organe und	219	0,2%	0,64%

	Organsysteme: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen			
M058	Sonstige seropositive chronische Polyarthritis	837	0,7%	2,44%
M0580	Sonstige seropositive chronische Polyarthritis: Mehrere Lokalisationen	6871	6,0%	20,02%
M0581	Sonstige seropositive chronische Polyarthritis: Schulterregion [Klavikula, Skapula, Akromioklavikular-, Schulter-, Sternoklavikulargelenk]	62	0,1%	0,18%
M0582	Sonstige seropositive chronische Polyarthritis: Oberarm [Humerus, Ellenbogengelenk]	55	0,0%	0,16%
M0583	Sonstige seropositive chronische Polyarthritis: Unterarm [Radius, Ulna, Handgelenk]	114	0,1%	0,33%
M0584	Sonstige seropositive chronische Polyarthritis: Hand [Finger, Handwurzel, Mittelhand, Gelenke zwischen diesen Knochen]	299	0,3%	0,87%
M0585	Sonstige seropositive chronische Polyarthritis: Beckenregion und Oberschenkel [Becken, Femur, Gesäß, Hüfte, Hüftgelenk, Iliosakralgelenk]	59	0,1%	0,17%
M0586	Sonstige seropositive chronische Polyarthritis: Unterschenkel [Fibula, Tibia, Kniegelenk]	148	0,1%	0,43%
M0587	Sonstige seropositive chronische Polyarthritis: Knöchel und Fuß [Fußwurzel, Mittelfuß, Zehen, Sprunggelenk, sonstige Gelenke des Fußes]	279	0,2%	0,81%
M0588	Sonstige seropositive chronische Polyarthritis: Sonstige [Hals, Kopf, Rippen, Rumpf, Schädel, Wirbelsäule]	105	0,1%	0,31%
M0589	Sonstige seropositive chronische Polyarthritis: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen	804	0,7%	2,34%
M059	Seropositive chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet	1187	1,0%	3,46%
M0590	Seropositive chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Mehrere Lokalisationen	4948	4,3%	14,42%
M0591	Seropositive chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Schulterregion [Klavikula, Skapula, Akromioklavikular-, Schulter-, Sternoklavikulargelenk]	35	0,0%	0,10%
M0592	Seropositive chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Oberarm [Humerus, Ellenbogengelenk]	30	0,0%	0,09%
M0593	Seropositive chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Unterarm [Radius, Ulna, Handgelenk]	39	0,0%	0,11%
M0594	Seropositive chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Hand [Finger, Handwurzel, Mittelhand, Gelenke zwischen diesen Knochen]	214	0,2%	0,62%
M0595	Seropositive chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Beckenregion und	30	0,0%	0,09%

	Oberschenkel [Becken, Femur, Gesäß, Hüfte, Hüftgelenk, Iliosakralgelenk]			
M0596	Seropositive chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Unterschenkel [Fibula, Tibia, Kniegelenk]	30	0,0%	0,09%
M0597	Seropositive chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Knöchel und Fuß [Fußwurzel, Mittelfuß, Zehen, Sprunggelenk, sonstige Gelenke des Fußes]	69	0,1%	0,20%
M0598	Seropositive chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Sonstige [Hals, Kopf, Rippen, Rumpf, Schädel, Wirbelsäule]	81	0,1%	0,24%
M0599	Seropositive chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen	2234	1,9%	6,51%
M060	Seronegative chronische Polyarthritis	614	0,5%	1,79%
M0600	Seronegative chronische Polyarthritis: Mehrere Lokalisationen	4027	3,5%	11,73%
M0601	Seronegative chronische Polyarthritis: Schulterregion [Klavikula, Skapula, Akromioklavikular-, Schulter-, Sternoklavikulargelenk]	30	0,0%	0,09%
M0602	Seronegative chronische Polyarthritis: Oberarm [Humerus, Ellenbogengelenk]	30	0,0%	0,09%
M0603	Seronegative chronische Polyarthritis: Unterarm [Radius, Ulna, Handgelenk]	33	0,0%	0,10%
M0604	Seronegative chronische Polyarthritis: Hand [Finger, Handwurzel, Mittelhand, Gelenke zwischen diesen Knochen]	150	0,1%	0,44%
M0605	Seronegative chronische Polyarthritis: Beckenregion und Oberschenkel [Becken, Femur, Gesäß, Hüfte, Hüftgelenk, Iliosakralgelenk]	30	0,0%	0,09%
M0606	Seronegative chronische Polyarthritis: Unterschenkel [Fibula, Tibia, Kniegelenk]	38	0,0%	0,11%
M0607	Seronegative chronische Polyarthritis: Knöchel und Fuß [Fußwurzel, Mittelfuß, Zehen, Sprunggelenk, sonstige Gelenke des Fußes]	56	0,0%	0,16%
M0608	Seronegative chronische Polyarthritis: Sonstige [Hals, Kopf, Rippen, Rumpf, Schädel, Wirbelsäule]	67	0,1%	0,20%
M0609	Seronegative chronische Polyarthritis: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen	1033	0,9%	3,01%
M061	Adulte Form der Still-Krankheit	30	0,0%	0,09%
M0610	Adulte Form der Still-Krankheit: Mehrere Lokalisationen	67	0,1%	0,20%
M0611	Adulte Form der Still-Krankheit: Schulterregion [Klavikula, Skapula, Akromioklavikular-, Schulter-, Sternoklavikulargelenk]	30	0,0%	0,09%

M0612	Adulte Form der Still-Krankheit: Oberarm [Humerus, Ellenbogengelenk]	30	0,0%	0,09%
M0615	Adulte Form der Still-Krankheit: Beckenregion und Oberschenkel [Becken, Femur, Gesäß, Hüfte, Hüftgelenk, Iliosakralgelenk]	30	0,0%	0,09%
M0616	Adulte Form der Still-Krankheit: Unterschenkel [Fibula, Tibia, Kniegelenk]	30	0,0%	0,09%
M0617	Adulte Form der Still-Krankheit: Knöchel und Fuß [Fußwurzel, Mittelfuß, Zehen, Sprunggelenk, sonstige Gelenke des Fußes]	30	0,0%	0,09%
M0618	Adulte Form der Still-Krankheit: Sonstige [Hals, Kopf, Rippen, Rumpf, Schädel, Wirbelsäule]	30	0,0%	0,09%
M0619	Adulte Form der Still-Krankheit: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen	30	0,0%	0,09%
M062	Bursitis bei chronischer Polyarthritis	30	0,0%	0,09%
M0620	Bursitis bei chronischer Polyarthritis: Mehrere Lokalisationen	30	0,0%	0,09%
M0621	Bursitis bei chronischer Polyarthritis: Schulterregion [Klavikula, Skapula, Akromioklavikular-, Schulter-, Sternoklavikulargelenk]	30	0,0%	0,09%
M0622	Bursitis bei chronischer Polyarthritis: Oberarm [Humerus, Ellenbogengelenk]	51	0,0%	0,15%
M0623	Bursitis bei chronischer Polyarthritis: Unterarm [Radius, Ulna, Handgelenk]	30	0,0%	0,09%
M0624	Bursitis bei chronischer Polyarthritis: Hand [Finger, Handwurzel, Mittelhand, Gelenke zwischen diesen Knochen]	30	0,0%	0,09%
M0625	Bursitis bei chronischer Polyarthritis: Beckenregion und Oberschenkel [Becken, Femur, Gesäß, Hüfte, Hüftgelenk, Iliosakralgelenk]	30	0,0%	0,09%
M0626	Bursitis bei chronischer Polyarthritis: Unterschenkel [Fibula, Tibia, Kniegelenk]	30	0,0%	0,09%
M0627	Bursitis bei chronischer Polyarthritis: Knöchel und Fuß [Fußwurzel, Mittelfuß, Zehen, Sprunggelenk, sonstige Gelenke des Fußes]	42	0,0%	0,12%
M0629	Bursitis bei chronischer Polyarthritis: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen	30	0,0%	0,09%
M063	Rheumaknoten	121	0,1%	0,35%
M0630	Rheumaknoten: Mehrere Lokalisationen	433	0,4%	1,26%
M0631	Rheumaknoten: Schulterregion [Klavikula, Skapula, Akromioklavikular-, Schulter-, Sternoklavikulargelenk]	30	0,0%	0,09%
M0632	Rheumaknoten: Oberarm [Humerus, Ellenbogengelenk]	88	0,1%	0,26%
M0633	Rheumaknoten: Unterarm [Radius, Ulna, Handgelenk]	42	0,0%	0,12%

M0634	Rheumaknoten: Hand [Finger, Handwurzel, Mittelhand, Gelenke zwischen diesen Knochen]	207	0,2%	0,60%
M0635	Rheumaknoten: Beckenregion und Oberschenkel [Becken, Femur, Gesäß, Hüfte, Hüftgelenk, Iliosakralgelenk]	30	0,0%	0,09%
M0636	Rheumaknoten: Unterschenkel [Fibula, Tibia, Kniegelenk]	30	0,0%	0,09%
M0637	Rheumaknoten: Knöchel und Fuß [Fußwurzel, Mittelfuß, Zehen, Sprunggelenk, sonstige Gelenke des Fußes]	121	0,1%	0,35%
M0638	Rheumaknoten: Sonstige [Hals, Kopf, Rippen, Rumpf, Schädel, Wirbelsäule]	30	0,0%	0,09%
M0639	Rheumaknoten: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen	120	0,1%	0,35%
M064	Entzündliche Polyarthropathie	44	0,0%	0,13%
M0640	Entzündliche Polyarthropathie: Mehrere Lokalisationen	316	0,3%	0,92%
M0641	Entzündliche Polyarthropathie: Schulterregion [Klavikula, Skapula, Akromioklavikular-, Schulter-, Sternoklavikulargelenk]	30	0,0%	0,09%
M0642	Entzündliche Polyarthropathie: Oberarm [Humerus, Ellenbogengelenk]	30	0,0%	0,09%
M0643	Entzündliche Polyarthropathie: Unterarm [Radius, Ulna, Handgelenk]	30	0,0%	0,09%
M0644	Entzündliche Polyarthropathie: Hand [Finger, Handwurzel, Mittelhand, Gelenke zwischen diesen Knochen]	44	0,0%	0,13%
M0645	Entzündliche Polyarthropathie: Beckenregion und Oberschenkel [Becken, Femur, Gesäß, Hüfte, Hüftgelenk, Iliosakralgelenk]	30	0,0%	0,09%
M0646	Entzündliche Polyarthropathie: Unterschenkel [Fibula, Tibia, Kniegelenk]	30	0,0%	0,09%
M0647	Entzündliche Polyarthropathie: Knöchel und Fuß [Fußwurzel, Mittelfuß, Zehen, Sprunggelenk, sonstige Gelenke des Fußes]	30	0,0%	0,09%
M0648	Entzündliche Polyarthropathie: Sonstige [Hals, Kopf, Rippen, Rumpf, Schädel, Wirbelsäule]	30	0,0%	0,09%
M0649	Entzündliche Polyarthropathie: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen	132	0,1%	0,38%
M068	Sonstige näher bezeichnete chronische Polyarthritis	238	0,2%	0,69%
M0680	Sonstige näher bezeichnete chronische Polyarthritis: Mehrere Lokalisationen	1277	1,1%	3,72%
M0681	Sonstige näher bezeichnete chronische Polyarthritis: Schulterregion [Klavikula, Skapula, Akromioklavikular-, Schulter-, Sternoklavikulargelenk]	30	0,0%	0,09%

M0682	Sonstige näher bezeichnete chronische Polyarthritis: Oberarm [Humerus, Ellenbogengelenk]	30	0,0%	0,09%
M0683	Sonstige näher bezeichnete chronische Polyarthritis: Unterarm [Radius, Ulna, Handgelenk]	30	0,0%	0,09%
M0684	Sonstige näher bezeichnete chronische Polyarthritis: Hand [Finger, Handwurzel, Mittelhand, Gelenke zwischen diesen Knochen]	119	0,1%	0,35%
M0685	Sonstige näher bezeichnete chronische Polyarthritis: Beckenregion und Oberschenkel [Becken, Femur, Gesäß, Hüfte, Hüftgelenk, Iliosakralgelenk]	30	0,0%	0,09%
M0686	Sonstige näher bezeichnete chronische Polyarthritis: Unterschenkel [Fibula, Tibia, Kniegelenk]	30	0,0%	0,09%
M0687	Sonstige näher bezeichnete chronische Polyarthritis: Knöchel und Fuß [Fußwurzel, Mittelfuß, Zehen, Sprunggelenk, sonstige Gelenke des Fußes]	69	0,1%	0,20%
M0688	Sonstige näher bezeichnete chronische Polyarthritis: Sonstige [Hals, Kopf, Rippen, Rumpf, Schädel, Wirbelsäule]	170	0,1%	0,50%
M0689	Sonstige näher bezeichnete chronische Polyarthritis: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen	413	0,4%	1,20%
M069	Chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet	4080	3,5%	11,89%
M0690	Chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Mehrere Lokalisationen	10496	9,1%	30,58%
M0691	Chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Schulterregion [Klavikula, Skapula, Akromioklavikular-, Schulter-, Sternoklavikulargelenk]	62	0,1%	0,18%
M0692	Chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Oberarm [Humerus, Ellenbogengelenk]	30	0,0%	0,09%
M0693	Chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Unterarm [Radius, Ulna, Handgelenk]	89	0,1%	0,26%
M0694	Chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Hand [Finger, Handwurzel, Mittelhand, Gelenke zwischen diesen Knochen]	306	0,3%	0,89%
M0695	Chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Beckenregion und Oberschenkel [Becken, Femur, Gesäß, Hüfte, Hüftgelenk, Iliosakralgelenk]	35	0,0%	0,10%
M0696	Chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Unterschenkel [Fibula, Tibia, Kniegelenk]	110	0,1%	0,32%

M0697	Chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Knöchel und Fuß [Fußwurzel, Mittelfuß, Zehen, Sprunggelenk, sonstige Gelenke des Fußes]	210	0,2%	0,61%
M0698	Chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Sonstige [Hals, Kopf, Rippen, Rumpf, Schädel, Wirbelsäule]	153	0,1%	0,45%
M0699	Chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen	17539	15,2%	51,11%
M070	Distale interphalangeale Arthritis psoriatica	129	0,1%	0,38%
M0700	Distale interphalangeale Arthritis psoriatica: Mehrere Lokalisationen	430	0,4%	1,25%
M0704	Distale interphalangeale Arthritis psoriatica: Hand [Finger, Handwurzel, Mittelhand, Gelenke zwischen diesen Knochen]	105	0,1%	0,31%
M0707	Distale interphalangeale Arthritis psoriatica: Knöchel und Fuß [Fußwurzel, Mittelfuß, Zehen, Sprunggelenk, sonstige Gelenke des Fußes]	44	0,0%	0,13%
M0709	Distale interphalangeale Arthritis psoriatica: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen	167	0,1%	0,49%
M071	Arthritis mutilans	30	0,0%	0,09%
M0710	Arthritis mutilans: Mehrere Lokalisationen	140	0,1%	0,41%
M0711	Arthritis mutilans: Schulterregion [Klavikula, Skapula, Akromioklavikular-, Schulter-, Sternoklavikulargelenk]	30	0,0%	0,09%
M0712	Arthritis mutilans: Oberarm [Humerus, Ellenbogengelenk]	30	0,0%	0,09%
M0713	Arthritis mutilans: Unterarm [Radius, Ulna, Handgelenk]	30	0,0%	0,09%
M0714	Arthritis mutilans: Hand [Finger, Handwurzel, Mittelhand, Gelenke zwischen diesen Knochen]	30	0,0%	0,09%
M0715	Arthritis mutilans: Beckenregion und Oberschenkel [Becken, Femur, Gesäß, Hüfte, Hüftgelenk, Iliosakralgelenk]	30	0,0%	0,09%
M0716	Arthritis mutilans: Unterschenkel [Fibula, Tibia, Kniegelenk]	30	0,0%	0,09%
M0717	Arthritis mutilans: Knöchel und Fuß [Fußwurzel, Mittelfuß, Zehen, Sprunggelenk, sonstige Gelenke des Fußes]	30	0,0%	0,09%
M0718	Arthritis mutilans: Sonstige [Hals, Kopf, Rippen, Rumpf, Schädel, Wirbelsäule]	30	0,0%	0,09%
M0719	Arthritis mutilans: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen	65	0,1%	0,19%
M072	Spondylitis psoriatica	456	0,4%	1,33%
M073	Sonstige psoriatische Arthritiden	325	0,3%	0,95%
M0730	Sonstige psoriatische Arthritiden: Mehrere Lokalisationen	1867	1,6%	5,44%

M0731	Sonstige psoriatische Arthritiden: Schulterregion [Klavikula, Skapula, Akromioklavikular-, Schulter-, Sternoklavikulargelenk]	34	0,0%	0,10%
M0732	Sonstige psoriatische Arthritiden: Oberarm [Humerus, Ellenbogengelenk]	30	0,0%	0,09%
M0733	Sonstige psoriatische Arthritiden: Unterarm [Radius, Ulna, Handgelenk]	30	0,0%	0,09%
M0734	Sonstige psoriatische Arthritiden: Hand [Finger, Handwurzel, Mittelhand, Gelenke zwischen diesen Knochen]	100	0,1%	0,29%
M0735	Sonstige psoriatische Arthritiden: Beckenregion und Oberschenkel [Becken, Femur, Gesäß, Hüfte, Hüftgelenk, Iliosakralgelenk]	60	0,1%	0,17%
M0736	Sonstige psoriatische Arthritiden: Unterschenkel [Fibula, Tibia, Kniegelenk]	91	0,1%	0,27%
M0737	Sonstige psoriatische Arthritiden: Knöchel und Fuß [Fußwurzel, Mittelfuß, Zehen, Sprunggelenk, sonstige Gelenke des Fußes]	93	0,1%	0,27%
M0738	Sonstige psoriatische Arthritiden: Sonstige [Hals, Kopf, Rippen, Rumpf, Schädel, Wirbelsäule]	105	0,1%	0,31%
M0739	Sonstige psoriatische Arthritiden: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen	3461	3,0%	10,08%
M080	Juvenile chronische Polyarthritis, adulter Typ	98	0,1%	0,29%
M0800	Juvenile chronische Polyarthritis, adulter Typ: Mehrere Lokalisationen	331	0,3%	0,96%
M0801	Juvenile chronische Polyarthritis, adulter Typ: Schulterregion [Klavikula, Skapula, Akromioklavikular-, Schulter-, Sternoklavikulargelenk]	30	0,0%	0,09%
M0802	Juvenile chronische Polyarthritis, adulter Typ: Oberarm [Humerus, Ellenbogengelenk]	30	0,0%	0,09%
M0803	Juvenile chronische Polyarthritis, adulter Typ: Unterarm [Radius, Ulna, Handgelenk]	30	0,0%	0,09%
M0804	Juvenile chronische Polyarthritis, adulter Typ: Hand [Finger, Handwurzel, Mittelhand, Gelenke zwischen diesen Knochen]	30	0,0%	0,09%
M0805	Juvenile chronische Polyarthritis, adulter Typ: Beckenregion und Oberschenkel [Becken, Femur, Gesäß, Hüfte, Hüftgelenk, Iliosakralgelenk]	30	0,0%	0,09%
M0806	Juvenile chronische Polyarthritis, adulter Typ: Unterschenkel [Fibula, Tibia, Kniegelenk]	30	0,0%	0,09%
M0807	Juvenile chronische Polyarthritis, adulter Typ: Knöchel und Fuß [Fußwurzel, Mittelfuß, Zehen, Sprunggelenk, sonstige Gelenke des Fußes]	30	0,0%	0,09%

M0808	Juvenile chronische Polyarthritis, adulter Typ: Sonstige [Hals, Kopf, Rippen, Rumpf, Schädel, Wirbelsäule]	30	0,0%	0,09%
M0809	Juvenile chronische Polyarthritis, adulter Typ: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen	164	0,1%	0,48%
M081	Juvenile Spondylitis ankylosans	43	0,0%	0,13%
M0810	Juvenile Spondylitis ankylosans: Mehrere Lokalisationen	148	0,1%	0,43%
M0811	Juvenile Spondylitis ankylosans: Schulterregion [Klavikula, Skapula, Akromioklavikular-, Schulter-, Sternoklavikulargelenk]	30	0,0%	0,09%
M0813	Juvenile Spondylitis ankylosans: Unterarm [Radius, Ulna, Handgelenk]	30	0,0%	0,09%
M0814	Juvenile Spondylitis ankylosans: Hand [Finger, Handwurzel, Mittelhand, Gelenke zwischen diesen Knochen]	30	0,0%	0,09%
M0815	Juvenile Spondylitis ankylosans: Beckenregion und Oberschenkel [Becken, Femur, Gesäß, Hüfte, Hüftgelenk, Iliosakralgelenk]	30	0,0%	0,09%
M0816	Juvenile Spondylitis ankylosans: Unterschenkel [Fibula, Tibia, Kniegelenk]	30	0,0%	0,09%
M0817	Juvenile Spondylitis ankylosans: Knöchel und Fuß [Fußwurzel, Mittelfuß, Zehen, Sprunggelenk, sonstige Gelenke des Fußes]	30	0,0%	0,09%
M0818	Juvenile Spondylitis ankylosans: Sonstige [Hals, Kopf, Rippen, Rumpf, Schädel, Wirbelsäule]	30	0,0%	0,09%
M0819	Juvenile Spondylitis ankylosans: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen	36	0,0%	0,10%
M082	Juvenile chronische Arthritis, systemisch beginnende Form	45	0,0%	0,13%
M0820	Juvenile chronische Arthritis, systemisch beginnende Form: Mehrere Lokalisationen	168	0,1%	0,49%
M0821	Juvenile chronische Arthritis, systemisch beginnende Form: Schulterregion [Klavikula, Skapula, Akromioklavikular-, Schulter-, Sternoklavikulargelenk]	30	0,0%	0,09%
M0822	Juvenile chronische Arthritis, systemisch beginnende Form: Oberarm [Humerus, Ellenbogengelenk]	30	0,0%	0,09%
M0823	Juvenile chronische Arthritis, systemisch beginnende Form: Unterarm [Radius, Ulna, Handgelenk]	30	0,0%	0,09%
M0824	Juvenile chronische Arthritis, systemisch beginnende Form: Hand [Finger, Handwurzel, Mittelhand, Gelenke zwischen diesen Knochen]	30	0,0%	0,09%
M0825	Juvenile chronische Arthritis, systemisch beginnende Form: Beckenregion und	30	0,0%	0,09%

	Oberschenkel [Becken, Femur, Gesäß, Hüfte, Hüftgelenk, Iliosakralgelenk]			
M0826	Juvenile chronische Arthritis, systemisch beginnende Form: Unterschenkel [Fibula, Tibia, Kniegelenk]	30	0,0%	0,09%
M0827	Juvenile chronische Arthritis, systemisch beginnende Form: Knöchel und Fuß [Fußwurzel, Mittelfuß, Zehen, Sprunggelenk, sonstige Gelenke des Fußes]	30	0,0%	0,09%
M0828	Juvenile chronische Arthritis, systemisch beginnende Form: Sonstige [Hals, Kopf, Rippen, Rumpf, Schädel, Wirbelsäule]	30	0,0%	0,09%
M0829	Juvenile chronische Arthritis, systemisch beginnende Form: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen	152	0,1%	0,44%
M083	Juvenile chronische Arthritis (seronegativ), polyartikuläre Form	1212	1,0%	3,53%
M084	Juvenile chronische Arthritis, oligoartikuläre Form	154	0,1%	0,45%
M0840	Juvenile chronische Arthritis, oligoartikuläre Form: Mehrere Lokalisationen	573	0,5%	1,67%
M0841	Juvenile chronische Arthritis, oligoartikuläre Form: Schulterregion [Klavikula, Skapula, Akromioklavikular-, Schulter-, Sternoklavikulargelenk]	30	0,0%	0,09%
M0842	Juvenile chronische Arthritis, oligoartikuläre Form: Oberarm [Humerus, Ellenbogengelenk]	30	0,0%	0,09%
M0843	Juvenile chronische Arthritis, oligoartikuläre Form: Unterarm [Radius, Ulna, Handgelenk]	30	0,0%	0,09%
M0844	Juvenile chronische Arthritis, oligoartikuläre Form: Hand [Finger, Handwurzel, Mittelhand, Gelenke zwischen diesen Knochen]	30	0,0%	0,09%
M0845	Juvenile chronische Arthritis, oligoartikuläre Form: Beckenregion und Oberschenkel [Becken, Femur, Gesäß, Hüfte, Hüftgelenk, Iliosakralgelenk]	30	0,0%	0,09%
M0846	Juvenile chronische Arthritis, oligoartikuläre Form: Unterschenkel [Fibula, Tibia, Kniegelenk]	143	0,1%	0,42%
M0847	Juvenile chronische Arthritis, oligoartikuläre Form: Knöchel und Fuß [Fußwurzel, Mittelfuß, Zehen, Sprunggelenk, sonstige Gelenke des Fußes]	47	0,0%	0,14%
M0848	Juvenile chronische Arthritis, oligoartikuläre Form: Sonstige [Hals, Kopf, Rippen, Rumpf, Schädel, Wirbelsäule]	30	0,0%	0,09%
M0849	Juvenile chronische Arthritis, oligoartikuläre Form: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen	241	0,2%	0,70%
M087	Vaskulitis bei juveniler Arthritis	30	0,0%	0,09%
M0870	Vaskulitis bei juveniler Arthritis: Mehrere Lokalisationen	30	0,0%	0,09%

M0872	Vaskulitis bei juveniler Arthritis: Oberarm [Humerus, Ellenbogengelenk]	30	0,0%	0,09%
M0873	Vaskulitis bei juveniler Arthritis: Unterarm [Radius, Ulna, Handgelenk]	30	0,0%	0,09%
M0876	Vaskulitis bei juveniler Arthritis: Unterschenkel [Fibula, Tibia, Kniegelenk]	30	0,0%	0,09%
M0877	Vaskulitis bei juveniler Arthritis: Knöchel und Fuß [Fußwurzel, Mittelfuß, Zehen, Sprunggelenk, sonstige Gelenke des Fußes]	30	0,0%	0,09%
M0878	Vaskulitis bei juveniler Arthritis: Sonstige [Hals, Kopf, Rippen, Rumpf, Schädel, Wirbelsäule]	30	0,0%	0,09%
M0879	Vaskulitis bei juveniler Arthritis: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen	30	0,0%	0,09%
M088	Sonstige juvenile Arthritis	30	0,0%	0,09%
M0880	Sonstige juvenile Arthritis: Mehrere Lokalisationen	228	0,2%	0,66%
M0881	Sonstige juvenile Arthritis: Schulterregion [Klavikula, Skapula, Akromioklavikular-, Schulter-, Sternoklavikulargelenk]	30	0,0%	0,09%
M0882	Sonstige juvenile Arthritis: Oberarm [Humerus, Ellenbogengelenk]	30	0,0%	0,09%
M0883	Sonstige juvenile Arthritis: Unterarm [Radius, Ulna, Handgelenk]	30	0,0%	0,09%
M0884	Sonstige juvenile Arthritis: Hand [Finger, Handwurzel, Mittelhand, Gelenke zwischen diesen Knochen]	30	0,0%	0,09%
M0885	Sonstige juvenile Arthritis: Beckenregion und Oberschenkel [Becken, Femur, Gesäß, Hüfte, Hüftgelenk, Iliosakralgelenk]	30	0,0%	0,09%
M0886	Sonstige juvenile Arthritis: Unterschenkel [Fibula, Tibia, Kniegelenk]	30	0,0%	0,09%
M0887	Sonstige juvenile Arthritis: Knöchel und Fuß [Fußwurzel, Mittelfuß, Zehen, Sprunggelenk, sonstige Gelenke des Fußes]	30	0,0%	0,09%
M0888	Sonstige juvenile Arthritis: Sonstige [Hals, Kopf, Rippen, Rumpf, Schädel, Wirbelsäule]	30	0,0%	0,09%
M0889	Sonstige juvenile Arthritis: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen	46	0,0%	0,13%
M089	Juvenile Arthritis, nicht näher bezeichnet	199	0,2%	0,58%
M0890	Juvenile Arthritis, nicht näher bezeichnet: Mehrere Lokalisationen	281	0,2%	0,82%
M0891	Juvenile Arthritis, nicht näher bezeichnet: Schulterregion [Klavikula, Skapula, Akromioklavikular-, Schulter-, Sternoklavikulargelenk]	30	0,0%	0,09%
M0892	Juvenile Arthritis, nicht näher bezeichnet: Oberarm [Humerus, Ellenbogengelenk]	30	0,0%	0,09%
M0893	Juvenile Arthritis, nicht näher bezeichnet: Unterarm [Radius, Ulna, Handgelenk]	30	0,0%	0,09%

M0894	Juvenile Arthritis, nicht näher bezeichnet: Hand [Finger, Handwurzel, Mittelhand, Gelenke zwischen diesen Knochen]	30	0,0%	0,09%
M0895	Juvenile Arthritis, nicht näher bezeichnet: Beckenregion und Oberschenkel [Becken, Femur, Gesäß, Hüfte, Hüftgelenk, Iliosakralgelenk]	30	0,0%	0,09%
M0896	Juvenile Arthritis, nicht näher bezeichnet: Unterschenkel [Fibula, Tibia, Kniegelenk]	30	0,0%	0,09%
M0897	Juvenile Arthritis, nicht näher bezeichnet: Knöchel und Fuß [Fußwurzel, Mittelfuß, Zehen, Sprunggelenk, sonstige Gelenke des Fußes]	30	0,0%	0,09%
M0898	Juvenile Arthritis, nicht näher bezeichnet: Sonstige [Hals, Kopf, Rippen, Rumpf, Schädel, Wirbelsäule]	30	0,0%	0,09%
M0899	Juvenile Arthritis, nicht näher bezeichnet: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen	967	0,8%	2,82%
M450	Spondylitis ankylosans	1369	1,2%	3,99%
M4500	Spondylitis ankylosans: Mehrere Lokalisationen der Wirbelsäule	3312	2,9%	9,65%
M4501	Spondylitis ankylosans: Okzipito-Atlanto-Axialbereich	30	0,0%	0,09%
M4502	Spondylitis ankylosans: Zervikalbereich	76	0,1%	0,22%
M4503	Spondylitis ankylosans: Zervikothorakalbereich	68	0,1%	0,20%
M4504	Spondylitis ankylosans: Thorakalbereich	123	0,1%	0,36%
M4505	Spondylitis ankylosans: Thorakolumbalbereich	191	0,2%	0,56%
M4506	Spondylitis ankylosans: Lumbalbereich	276	0,2%	0,80%
M4507	Spondylitis ankylosans: Lumbosakralbereich	357	0,3%	1,04%
M4508	Spondylitis ankylosans: Sakral- und Sakrokokzygealbereich	165	0,1%	0,48%
M4509	Spondylitis ankylosans: Nicht näher bezeichnete Lokalisation	5981	5,2%	17,43%
			115450	
			ILU total	34319

3.5.6.2.4 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen

Als Mindestalter wurden 6 Jahre angenommen. Diese Altersgrenze konnte aus methodischen Gründen nicht gewürdigt werden. Gemäß Tabellen 3.5.6.2.2.1 und 3.5.6.2.4.1 waren, soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung zulässt, 2,1% bis 2,3% der Patienten jünger als 14 Jahre entsprechend 733 bis 791 Patienten.

Tabelle 3.5.6.2.4.1: Verordnung von Etanercept im Alter von <18 Jahren (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	ILU+OLU
< 1 min	0,00289%	0,00000%	0,00288%	0,003%
1 < 14 min	0,00289%	2,10511%	0,00288%	2,108%

14 < 18 min	0,00289%	1,69906%	0,00288%	1,702%
< 1 max	0,08628%	0,00000%	0,08603%	0,086%
1 < 14 max	0,08628%	2,09636%	0,08603%	2,182%
14 < 18 max	0,08628%	1,69200%	0,08603%	1,778%
AGEGROUP	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	ILU+OLU
0 < 18 min	0,00866%	3,80418%	0,00864%	3,813%
0 < 18 max	0,25883%	3,78836%	0,25810%	4,046%

3.5.6.2.5 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen nach Geschlecht

Als Mindestalter wurden 6 Jahre angenommen. Diese Altersgrenze konnte aus methodischen Gründen nicht gewürdigt werden. Gemäß Tab. 3.5.6.2.2.1 und Tab. 3.5.6.2.5.1 wurde das Alter von 14 Jahren bei beiden Geschlechtern in vergleichbarem Umfang unterschritten, soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung erlaubte.

Tabelle 3.5.6.2.5.1: Verordnung von Etanercept bei Kindern und Jugendlichen als Anteil aller Verordnungen gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU), differenziert nach Geschlecht (max/min gemäß Datenschutzregelung; 1=w, 2=m).

AGEGROUP	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**
< 1 min	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,008%	0,000%	0,008%
1 < 14 min	1	0,005%	2,331%	0,005%	2	0,008%	1,762%	0,008%
14 < 18 min	1	0,005%	1,858%	0,005%	2	0,008%	1,460%	0,008%
< 1 max	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,223%	0,000%	0,223%
1 < 14 max	1	0,140%	2,315%	0,139%	2	0,223%	1,728%	0,223%
14 < 18 max	1	0,140%	1,845%	0,139%	2	0,223%	1,431%	0,223%
AGEGROUP	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**
0 < 18 min	1	0,009%	4,189%	0,009%	2	0,023%	3,222%	0,023%
0 < 18 max	1	0,280%	4,160%	0,279%	2	0,668%	3,160%	0,668%

3.5.6.2.6 Analyse der Diagnosen in der Off-Label-Gruppe

In der OLU-Gruppe waren 19 Diagnosen mit 924 zu sichten. Hinter dem unspezifischen Kode M7909 (Rheumatismus, nicht näher bezeichnet: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen) könnte sich auch In-Label-Use verbergen, wenn man die Vorschrift des spezifischst möglichen Kodierens ignoriert (Tab. 3.5.6.2.6.1). Der Kode M353 (Polymyalgia rheumatica) stellt Off-Label-Use dar. Beide Kodes würden insgesamt nur 27,5% des Off-Label-Use erklären. Die unquantifizierten Kodes erlaubten weitere – aber eben nicht quantifizierbare – Aufklärung, indem eine Reihe Autoimmunkrankheiten identifiziert wurden (Tab. 3.5.6.2.6.2), die entsprechend in der Literatur diskutiert werden.

Tabelle 3.5.6.2.6.1: Verordnung von Etanercept außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): die Diagnosen

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
E1190	Nicht primär insulinabhängiger Diabetes mellitus [Typ-2-Diabetes]: Ohne Komplikationen: Nicht als entgleist bezeichnet	35	3,8%	7,6%

E780	Reine Hypercholesterinämie	38	4,1%	8,3%
F329	Depressive Episode, nicht näher bezeichnet	50	5,4%	10,9%
H520	Hypermetropie	32	3,5%	7,0%
H522	Astigmatismus	52	5,6%	11,3%
H524	Presbyopie	34	3,7%	7,4%
I1000	Benigne essentielle Hypertonie: Ohne Angabe einer hypertensiven Krise	91	9,8%	19,8%
I1090	Essentielle Hypertonie, nicht näher bezeichnet: Ohne Angabe einer hypertensiven Krise	145	15,7%	31,6%
M130	Polyarthritis, nicht näher bezeichnet	34	3,7%	7,4%
M179	Gonarthrose, nicht näher bezeichnet	30	3,2%	6,5%
M353	Polymyalgia rheumatica	30	3,2%	6,5%
M7909	Rheumatismus, nicht näher bezeichnet: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen	96	10,4%	20,9%
M8199	Osteoporose, nicht näher bezeichnet: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen	37	4,0%	8,1%
N390	Harnwegsinfektion, Lokalisation nicht näher bezeichnet	37	4,0%	8,1%
N898	Sonstige näher bezeichnete nichtentzündliche Krankheiten der Vagina	38	4,1%	8,3%
R522	Sonstiger chronischer Schmerz	32	3,5%	7,0%
Z129	Spezielle Verfahren zur Untersuchung auf Neubildung, nicht näher bezeichnet	42	4,5%	9,2%
Z251	Notwendigkeit der Impfung gegen Grippe [Influenza]	33	3,6%	7,2%
Z309	Kontrazeptive Maßnahme, nicht näher bezeichnet	38	4,1%	8,3%
Gesamt Ergebnis		924	924	459

Tabelle 3.5.6.2.6.2: Verordnung von Etanercept außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): unquantifizierte Diagnosen

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011
K9321	Stadium 1 der akuten Verdauungstrakt-Graft-versus-host-Krankheit
K9324	Stadium 4 der akuten Verdauungstrakt-Graft-versus-host-Krankheit
L9911	Stadium 1 der akuten Haut-Graft-versus-host-Krankheit
L9912	Stadium 2 der akuten Haut-Graft-versus-host-Krankheit
L9913	Stadium 3 der akuten Haut-Graft-versus-host-Krankheit
M130	Polyarthritis, nicht näher bezeichnet
M314	Aortenbogen-Syndrom [Takayasu-Syndrom]
M315	Riesenzellarteriitis bei Polymyalgia rheumatica
M316	Sonstige Riesenzellarteriitis
M351	Sonstige Overlap-Syndrome
M352	Behçet-Krankheit
M353	Polymyalgia rheumatica
M359	Krankheit mit Systembeteiligung des Bindegewebes, nicht näher bezeichnet
M4680	Sonstige näher bezeichnete entzündliche Spondylopathien: Mehrere Lokalisationen der Wirbelsäule
M4690	Entzündliche Spondylopathie, nicht näher bezeichnet: Mehrere Lokalisationen der Wirbelsäule

M7909	Rheumatismus, nicht näher bezeichnet: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen
R650	Systemisches inflammatorisches Response-Syndrom [SIRS] infektiöser Genese ohne Organkomplikationen
T8601	Akute Graft-versus-host-Krankheit, Grad I und II
T8602	Akute Graft-versus-host-Krankheit, Grad III und IV
T8603	Chronische Graft-versus-host-Krankheit, begrenzte Form
T8604	Chronische Graft-versus-host-Krankheit, ausgeprägte Form
Z9480	Zustand nach hämatopoetischer Stammzelltransplantation ohne gegenwärtige Immunsuppression
Z9481	Zustand nach hämatopoetischer Stammzelltransplantation mit gegenwärtiger Immunsuppression
Z9488	Zustand nach sonstiger Organ- oder Gewebetransplantation

Beim Vergleich der Häufigkeiten (Anteil an der Gruppe) der Nennungen aller ICD-Kodes der OLU-Gruppe mit den Häufigkeiten derselben Kodes der ILU-Gruppe wurden alle Kodes der OLU-Gruppe in der ILU-Gruppe angetroffen. Die angetroffenen Kodes bedeuten, daß in der ILU-Gruppe diese Diagnosen als Komorbiditäten oder Diagnosewechsel im Beobachtungszeitraum vertreten waren, die in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use hätten motiviert haben können, sofern es sich nicht um scheinbaren Off-Label-Use infolge unvollständiger Kodierung handelte. 1 Kode war in der OLU-Gruppe häufiger als in der ILU-Gruppe, 18 Kodes in der ILU-Gruppe (Abb. 3.5.6.6.1). Formallogisch kann nicht davon ausgegangen werden, nur die in der OLU-Gruppe häufigeren Diagnosen kämen als Motiv für einen Off-Label-Use in Frage, denn z.B. eine Komorbidität in der ILU-Gruppe kann sehr wohl in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use initiiert haben. Ist ein Kode aber in der OLU-Gruppe häufiger vertreten, so darf dies als einen beabsichtigten Off-Label-Use stützend interpretiert werden. Der Kode, der in der OLU-Gruppe häufiger angetroffen wurde, galt der Polymyalgia rheumatica (Tab. 3.5.6.2.6.3).

Tabelle 3.5.6.2.6.3: Verordnung von Etanercept außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Vergleich mit den Häufigkeiten in der ILU-Gruppe (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe): Die Diagnosen

ICD_CODE	Differenz Anteil in OLU-Gruppe minus ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an ILU total	ErsterWert von Anteil an OLU-Gruppe	ErsterWert von ICD_TITEL_2010/2011
M353	4,33%	2,20%	6,54%	Polymyalgia rheumatica
Z309	-0,59%	8,87%	8,28%	Kontrazeptive Maßnahme, nicht näher bezeichnet
N390	-1,65%	9,71%	8,06%	Harnwegsinfektion, Lokalisation nicht näher bezeichnet
M130	-3,14%	10,55%	7,41%	Polyarthritis, nicht näher bezeichnet
N898	-3,49%	11,77%	8,28%	Sonstige näher bezeichnete nichtentzündliche Krankheiten der Vagina
I1000	-3,58%	23,40%	19,83%	Benigne essentielle Hypertonie: Ohne Angabe einer hypertensiven Krise
R522	-3,71%	10,68%	6,97%	Sonstiger chronischer Schmerz
F329	-4,61%	15,50%	10,89%	Depressive Episode, nicht näher bezeichnet

E1190	-5,78%	13,40%	7,63%	Nicht primär insulinabhängiger Diabetes mellitus [Typ-2-Diabetes]: Ohne Komplikationen: Nicht als entgleist bezeichnet
E780	-6,81%	15,09%	8,28%	Reine Hypercholesterinämie
M179	-7,32%	13,86%	6,54%	Gonarthrose, nicht näher bezeichnet
I1090	-8,66%	40,25%	31,59%	Essentielle Hypertonie, nicht näher bezeichnet: Ohne Angabe einer hypertensiven Krise
M8199	-9,09%	17,15%	8,06%	Osteoporose, nicht näher bezeichnet: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen
H520	-9,40%	16,37%	6,97%	Hypermetropie
M7909	-11,74%	32,66%	20,92%	Rheumatismus, nicht näher bezeichnet: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen
H524	-12,87%	20,27%	7,41%	Presbyopie
H522	-13,02%	24,35%	11,33%	Astigmatismus
Z251	-13,92%	21,10%	7,19%	Notwendigkeit der Impfung gegen Grippe [Influenza]
Z129	-14,91%	24,06%	9,15%	Spezielle Verfahren zur Untersuchung auf Neubildung, nicht näher bezeichnet

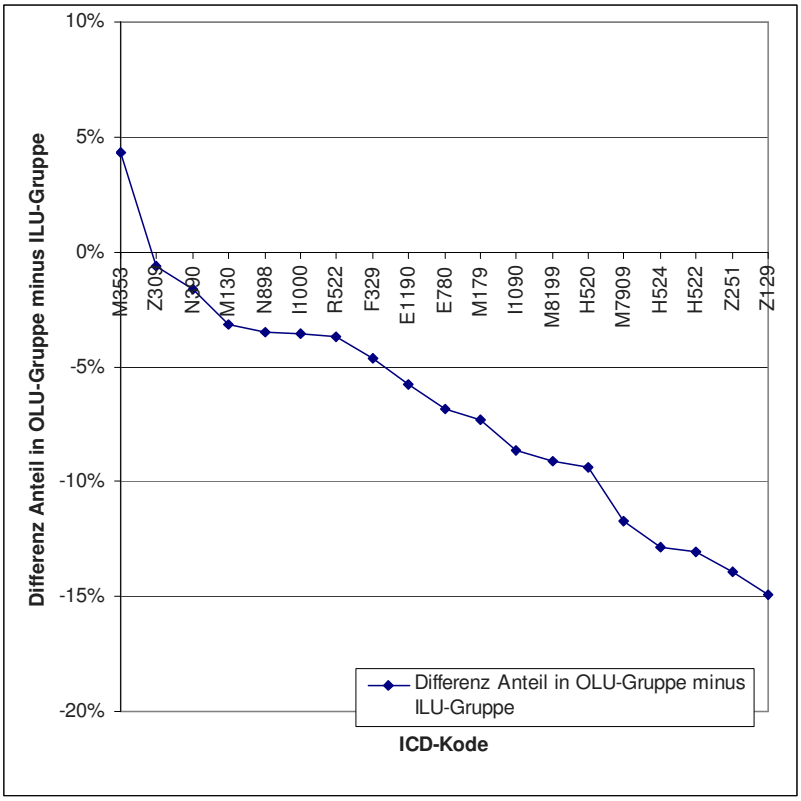


Abbildung 3.5.6.2.6.1: Verordnung von Etanercept außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) der Diagnosen

3.5.6.3 Bewertung:

Der Off-Label-Use von Etanercept belief auf formal etwa 1,3%. Infolge der Datenschutzregelung konnte eine vollständige Aufklärung nicht gelingen. Auf Basis der identifizierten unquantifizierten Diagnosen galt der Off-Label-Use einer Reihe von Autoimmunkrankheiten, hier auch Graft-versus-host-Krankheiten nach hämatopoetischer Stammzelltransplantation.

Das weibliche Geschlecht hatte einen Anteil von etwa 62% (Datenschutzregelung), was aufzuklären angesichts der Vielfalt der Indikationen mit unvertretbarem Aufwand verbunden wäre.

Das Mindestalter von 6 Jahren konnte aus methodischen Gründen nicht gewürdigt werden. Etwa 2% entsprechend 733 bis 791 Patienten waren jünger als 14 Jahre, soweit die Datenschutzregelung eine Aussage erlaubte.

3.5.6.3.1 OLU-Relevanz aus Perspektive seltener Krankheiten

Als seltene Krankheiten konnten eine Reihe Autoimmunkrankheiten identifiziert werden, die den Off-Label-Use motiviert haben könnten.

3.5.6.3.2 OLU-Relevanz aus quantitativer Perspektive

Der Off-Label-Use von Etanercept belief sich auf etwa 1,3%.

3.5.7 Everolimus (L04AA18)

3.5.7.1 Anwendungsgebiete (2004/2008/2016):

Nieren- und Herztransplantation

- Certican ist angezeigt zur Prophylaxe der Transplantatabstoßung nach allogener Nieren- oder Herztransplantation bei erwachsenen Patienten mit einem geringen bis mittelgradigen immunologischen Risiko. Certican soll bei der Nieren- und Herztransplantation in Kombination mit Ciclosporin-Mikroemulsion und Kortikosteroiden eingesetzt werden.

Lebertransplantation

- Certican ist angezeigt zur Prophylaxe der Transplantatabstoßung bei erwachsenen Patienten nach Lebertransplantation. Certican soll bei der Lebertransplantation in Kombination mit Tacrolimus und Kortikosteroiden eingesetzt werden.

Die optimale Behandlungsdauer ist nicht festgeschrieben.

Als Mindestalter wurden 18 Jahre angenommen („Es liegen keine ausreichenden Daten bei Kindern und Jugendlichen vor, um die Anwendung von Certican nach Nierentransplantation zu empfehlen, und es können keine Empfehlungen für Dosierung sowie Art und Dauer der Anwendung gegeben werden“).

Operationalisierung der Anwendungsgebiete:

- C25.4 Bösartige Neubildung des Pankreas, Endokriner Drüsenanteil des Pankreas
- C50.- Bösartige Neubildung der Brustdrüse [Mamma]
- C64 Bösartige Neubildung der Niere, ausgenommen Nierenbecken
- C75.9 Bösartige Neubildung sonstiger endokriner Drüsen und verwandter Strukturen, Endokrine Drüse, nicht näher bezeichnet
- D17.7 Gutartige Neubildung des Fettgewebes, Gutartige Neubildung des Fettgewebes an sonstigen Lokalisationen Peritoneum Retroperitoneum
- Q85.1 Tuberöse (Hirn-) Sklerose Bourneville- (Pringle-) Syndrom Epiloia
- Z09.80 Nachuntersuchung nach Organtransplantation
- Z94.0 Zustand nach Nierentransplantation
- Z94.1 Zustand nach Herztransplantation
- Z94.4 Zustand nach Lebertransplantation

Kritik der Operationalisierung

Die Operationalisierung wurde nur als ausreichend bewertet, weil der Krankheitsstadien und Nebenbedingungen nicht gewürdigt werden konnten. Die Operationalisierung war überinklusiv, indem die Anwendungsgebiete von Everolimus mit dem ATC-Kode L01XE10 einbezogen wurden. Der Kode D17.7 war einem Schreibfehler zuzuschreiben und hätte D13.7 (Endokriner Drüsenanteil des Pankreas Inselzelltumor Insulinom) lauten sollen.

3.5.7.2. Ergebnisse:

3.5.7.2.1 Übersicht: Verordnungen nach Altersgruppen

Mit Everolimus wurden n=3.649 (OLU+ILU) bzw. n=3.530 (ILU+IOLU) Patienten behandelt (Tab. 3.5.7.2.1.1). Bei 99,92% der Patienten standen der Auswertung ambulant und ggf. anläßlich eines stationären Aufenthaltes im Beobachtungszeitraum kodierte Diagnosen, bei dem Rest ausschließlich anläßlich eines stationären Aufenthaltes kodierte Diagnosen zur Verfügung. Patienten mit IOLU machten 69% der OLU-Patienten aus. In erster Betrachtung gemäß Operationalisierung betrug ILU 89%, OLU 11% und IOLU 8%.

Tabelle 3.5.7.2.1.1: Verordnung von Everolimus im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU)

	CNT_D_PSID **_IOLU**	CNT_D_PSID **_ILU**	CNT_D_PSID **_OLU**	Anteil IOLU an OLU	Anteil ambulant
	271	3259	390	69,49%	
total	3530		3649		
total	7,7%	89,3%	10,7%		
ambulant	299	3217	429	69,70%	
	3516		3646		
	8,5%	88,2%	11,8%		99,92%

Die Altersverteilungen der drei Gruppen (ILU, OLU, IOLU) waren vergleichbar mit Gipfeln in der 7. Dekade (Tab. 3.5.7.2.1.2, Abb. 3.5.7.2.2.1), soweit die Datenschutzregelung eine Einschätzung erlaubte.

Tabelle 3.5.7.2.1.2: Verordnung von Everolimus im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	CNT_D_PSID **_IOLU**	CNT_D_PSID **_ILU**	CNT_D_PSID **_OLU**
< 1			
1 < 14	30	132	30
14 < 18	30	76	30
18 < 30	30	223	30
30 < 40	30	238	39
40 < 50	72	562	105
50 < 60	77	789	115
60 < 70	50	845	76
70 < 80	30	379	30
80 < 90	30	30	30
90 < 100			
>= 100			
subtotal min	205	3245	340
subtotal max	379	3274	485
total min	3450		3585

total max	3653		3759
total min	5,9%	90,5%	9,5%
total max	10,4%	87,1%	12,9%

3.5.7.2.2 Übersicht: Verordnungen nach Geschlecht und Altersgruppen

Bei einem Anteil von etwa 34% (Datenschutzregelung) des weiblichen Geschlechtes („1“) war die Quote des OLU bezüglich des Anwendungsgebietes beim weiblichen Geschlecht um etwa relativ 50% höher (Tab. 3.5.7.2.2.1, Abb. 3.5.7.2.2.1), soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung erlaubte.

Tabelle 3.5.7.2.2.1: Verordnung von Everolimus im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht (1=w, 2=m)

AGEGROUP	SEX	CNT_D_PSID_**IOLU**	CNT_D_PSID_**ILU**	CNT_D_PSID_**OLU**	SEX	CNT_D_PSID_**IOLU**	CNT_D_PSID_**ILU**	CNT_D_PSID_**OLU**
< 1	1				2	0	0	0
1 < 14	1	30	59	30	2	30	73	30
14 < 18	1	30	30	30	2	30	46	30
18 < 30	1	30	83	30	2	30	140	30
30 < 40	1	30	88	30	2	30	150	30
40 < 50	1	30	201	47	2	42	361	58
50 < 60	1	31	270	43	2	46	519	72
60 < 70	1	30	231	34	2	30	614	42
70 < 80	1	30	88	30	2	30	291	30
80 < 90	1	30	30	30	2	0	30	30
90 < 100	1				2	0	0	0
>= 100	1				2	0	0	0
subtotal min		39	1022	130		94	2195	178
subtotal max		271	1080	304		268	2224	352
total min		1061		1152		2289		2373
total max		1351		1384		2492		2576
total min		3,7%	88,7%	11,3%		4,1%	92,5%	7,5%
total max		20,1%	78,0%	22,0%		10,8%	86,3%	13,7%
total min								3525
total max								3960
total min				32,7%				67,3%
total max				34,9%				65,1%

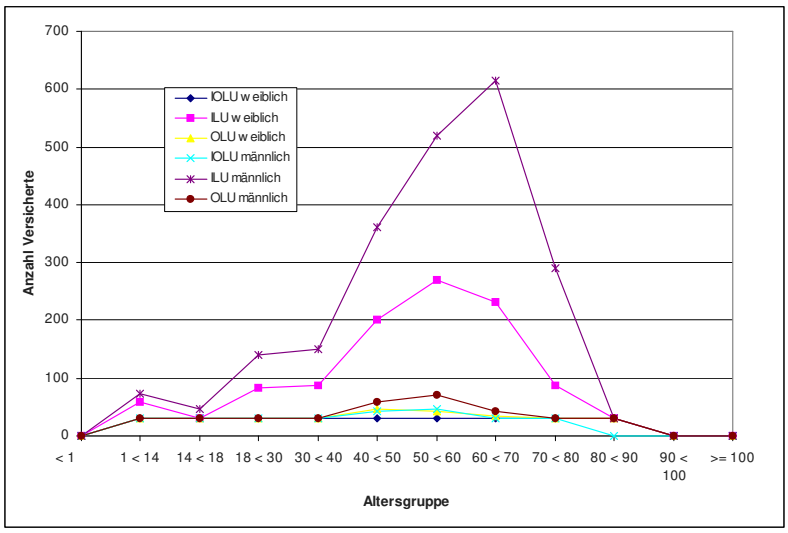


Abbildung 3.5.7.2.2.1: Verordnung von Everolimus im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht

3.5.7.2.3 Analyse der Diagnosen in der In-Label-Gruppe

In der ILU-Gruppe fanden sich 4.717 Nennungen von 17 Kodes gemäß Operationalisierung, also die Größe der ILU-Gruppe übersteigend (Tab. 3.5.7.2.3.1). Ursachen können nur Mehrfachkodierungen sein, also Komorbiditäten und oder infolge zwischen Ärzten und über die Quartale variierender Kodiergewohnheiten wechselnde Kodes, auch unterschiedliche Kodes zum selben Sachverhalt. Dennoch ist sicher, daß jedem Versicherten der ILU-Gruppe mindestens einmal einer dieser In-Label-Kodes zugeordnet wurde. Kodes zu Transplantationen führten bei weitem. Die Kodes zu bösartigen Neubildungen entsprachen einem Off-Label-Use bezüglich des Fertigarzneimittels, nicht aber bezüglich des Wirkstoffs und betrag nur 6% bis 16% (Datenschutzregelung) der ILU-Gruppe.

Tabelle 3.5.7.2.3.1: Verordnung von Everolimus im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU): Versicherte mit Nennung der Indikationen

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen	Anteil an ILU total
C254	Bösartige Neubildung: Endokriner Drüsenanteil des Pankreas	30	0,6%	0,92%
C500	Bösartige Neubildung: Brustwarze und Warzenhof	30	0,6%	0,92%
C501	Bösartige Neubildung: Zentraler Drüsenkörper der Brustdrüse	30	0,6%	0,92%
C502	Bösartige Neubildung: Oberer innerer Quadrant der Brustdrüse	30	0,6%	0,92%
C504	Bösartige Neubildung: Oberer äußerer Quadrant der Brustdrüse	30	0,6%	0,92%
C505	Bösartige Neubildung: Unterer äußerer Quadrant der Brustdrüse	30	0,6%	0,92%
C506	Bösartige Neubildung: Recessus axillaris der Brustdrüse	30	0,6%	0,92%

C508	Bösartige Neubildung: Brustdrüse, mehrere Teilbereiche überlappend	30	0,6%	0,92%
C509	Bösartige Neubildung: Brustdrüse, nicht näher bezeichnet	43	0,9%	1,32%
C64	Bösartige Neubildung der Niere, ausgenommen Nierenbecken	135	2,9%	4,14%
C759	Bösartige Neubildung: Endokrine Drüse, nicht näher bezeichnet	30	0,6%	0,92%
D177	Gutartige Neubildung des Fettgewebes an sonstigen Lokalisationen	30	0,6%	0,92%
Q851	Tuberöse (Hirn-) Sklerose	30	0,6%	0,92%
Z0980	Nachuntersuchung nach Organtransplantation	847	18,0%	25,99%
Z940	Zustand nach Nierentransplantation	1691	35,8%	51,89%
Z941	Zustand nach Herztransplantation	1330	28,2%	40,81%
Z944	Zustand nach Lebertransplantation	341	7,2%	10,46%
			4717	
			ILU total	3259

3.5.7.2.4 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen

Als Mindestalter wurden 18 Jahre angenommen. Gemäß Tabellen 3.5.7.2.2.1 und 3.5.7.2.4.1 waren, soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung zulässt, 6% bis 7% der Patienten jünger als 18 Jahre entsprechend 210 bis 268 Patienten.

Tabelle 3.5.7.2.4.1: Verordnung von Everolimus im Alter von <18 Jahren (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	ILU+OLU
< 1 min	0,00000%	0,00000%	0,00000%	0,000%
1 < 14 min	0,02899%	3,68201%	0,02789%	3,710%
14 < 18 min	0,02899%	2,11994%	0,02789%	2,148%
< 1 max	0,00000%	0,00000%	0,00000%	0,000%
1 < 14 max	0,82124%	3,51157%	0,79808%	4,310%
14 < 18 max	0,82124%	2,02181%	0,79808%	2,820%
AGEGROUP	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	ILU+OLU
0 < 18 min	0,05797%	5,80195%	0,05579%	5,858%
0 < 18 max	1,64249%	5,53339%	1,59617%	7,130%

3.5.7.2.5 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen nach Geschlecht

Als Mindestalter wurden 18 Jahre angenommen. Gemäß Tab. 3.5.7.2.2.1 und Tab. 3.5.7.2.5.1 wurde das Alter von 18 Jahren bei beiden Geschlechtern gleichermaßen unterschritten, soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung erlaubte.

Tabelle 3.5.7.2.5.1: Verordnung von Everolimus bei Kindern und Jugendlichen als Anteil aller Verordnungen gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU), differenziert nach Geschlecht (max/min gemäß Datenschutzregelung; 1=w, 2=m).

AGEGROUP	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**
< 1 min	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%
1 < 14 min	1	0,094%	5,122%	0,087%	2	0,044%	3,076%	0,042%
14 < 18 min	1	0,094%	0,087%	0,087%	2	0,044%	1,938%	0,042%
< 1 max	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%
1 < 14 max	1	2,221%	4,263%	2,168%	2	1,204%	2,834%	1,165%
14 < 18 max	1	2,221%	2,168%	2,168%	2	1,204%	1,786%	1,165%
AGEGROUP	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**
0 < 18 min	1	0,189%	5,208%	0,174%	2	0,087%	5,015%	0,084%
0 < 18 max	1	4,441%	6,431%	4,335%	2	2,408%	4,620%	2,329%

3.5.7.2.6 Analyse der Diagnosen in der Off-Label-Gruppe

In der OLU-Gruppe waren 43 Diagnosen mit 2.769 Nennungen zu sichten. Dabei fanden sich Kodes zu Graft-versus-host-Reaktionen sowie Lungentransplantationen und Stammzelltransplantationen (Tab. 3.5.7.2.6.1), die in der Literatur für Everolimus diskutiert werden. Unter den nicht quantifizierten Diagnosen fanden sich darüber hinaus Hodgkin- und Non-Hodgkin-Lymphome, multiple Myelome, lymphatische und myeloische Leukämien, Myelodysplastische und myeloproliferative Krankheiten (Tab. 3.5.7.2.6.2. Es war unentscheidbar, inwieweit Everolimus hier primär oder im Kontext von Stammzelltransplantationen eingesetzt wurde.

Tabelle 3.5.7.2.6.1: Verordnung von Everolimus außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): die quantifizierten Diagnosen aus ICD-Kapitel C und (Auswahl) Kapitel Z

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
C9200	Akute myeloische Leukämie: Ohne Angabe einer kompletten Remission	108	12,2%	27,7%
C9201	Akute myeloische Leukämie: In kompletter Remission	35	4,0%	9,0%
C9590	Leukämie, nicht näher bezeichnet: Ohne Angabe einer kompletten Remission	82	9,3%	21,0%
T8601	Akute Graft-versus-host-Krankheit, Grad I und II	35	4,0%	9,0%
T8603	Chronische Graft-versus-host-Krankheit, begrenzte Form	76	8,6%	19,5%
T8604	Chronische Graft-versus-host-Krankheit, ausgeprägte Form	96	10,8%	24,6%
T8609	Graft-versus-host-Krankheit, nicht näher bezeichnet	72	8,1%	18,5%
Z942	Zustand nach Lungentransplantation	89	10,1%	22,8%

Z9480	Zustand nach hämatopoetischer Stammzelltransplantation ohne gegenwärtige Immunsuppression	113	12,8%	29,0%
Z9481	Zustand nach hämatopoetischer Stammzelltransplantation mit gegenwärtiger Immunsuppression	179	20,2%	45,9%
Gesamt Ergebnis		2769	885	390

Tabelle 3.5.7.2.6.2 Verordnung von Everolimus außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): die nicht fizierten Diagnosen aus ICD-Kapitel C und (Auswahl) Kapitel Z

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011
C179	Bösartige Neubildung: Dünndarm, nicht näher bezeichnet
C810	Hodgkin-Krankheit [Lymphogranulomatose]: Lymphozytenreiche Form
C811	Hodgkin-Krankheit [Lymphogranulomatose]: Nodulär-sklerosierende Form
C819	Hodgkin-Krankheit, nicht näher bezeichnet
C821	Non-Hodgkin-Lymphom: Gemischt klein- und großzellig, gekerbt, follikulär
C859	Non-Hodgkin-Lymphom, Typ nicht näher bezeichnet
C9000	Plasmozytom [Multiples Myelom]: Ohne Angabe einer kompletten Remission
C9020	Plasmozytom, extramedullär: Ohne Angabe einer kompletten Remission
C910	Akute lymphoblastische Leukämie
C9100	Akute lymphoblastische Leukämie: Ohne Angabe einer kompletten Remission
C9101	Akute lymphoblastische Leukämie: In kompletter Remission
C911	Chronische lymphatische Leukämie
C919	Lymphatische Leukämie, nicht näher bezeichnet
C9190	Lymphatische Leukämie, nicht näher bezeichnet: Ohne Angabe einer kompletten Remission
C920	Akute myeloische Leukämie
C9200	Akute myeloische Leukämie: Ohne Angabe einer kompletten Remission
C9201	Akute myeloische Leukämie: In kompletter Remission
C9251	Akute myelomonozytäre Leukämie: In kompletter Remission
C9260	Akute myeloische Leukämie mit 11q23-Abnormität: Ohne Angabe einer kompletten Remission
C9291	Myeloische Leukämie, nicht näher bezeichnet: In kompletter Remission
C9300	Akute Monozytenleukämie: Ohne Angabe einer kompletten Remission
C9311	Chronische Monozytenleukämie: In kompletter Remission
C9460	Myelodysplastische und myeloproliferative Krankheit, nicht klassifizierbar: Ohne Angabe einer kompletten Remission
C9500	Akute Leukämie nicht näher bezeichneten Zelltyps: Ohne Angabe einer kompletten Remission
C958	Leukämie, refraktär auf Standard-Induktionstherapie
C9590	Leukämie, nicht näher bezeichnet: Ohne Angabe einer kompletten Remission
Z942	Zustand nach Lungentransplantation
Z9480	Zustand nach hämatopoetischer Stammzelltransplantation ohne gegenwärtige Immunsuppression
Z9480	Zustand nach hämatopoetischer Stammzelltransplantation ohne gegenwärtige Immunsuppression
Z9481	Zustand nach hämatopoetischer Stammzelltransplantation mit gegenwärtiger Immunsuppression

Z9488	Zustand nach sonstiger Organ- oder Gewebetransplantation

Beim Vergleich der Häufigkeiten (Anteil an der Gruppe) der Nennungen aller ICD-Kodes der OLU-Gruppe mit den Häufigkeiten derselben Kodes der ILU-Gruppe wurden 13 Kodes der OLU-Gruppe in der ILU-Gruppe nicht angetroffen. Diese betrafen insbesondere Leukämien, Graft-versus-Host-Reaktionen und Stammzelltransplantationen. Die angetroffenen Kodes bedeuten, daß in der ILU-Gruppe diese Diagnosen als Komorbiditäten oder Diagnosewechsel im Beobachtungszeitraum vertreten waren, die in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use hätten motiviert haben können, sofern es sich nicht um scheinbaren Off-Label-Use infolge unvollständiger Kodierung handelte. 19 Kodes (einschließlich der in der ILU-Gruppe nicht angetroffenen) waren in der OLU-Gruppe häufiger als in der ILU-Gruppe, 23 Kodes in der ILU-Gruppe (Abb. 3.5.7.6.1). Formallogisch kann nicht davon ausgegangen werden, nur die in der OLU-Gruppe häufigeren Diagnosen kämen als Motiv für einen Off-Label-Use in Frage, denn z.B. eine Komorbidität in der ILU-Gruppe kann sehr wohl in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use initiiert haben. Ist ein Kode aber in der OLU-Gruppe häufiger vertreten, so darf dies als einen beabsichtigten Off-Label-Use stützend interpretiert werden. Graft-versus-host-Reaktionen sowie Lungentransplantationen und Stammzelltransplantationen wurden in der OLU-Gruppe häufiger als in der ILU-Gruppe genannt (Tab. 3.5.7.2.6.3).

Tabelle 3.5.7.2.6.3: Verordnung von Everolimus außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Vergleich mit den Häufigkeiten in der ILU-Gruppe (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe): Die in der OLU-Gruppe häufigeren Diagnosen (46% der ILU-Gruppe, 374% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	Differenz Anteil in OLU-Gruppe minus ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an ILU total	ErsterWert von Anteil an OLU-Gruppe	ErsterWert von ICD_TITEL_2010/2011
Z9481	45,90%	0,00%	45,90%	Zustand nach hämatopoetischer Stammzelltransplantation mit gegenwärtiger Immunsuppression
Z9480	28,97%	0,00%	28,97%	Zustand nach hämatopoetischer Stammzelltransplantation ohne gegenwärtige Immunsuppression
C9200	27,69%	0,00%	27,69%	Akute myeloische Leukämie: Ohne Angabe einer kompletten Remission
D6958	25,13%	0,00%	25,13%	Sonstige sekundäre Thrombozytopenien, nicht als transfusionsrefraktär bezeichnet
T8604	24,62%	0,00%	24,62%	Chronische Graft-versus-host-Krankheit, ausgeprägte Form
Z942	22,82%	0,00%	22,82%	Zustand nach Lungentransplantation
C9590	21,03%	0,00%	21,03%	Leukämie, nicht näher bezeichnet: Ohne Angabe einer kompletten Remission
T8603	19,49%	0,00%	19,49%	Chronische Graft-versus-host-Krankheit, begrenzte Form
T8609	18,46%	0,00%	18,46%	Graft-versus-host-Krankheit, nicht näher bezeichnet
H041	11,44%	5,74%	17,18%	Sonstige Affektionen der Tränendrüse
E876	11,41%	24,49%	35,90%	Hypokaliämie

Z290	10,50%	13,35%	23,85%	Isolierung als prophylaktische Maßnahme
D7011	9,74%	0,00%	9,74%	Arzneimittelinduzierte Agranulozytose und Neutropenie: Kritische Phase 10 Tage bis unter 20 Tage
J841	9,49%	0,00%	9,49%	Sonstige interstitielle Lungenkrankheiten mit Fibrose
C9201	8,97%	0,00%	8,97%	Akute myeloische Leukämie: In kompletter Remission
T8601	8,97%	0,00%	8,97%	Akute Graft-versus-host-Krankheit, Grad I und II
D6110	8,46%	0,00%	8,46%	Aplastische Anämie infolge zytostatischer Therapie
D630	7,95%	0,00%	7,95%	Anämie bei Neubildungen
R633	6,24%	2,73%	8,97%	Ernährungsprobleme und unsachgemäße Ernährung

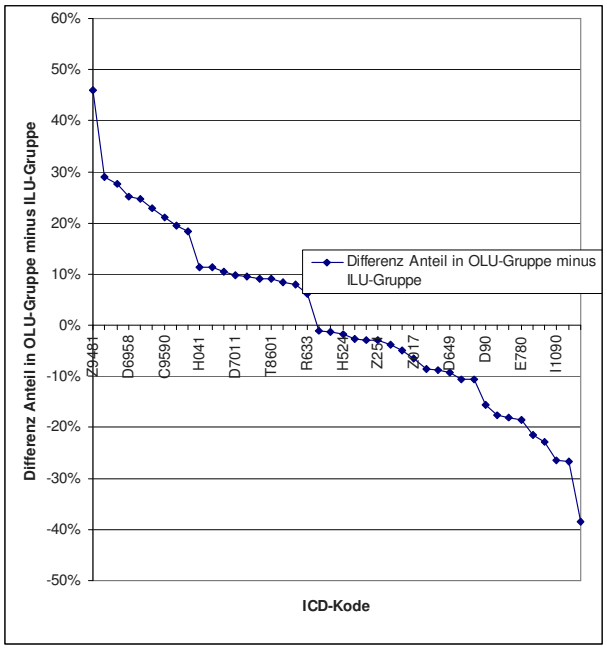


Abbildung 3.5.7.2.6.1: Verordnung von Everolimus außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) der Diagnosen

3.5.7.3 Bewertung:

Der Off-Label-Use von Everolimus belief sich auf bis zu 11%, nach Korrektur für die nicht den Transplantationen von Niere, Herz und Leber geltenden Kodes (Off-Label-Use bezüglich des Fertigarzneimittels, nicht bezüglich des Wirkstoffs) auf 15,9% bis 24,6% (Datenschutzregelung). Als Kandidaten, die den Off-Label-Use motiviert haben könnten, wurden Graft-versus-host-Reaktionen, Lungentransplantationen und Stammzelltransplantationen, Hodgkin- und Non-Hodgkin-Lymphome, multiple Myelome, lymphatische und myeloische Leukämien, Myelodysplastische und myeloproliferative Krankheiten identifiziert. Es war unentscheidbar, inwieweit Everolimus hier primär oder im Kontext von Stammzelltransplantationen eingesetzt wurde. In der Literatur werden diese Indikationen für Everolimus diskutiert

Das weibliche Geschlecht hatte einen Anteil von etwa 34% (Datenschutzregelung), was angesichts der Heterogenität der Indikation nur mit unvertretbarem Aufwand hätte aufgeklärt werden können

Das Mindestalter von 18 Jahren wurde bei 6% bis 7% entsprechend 210 bis 286 Patienten unterschritten, soweit die Datenschutzregelung eine Aussage erlaubte.

3.5.7.3.1 OLU-Relevanz aus Perspektive seltener Krankheiten

Als seltene Krankheiten, die einen Off-Label-Use von Everolimus motiviert haben konnten, wurden mutmaßlich Non-Hodgkin-Lymphome, multiple Myelome, lymphatische und myeloische Leukämien, Myelodysplastische und myeloproliferative Krankheiten identifiziert; für die Everolimus in der Literatur diskutiert wird. Es war unentscheidbar, inwieweit Everolimus hier primär oder im Kontext von Stammzelltransplantationen eingesetzt wurde, für die Everolimus nicht zugelassen ist.

3.5.7.3.2 OLU-Relevanz aus quantitativer Perspektive

Der Off-Label-Use von Everolimus belief sich auf bis zu 11%, nach Korrektur für die nicht den Transplantationen von Niere, Herz und Leber geltenden Kodes (Off-Label-Use bezüglich des Fertigarzneimittels, nicht bezüglich des Wirkstoffs) auf 15,9% bis 24,6% (Datenschutzregelung).

3.5.8 Fingolimod (L04AA27)

3.5.8.1 Anwendungsgebiete (2011/2015/2017):

Gilenya ist als krankheitsmodifizierende Monotherapie von hochaktiver schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose bei folgenden Gruppen erwachsener Patienten angezeigt:

- Patienten mit hochaktiver Erkrankung trotz Behandlung mit einem vollständigen und angemessenen Zyklus mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie (Ausnahmen und Informationen zu Auswaschphasen siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

oder

- Patienten mit rasch fortschreitender schwerer schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose, definiert durch zwei oder mehr Schübe mit Behinderungsprogression in einem Jahr, und mit einer oder mehr Gadolinium anreichernden Läsionen im MRT des Gehirns oder mit einer signifikanten Erhöhung der T2-Läsionen im Vergleich zu einer kürzlich durchgeführten MRT.

Im Beobachtungszeitraum galten andere Formulierungen der Anwendungsgebiete:

- Patienten mit hoher Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit einem Beta-Interferon (INF-ß). Dabei kann es sich um Patienten handeln, die nicht auf einen vollständigen und angemessenen normalerweise mindestens ein Jahr andauernden Zyklus einer Beta-Interferon-Therapie angesprochen haben. Diese Patienten sollten während der Therapie im vorangegangenen Jahr mindestens einen Schub gehabt haben und sie sollten mindestens neun T2-hyperintense Läsionen im kranialen MRT oder mindestens eine Gadolinium anreichernde Läsion aufweisen. Ein Patient, der nicht auf die Therapie anspricht („Non-Responder"), lässt sich ebenso als ein Patient mit einer im Vergleich zum Vorjahr unveränderten oder vermehrten Schubrate oder anhaltend schweren Schüben definieren oder
- Patienten mit rasch fortschreitender schwerer schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose, definiert durch zwei oder mehr Schübe mit Behinderungsprogression in einem Jahr, und mit einer oder mehr Gadolinium anreichernden Läsionen im MRT des Gehirns oder mit einer signifikanten Erhöhung der T2-Läsionen im Vergleich zu einer kürzlich durchgeführten MRT.

Die optimale Behandlungsdauer ist nicht festgeschrieben.

Als Mindestalter wurden 18 Jahre angenommen („Die Sicherheit und Wirksamkeit von Gilenya bei Kindern im Alter von 0 bis 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Zurzeit vorliegende Daten werden in Abschnitt 5.2 beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.").

Operationalisierung der Anwendungsgebiete:

- G35.1- Multiple Sklerose mit vorherrschend schubförmigem Verlauf
- G35.31 Multiple Sklerose mit sekundär-chronischem Verlauf Mit Angabe einer akuten Exazerbation oder Progression

Kritik der Operationalisierung

Die Operationalisierung wurde nur als befriedigend bewertet, weil die Nebenbedingungen nicht gewürdigt werden konnten.

3.5.8.2. Ergebnisse:

3.5.8.2.1 Übersicht: Verordnungen nach Altersgruppen

Mit Fingolimod wurden n=3.182 (OLU+ILU) bzw. n=3.182 (ILU+IOLU) Patienten behandelt (Tab. 3.5.8.2.1.1). Bei 99,97% der Patienten standen der Auswertung ambulant und ggf. anläßlich eines stationären Aufenthaltes im Beobachtungszeitraum kodierte Diagnosen, bei dem Rest ausschließlich anläßlich eines stationären Aufenthaltes kodierte Diagnosen zur Verfügung. Patienten mit IOLU machten 100% der OLU-Patienten aus. In erster Betrachtung gemäß Operationalisierung betrug ILU 88%, OLU 12% und IOLU 12%.

Tabelle 3.5.8.2.1.1: Verordnung von Fingolimod im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU)

	CNT_D_PSID **_IOLU**	CNT_D_PSID **_ILU**	CNT_D_PSID **_OLU**	Anteil IOLU an OLU	Anteil ambulant
	383	2799	383	100,00%	
total	3182		3182		
total	12,0%	88,0%	12,0%		
ambulant	586	2595	586	100,00%	
	3181		3181		
	18,4%	81,6%	18,4%		99,97%

Die Altersverteilungen der drei Gruppen (ILU, OLU, IOLU) waren vergleichbar mit Gipfeln in der 5. Dekade (Tab. 3.5.8.2.1.2, Abb. 3.5.8.2.2.1), soweit die Datenschutzregelung eine Einschätzung erlaubte.

Tabelle 3.5.8.2.1.2: Verordnung von Fingolimod im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	CNT_D_PSID **_IOLU**	CNT_D_PSID **_ILU**	CNT_D_PSID **_OLU**
< 1			
1 < 14			
14 < 18	30	30	30
18 < 30	65	484	65
30 < 40	96	828	96
40 < 50	153	1055	153
50 < 60	57	372	57
60 < 70	30	53	30
70 < 80		30	
80 < 90		30	

90 < 100			
>= 100			
subtotal min	373	2795	373
subtotal max	431	2882	431
total min	3168		3168
total max	3313		3313
total min	11,8%	88,2%	11,8%
total max	13,0%	87,0%	13,0%

3.5.8.2.2 Übersicht: Verordnungen nach Geschlecht und Altersgruppen

Bei einem Anteil von 72% bis 74% (Datenschutzregelung) des weiblichen Geschlechtes („1“) war die Quote des OLU bezüglich des Anwendungsgebietes bei beiden Geschlechtern vergleichbar (Tab. 3.5.8.2.2.1, Abb. 3.5.8.2.2.1), soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung erlaubte.

Tabelle 3.5.8.2.2.1: Verordnung von Fingolimod im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht (1=w, 2=m)

AGEGROUP	SEX	CNT_D_PSID_**IOLU**	CNT_D_PSID_**ILU**	CNT_D_PSID_**OLU**	SEX	CNT_D_PSID_**IOLU**	CNT_D_PSID_**ILU**	CNT_D_PSID_**OLU**
< 1	1				2	0	0	0
1 < 14	1				2	0	0	0
14 < 18	1	30	30	30	2	0	0	0
18 < 30	1	48	354	48	2	30	130	30
30 < 40	1	71	572	71	2	30	256	30
40 < 50	1	113	778	113	2	40	277	40
50 < 60	1	47	278	47	2	30	94	30
60 < 70	1	30	39	30	2	30	30	30
70 < 80	1		30		2	0	30	0
80 < 90	1		30		2	0	0	0
90 < 100	1				2	0	0	0
>= 100	1				2	0	0	0
subtotal min		281	2024	281		44	759	44
subtotal max		339	2111	339		160	817	160
total min		2305		2305		803		803
total max		2450		2450		977		977
total min		12,2%	87,8%	12,2%		5,5%	94,5%	5,5%
total max		13,8%	86,2%	13,8%		16,4%	83,6%	16,4%
total min								3108
total max								3427
total min				74,2%				25,8%
total max				71,5%				28,5%

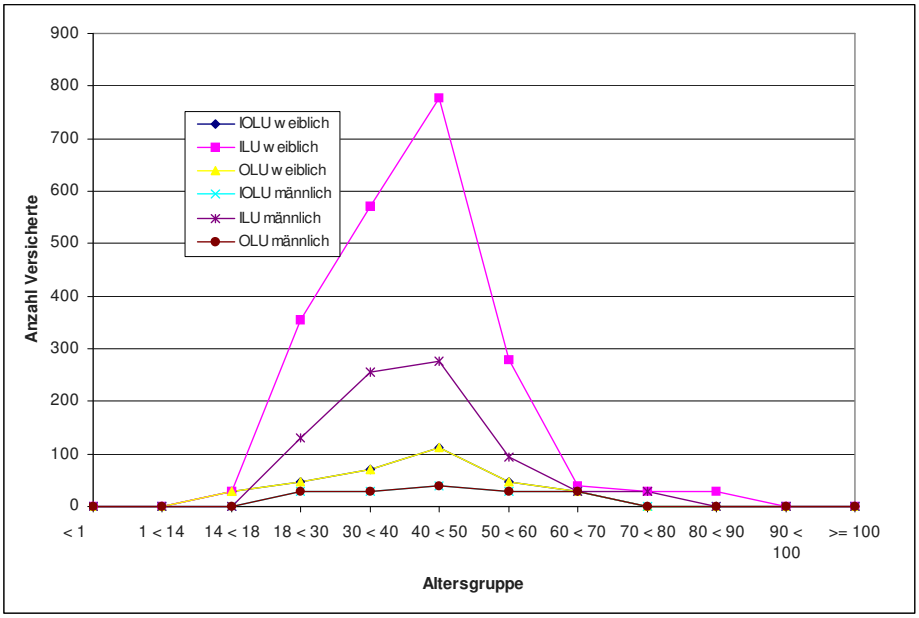


Abbildung 3.5.8.2.2.1: Verordnung von Fingolimod im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht

3.5.8.2.3 Analyse der Diagnosen in der In-Label-Gruppe

In der ILU-Gruppe fanden sich 4.348 Nennungen von 4 Kodes gemäß Operationalisierung, also die Größe der ILU-Gruppe 1,6fach übersteigend (Tab. 3.5.8.2.3.1). Ursachen können nur Mehrfachkodierungen sein, also Komorbiditäten und oder infolge zwischen Ärzten und über die Quartale variierender Kodiergewohnheiten wechselnde Kodes, auch unterschiedliche Kodes zum selben Sachverhalt. Dennoch ist sicher, daß jedem Versicherten der ILU-Gruppe mindestens einmal einer dieser In-Label-Kodes zugeordnet wurde. Führend war der Kode G3510 (Multiple Sklerose mit vorherrschend schubförmigem Verlauf: Ohne Angabe einer akuten Exazerbation oder Progression).

Tabelle 3.5.8.2.3.1: Verordnung von Fingolimod im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU): Versicherte mit Nennung der Indikationen

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen	Anteil an ILU total
G3510	Multiple Sklerose mit vorherrschend schubförmigem Verlauf: Ohne Angabe einer akuten Exazerbation oder Progression	2090	48,1%	74,67%
G351	Multiple Sklerose mit vorherrschend schubförmigem Verlauf	481	11,1%	17,18%
G3511	Multiple Sklerose mit vorherrschend schubförmigem Verlauf: Mit Angabe einer akuten Exazerbation oder Progression	1582	36,4%	56,52%
G3531	Multiple Sklerose mit sekundär-chronischem Verlauf: Mit Angabe einer akuten Exazerbation oder Progression	195	4,5%	6,97%
			4348	
			ILU total	2799

3.5.8.2.4 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen

Als Mindestalter wurden 18 Jahre angenommen. Gemäß Tabellen 3.5.8.2.2.1 und 3.5.8.2.4.1 waren, soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung zulässt, 0,1% bis 1,8% der Patienten jünger als 18 Jahre entsprechend 2 bis 60 Patienten.

Tabelle 3.5.8.2.4.1: Verordnung von Fingolimod im Alter von <18 Jahren (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	ILU+OLU
< 1 min	0,00000%	0,00000%	0,00000%	0,000%
1 < 14 min	0,00000%	0,00000%	0,00000%	0,000%
14 < 18 min	0,03157%	0,03157%	0,03157%	0,063%
< 1 max	0,00000%	0,00000%	0,00000%	0,000%
1 < 14 max	0,00000%	0,00000%	0,00000%	0,000%
14 < 18 max	0,90552%	0,90552%	0,90552%	1,811%
AGEGROUP	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	ILU+OLU
0 < 18 min	0,03157%	0,03157%	0,03157%	0,063%
0 < 18 max	0,90552%	0,90552%	0,90552%	1,811%

3.5.8.2.5 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen nach Geschlecht

Als Mindestalter wurden 18 Jahre angenommen. Gemäß Tab. 3.5.8.2.2.1 und Tab. 3.5.8.2.5.1 wurde das Alter von 18 Jahren ausschließlich beim weiblichen Geschlecht unterschritten, soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung erlaubte.

Tabelle 3.5.8.2.5.1: Verordnung von Fingolimod bei Kindern und Jugendlichen als Anteil aller Verordnungen gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU), differenziert nach Geschlecht (max/min gemäß Datenschutzregelung; 1=w, 2=m).

AGEGROUP	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**
< 1 min	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%
1 < 14 min	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%
14 < 18 min	1	0,043%	0,043%	0,043%	2	0,000%	0,000%	0,000%
< 1 max	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%
1 < 14 max	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%
14 < 18 max	1	1,224%	1,224%	1,224%	2	0,000%	0,000%	0,000%
AGEGROUP	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**
0 < 18 min	1	0,043%	0,043%	0,043%	2	0,000%	0,000%	0,000%
0 < 18 max	1	1,224%	1,224%	1,224%	2	0,000%	0,000%	0,000%

3.5.8.2.6 Analyse der Diagnosen in der Off-Label-Gruppe

In der OLU-Gruppe waren 12 Diagnosen mit 973 Nennungen zu sichten. Führend war der unspezifische Kode G359 (Multiple Sklerose, nicht näher bezeichnet), hinter dem sich auch In-Label-Use verbergen könnte, wenn man die Vorschrift des spezifischst möglichen Kodierens ignoriert (Tab. 3.5.8.2.6.1). Der Kode G3520 (Multiple Sklerose mit primär-chronischem Verlauf: Ohne Angabe einer akuten Exazerbation oder Progression) stellt Off-Label-Use dar, jedenfalls formal auch der Kode G350 (Erstmanifestation einer multiplen Sklerose). Beide Kodes würden

insgesamt nur 28,2% des Off-Label-Use erklären. Die unquantifizierten Kodes erlaubten keine weitere Aufklärung.

Tabelle 3.5.8.2.6.1: Verordnung von Fingolimod außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): die Diagnosen

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
D229	Melanozytennävus, nicht näher bezeichnet	51	5,2%	13,3%
F329	Depressive Episode, nicht näher bezeichnet	50	5,1%	13,1%
G350	Erstmanifestation einer multiplen Sklerose	75	7,7%	19,6%
G3520	Multiple Sklerose mit primär-chronischem Verlauf: Ohne Angabe einer akuten Exazerbation oder Progression	33	3,4%	8,6%
G359	Multiple Sklerose, nicht näher bezeichnet	370	38,0%	96,6%
H520	Hypermetropie	34	3,5%	8,9%
H521	Myopie	58	6,0%	15,1%
H522	Astigmatismus	77	7,9%	20,1%
I1090	Essentielle Hypertonie, nicht näher bezeichnet: Ohne Angabe einer hypertensiven Krise	34	3,5%	8,9%
N898	Sonstige näher bezeichnete nichtentzündliche Krankheiten der Vagina	67	6,9%	17,5%
Z129	Spezielle Verfahren zur Untersuchung auf Neubildung, nicht näher bezeichnet	58	6,0%	15,1%
Z309	Kontrazeptive Maßnahme, nicht näher bezeichnet	66	6,8%	17,2%
Gesamt Ergebnis		973	973	383

Beim Vergleich der Häufigkeiten (Anteil an der Gruppe) der Nennungen aller ICD-Kodes der OLU-Gruppe mit den Häufigkeiten derselben Kodes der ILU-Gruppe wurden alle Kodes der OLU-Gruppe in der ILU-Gruppe angetroffen. Die angetroffenen Kodes bedeuten, daß in der ILU-Gruppe diese Diagnosen als Komorbiditäten oder Diagnosewechsel im Beobachtungszeitraum vertreten waren, die in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use hätten motiviert haben können, sofern es sich nicht um scheinbaren Off-Label-Use infolge unvollständiger Kodierung handelte. 2 Kodes waren in der OLU-Gruppe häufiger als in der ILU-Gruppe, 10 Kodes in der ILU-Gruppe (Abb. 3.5.8.6.1). Formallogisch kann nicht davon ausgegangen werden, nur die in der OLU-Gruppe häufigeren Diagnosen kämen als Motiv für einen Off-Label-Use in Frage, denn z.B. eine Komorbidität in der ILU-Gruppe kann sehr wohl in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use initiiert haben. Ist ein Kode aber in der OLU-Gruppe häufiger vertreten, so darf dies als einen beabsichtigten Off-Label-Use stützend interpretiert werden. Die Differenzen waren gering, so daß diese Auswertungsstrategie sich als wenig ergiebig erwies (Tab. 3.5.8.2.6.2).

Tabelle 3.5.8.2.6.2: Verordnung von Fingolimod außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Vergleich mit den Häufigkeiten in der ILU-Gruppe (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe): Die Diagnosen

ICD_CODE	Differenz Anteil in OLU-Gruppe minus ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an ILU total	ErsterWert von Anteil an OLU-Gruppe	ErsterWert von ICD_TITEL_2010/2011
G359	6,86%	89,75%	96,61%	Multiple Sklerose, nicht näher bezeichnet
N898	1,59%	15,90%	17,49%	Sonstige näher bezeichnete nichtentzündliche Krankheiten der Vagina
G3520	-1,96%	10,58%	8,62%	Multiple Sklerose mit primär-chronischem Verlauf: Ohne Angabe einer akuten Exazerbation oder Progression
D229	-2,30%	15,61%	13,32%	Melanozytennävus, nicht näher bezeichnet
Z309	-2,56%	19,79%	17,23%	Kontrazeptive Maßnahme, nicht näher bezeichnet
Z129	-2,76%	17,90%	15,14%	Spezielle Verfahren zur Untersuchung auf Neubildung, nicht näher bezeichnet
G350	-3,39%	22,97%	19,58%	Erstmanifestation einer multiplen Sklerose
H520	-4,34%	13,22%	8,88%	Hypermetropie
I1090	-5,23%	14,11%	8,88%	Essentielle Hypertonie, nicht näher bezeichnet: Ohne Angabe einer hypertensiven Krise
F329	-5,34%	18,40%	13,05%	Depressive Episode, nicht näher bezeichnet
H521	-6,65%	21,79%	15,14%	Myopie
H522	-11,34%	31,44%	20,10%	Astigmatismus

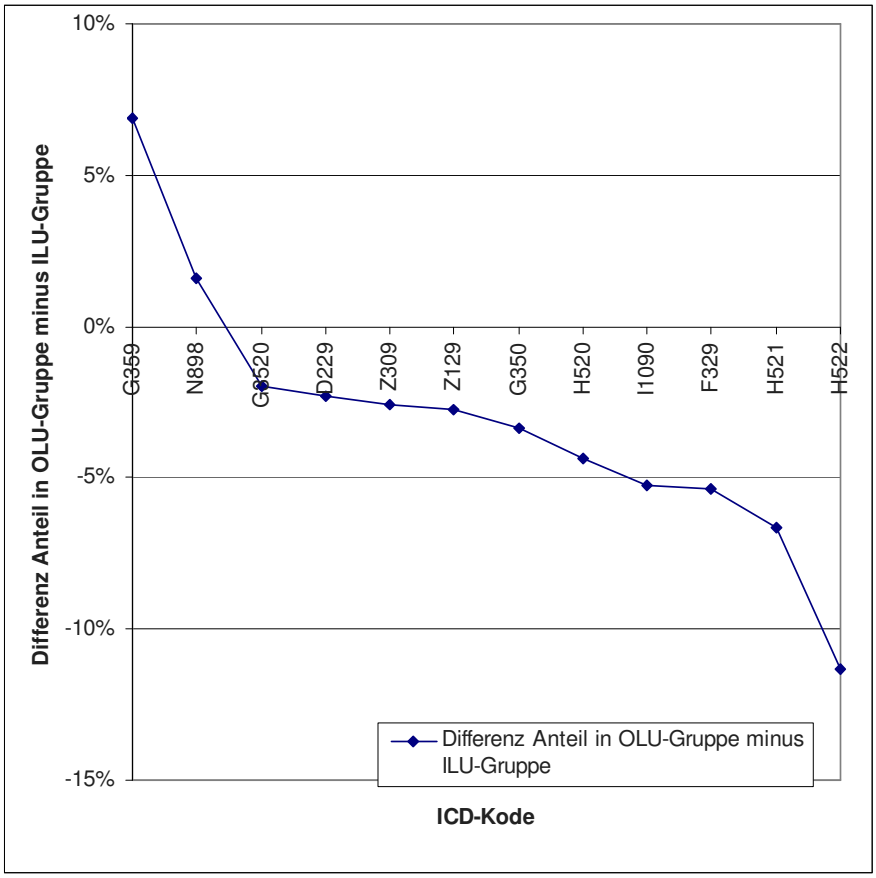


Abbildung 3.5.8.2.6.1: Verordnung von Fingolimod außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) der Diagnosen

3.5.8.3 Bewertung:

Der Off-Label-Use von Fingolimod belief auf 12%. Infolge der Datenschutzregelung konnte eine vollständige Aufklärung nicht gelingen. Multiple Sklerose mit primär-chronischem Verlauf: Ohne Angabe einer akuten Exazerbation oder Progression und Erstmanifestation einer multiplen Sklerose erklärten insgesamt nur 28,2% des Off-Label-Use.

Das weibliche Geschlecht hatte einen Anteil von etwa 72% bis 74% (Datenschutzregelung), vereinbar mit der Geschlechtswendigkeit der Multiplen Sklerose.

Das Mindestalter von 18 Jahren wurde bei 0,1% bis 1,8% entsprechend 2 bis 60 Patienten unterschritten, soweit die Datenschutzregelung eine Aussage erlaubte.

3.5.8.3.1 OLU-Relevanz aus Perspektive seltener Krankheiten

Seltene Krankheiten konnten nicht identifiziert werden, die den Off-Label-Use motiviert haben könnten.

3.5.8.3.2 OLU-Relevanz aus quantitativer Perspektive

Der Off-Label-Use von Fingolimod belief sich auf 12%.

3.5.9 Golimumab (L04AB06)

3.5.9.1 Anwendungsgebiete (2009/2014/2016):

Rheumatoide Arthritis (RA)

Simponi ist in Kombination mit Methotrexat (MTX) indiziert zur:

- Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis bei Erwachsenen, wenn das Ansprechen auf eine Therapie mit krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARD), einschließlich MTX, unzureichend gewesen ist.
- Behandlung der schweren, aktiven und progredienten rheumatoiden Arthritis bei Erwachsenen, die zuvor nicht mit MTX behandelt worden sind.

Es wurde gezeigt, dass Simponi in Kombination mit MTX die in Röntgenaufnahmen bestimmte Progressionsrate von Gelenkschäden verringert und die körperliche Funktionsfähigkeit verbessert.

Psoriasis-Arthritis (PsA)

Simponi ist zur Anwendung als Monotherapie oder in Kombination mit MTX zur Behandlung der aktiven und fortschreitenden Psoriasis-Arthritis bei Erwachsenen indiziert, wenn das Ansprechen auf eine vorhergehende Therapie mit krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARD) unzureichend gewesen ist. Simponi verringert nachweislich die Progressionsrate der peripheren

Gelenkschäden, bestimmt anhand von Röntgenaufnahmen bei Patienten mit polyartikulären symmetrischen Subtypen der Erkrankung und verbessert die körperliche Funktionsfähigkeit.

Axiale Spondyloarthritis

Ankylosierende Spondylitis (AS)

Simponi ist angezeigt zur Behandlung der schweren, aktiven ankylosierenden Spondylitis bei Erwachsenen, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben.

Nicht-röntgenologische axiale Spondyloarthritis (nr-axSpA)

Simponi ist indiziert zur Behandlung Erwachsener mit schwerer, aktiver nicht-röntgenologischer axialer Spondyloarthritis mit objektiven, durch erhöhtes C-eaktives Protein (CRP) und/oder Magnetresonanztomographie (MRT) nachgewiesenen Anzeichen einer Entzündung, die unzureichend auf eine Behandlung mit nichtsteroidalen Antirheumatika (NSARs) angesprochen haben oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber solchen Substanzen besteht.

Colitis ulcerosa (CU)

Simponi ist indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven Colitis

ulcerosa bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie, einschließlich Kortikosteroide und 6-Mercaptopurin (6-MP) oder Azathioprin (AZA), unzureichend angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation für solche Therapien haben.

Juvenile idiopathische Arthritis

Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis (pJIA)

Simponi ist in Kombination mit Methotrexat (MTX) indiziert zur Behandlung der poly-artikulären juvenilen idiopathischen Arthritis bei Kindern mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg, die auf eine vorhergehende Therapie mit MTX unzureichend angesprochen haben.

Die verschiedenen Fertigarzneimittel unterscheiden sich in ihren Anwendungsgebieten.

Die optimale Behandlungsdauer ist nicht festgeschrieben.

Als Mindestalter wurden 18 Jahre angenommen. Die verschiedenen Fertigarzneimittel unterscheiden sich bezüglich des Mindestalters in ihren Anwendungsgebieten.

Operationalisierung der Anwendungsgebiete:

- M05.- Seropositive chronische Polyarthritis
- M06.- Sonstige chronische Polyarthritis
- M07.0- Distale interphalangeale Arthritis psoriatica (L40.5†)
- M07.1- Arthritis mutilans (L40.5†)
- M07.2 Spondylitis psoriatica (L40.5†)
- M07.3- Sonstige psoriatische Arthritiden (L40.5†)
- M45.- Spondylitis ankylosans

Kritik der Operationalisierung

Die Operationalisierung wurde nur als befriedigend bewertet, weil die Nebenbedingungen nicht gewürdigt werden konnten. Die Indikation Colitis Ulcerosa wurde erst 2014 und die Indikation Juvenile idiopathische Arthritis erst 2016 zugelassen, so daß sie im Beobachtungszeitraum 2010 bis 2011 Off-Label-Use darstellten.

3.5.9.2. Ergebnisse:

3.5.9.2.1 Übersicht: Verordnungen nach Altersgruppen

Mit Golimumab wurden n=5.585 (OLU+ILU) bzw. n=5.537 (ILU+IOLU) Patienten behandelt (Tab. 3.5.9.2.1.1). Bei 99,93% der Patienten standen der Auswertung ambulant und ggf. anläßlich eines stationären Aufenthaltes im Beobachtungszeitraum kodierte Diagnosen, bei dem Rest ausschließlich anläßlich eines stationären Aufenthaltes kodierte Diagnosen zur Verfügung. Patienten mit IOLU machten 83% der OLU-Patienten aus. In erster Betrachtung gemäß Operationalisierung betrug ILU 95%, OLU 5% und IOLU 4%.

Tabelle 3.5.9.2.1.1: Verordnung von Golimumab im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU)

	CNT_D_PSID **_IOLU**	CNT_D_PSID **_ILU**	CNT_D_PSID **_OLU**	Anteil IOLU an OLU	Anteil ambulant
	229	5308	277	82,67%	
total	5537		5585		
total	4,1%	95,0%	5,0%		
ambulant	282	5244	337	83,68%	
	5526		5581		
	5,1%	94,0%	6,0%		99,93%

Die Altersverteilungen der drei Gruppen (ILU, OLU, IOLU) waren vergleichbar mit Gipfeln in der 6. Dekade (Tab. 3.5.9.2.1.2, Abb. 3.5.9.2.2.1), soweit die Datenschutzregelung eine Einschätzung erlaubte.

Tabelle 3.5.9.2.1.2: Verordnung von Golimumab im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	CNT_D_PSID **_IOLU**	CNT_D_PSID **_ILU**	CNT_D_PSID **_OLU**
< 1			
1 < 14			
14 < 18	30	30	30
18 < 30	30	364	33
30 < 40	37	692	45
40 < 50	67	1370	83
50 < 60	66	1507	75
60 < 70	30	829	30
70 < 80	30	497	30
80 < 90	30	47	30
90 < 100		30	
>= 100			
subtotal min	175	5308	240
subtotal max	320	5366	356
total min	5483		5548
total max	5686		5722
total min	3,2%	95,7%	4,3%
total max	5,6%	93,8%	6,2%

3.5.9.2.2 Übersicht: Verordnungen nach Geschlecht und Altersgruppen

Bei einem Anteil von etwa 60% (Datenschutzregelung) des weiblichen Geschlechtes („1“) war die Quote des OLU bezüglich des Anwendungsgebietes bei beiden Geschlechtern vergleichbar (Tab. 3.5.9.2.2.1, Abb. 3.5.9.2.2.1), soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung erlaubte.

Tabelle 3.5.9.2.2.1: Verordnung von Golimumab im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht (1=w, 2=m)

AGEGROUP	SEX	CNT_D_PSID_**IOLU**	CNT_D_PSID_**ILU**	CNT_D_PSID_**OLU**	SEX	CNT_D_PSID_**IOLU**	CNT_D_PSID_**ILU**	CNT_D_PSID_**OLU**
< 1	1				2	0	0	0
1 < 14	1				2	0	0	0
14 < 18	1				2	30	30	30
18 < 30	1	30	212	30	2	30	152	30
30 < 40	1	30	368	30	2	30	324	30
40 < 50	1	30	748	34	2	40	622	49
50 < 60	1	33	908	41	2	33	599	34
60 < 70	1	30	568	30	2	30	261	30
70 < 80	1	30	379	30	2	30	118	30
80 < 90	1		39		2	30	30	30
90 < 100	1		30		2	0	0	0
>= 100	1				2	0	0	0
subtotal min		38	3223	79		79	2078	89
subtotal max		183	3252	195		253	2136	263
total min		3261		3302		2157		2167
total max		3435		3447		2389		2399
total min		1,2%	97,6%	2,4%		3,7%	95,9%	4,1%
total max		5,3%	94,3%	5,7%		10,6%	89,0%	11,0%
total min								5469
total max								5846
total min				60,4%				39,6%
total max				59,0%				41,0%

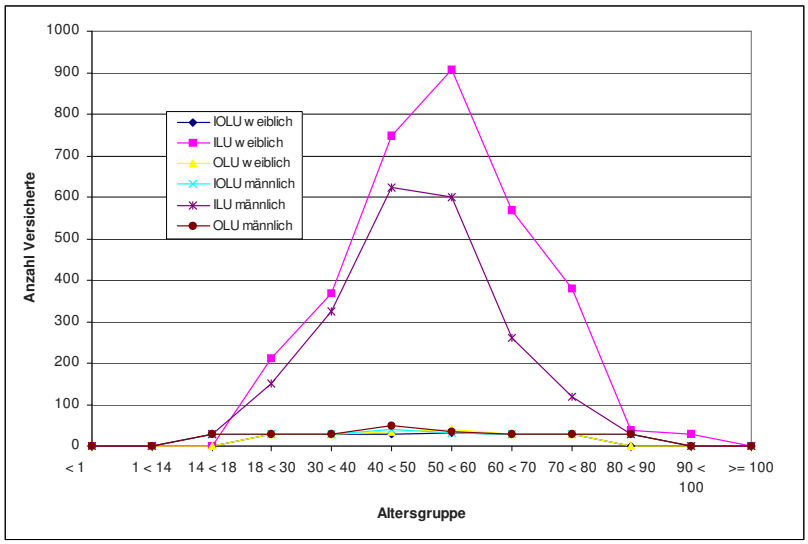


Abbildung 3.5.9.2.2.1: Verordnung von Golimumab im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht

3.5.9.2.3 Analyse der Diagnosen in der In-Label-Gruppe

In der ILU-Gruppe fanden sich 16.320 Nennungen von 152 Kodes gemäß Operationalisierung, also die Größe der ILU-Gruppe 3fach übersteigend (Tab. 3.5.9.2.3.1). Ursachen können nur Mehrfachkodierungen sein, also Komorbiditäten und oder infolge zwischen Ärzten und über die Quartale variierender Kodiergewohnheiten wechselnde Kodes, auch unterschiedliche Kodes zum selben Sachverhalt. Dennoch ist sicher, daß jedem Versicherten der ILU-Gruppe mindestens einmal einer dieser In-Label-Kodes zugeordnet wurde. Führend war der unspezifische Kode M0699 (Chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen).

Tabelle 3.5.9.2.3.1: Verordnung von Golimumab im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU): Versicherte mit Nennung der Indikationen

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen	Anteil an ILU total
M050	Felty-Syndrom	30	0,2%	0,57%
M0500	Felty-Syndrom: Mehrere Lokalisationen	30	0,2%	0,57%
M0501	Felty-Syndrom: Schulterregion [Klavikula, Skapula, Akromioklavikular-, Schulter-, Sternoklavikulargelenk]	30	0,2%	0,57%
M0504	Felty-Syndrom: Hand [Finger, Handwurzel, Mittelhand, Gelenke zwischen diesen Knochen]	30	0,2%	0,57%
M0508	Felty-Syndrom: Sonstige [Hals, Kopf, Rippen, Rumpf, Schädel, Wirbelsäule]	30	0,2%	0,57%
M0509	Felty-Syndrom: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen	30	0,2%	0,57%
M051	Lungenmanifestation der seropositiven chronischen Polyarthritis	30	0,2%	0,57%
M0510	Lungenmanifestation der seropositiven chronischen Polyarthritis: Mehrere Lokalisationen	30	0,2%	0,57%
M0512	Lungenmanifestation der seropositiven chronischen Polyarthritis: Oberarm [Humerus, Ellenbogengelenk]	30	0,2%	0,57%
M0514	Lungenmanifestation der seropositiven chronischen Polyarthritis: Hand [Finger, Handwurzel, Mittelhand, Gelenke zwischen diesen Knochen]	30	0,2%	0,57%
M0518	Lungenmanifestation der seropositiven chronischen Polyarthritis: Sonstige [Hals, Kopf, Rippen, Rumpf, Schädel, Wirbelsäule]	30	0,2%	0,57%
M0519	Lungenmanifestation der seropositiven chronischen Polyarthritis: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen	30	0,2%	0,57%
M052	Vaskulitis bei seropositiver chronischer Polyarthritis	30	0,2%	0,57%
M0520	Vaskulitis bei seropositiver chronischer Polyarthritis: Mehrere Lokalisationen	30	0,2%	0,57%
M0524	Vaskulitis bei seropositiver chronischer Polyarthritis: Hand [Finger, Handwurzel,	30	0,2%	0,57%

	Mittelhand, Gelenke zwischen diesen Knochen]			
M0529	Vaskulitis bei seropositiver chronischer Polyarthritis: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen	30	0,2%	0,57%
M053	Seropositive chronische Polyarthritis mit Beteiligung sonstiger Organe und Organsysteme	30	0,2%	0,57%
M0530	Seropositive chronische Polyarthritis mit Beteiligung sonstiger Organe und Organsysteme: Mehrere Lokalisationen	66	0,4%	1,24%
M0531	Seropositive chronische Polyarthritis mit Beteiligung sonstiger Organe und Organsysteme: Schulterregion [Klavikula, Skapula, Akromioklavikular-, Schulter-, Sternoklavikulargelenk]	30	0,2%	0,57%
M0532	Seropositive chronische Polyarthritis mit Beteiligung sonstiger Organe und Organsysteme: Oberarm [Humerus, Ellenbogengelenk]	30	0,2%	0,57%
M0533	Seropositive chronische Polyarthritis mit Beteiligung sonstiger Organe und Organsysteme: Unterarm [Radius, Ulna, Handgelenk]	30	0,2%	0,57%
M0534	Seropositive chronische Polyarthritis mit Beteiligung sonstiger Organe und Organsysteme: Hand [Finger, Handwurzel, Mittelhand, Gelenke zwischen diesen Knochen]	30	0,2%	0,57%
M0535	Seropositive chronische Polyarthritis mit Beteiligung sonstiger Organe und Organsysteme: Beckenregion und Oberschenkel [Becken, Femur, Gesäß, Hüfte, Hüftgelenk, Iliosakralgelenk]	30	0,2%	0,57%
M0536	Seropositive chronische Polyarthritis mit Beteiligung sonstiger Organe und Organsysteme: Unterschenkel [Fibula, Tibia, Kniegelenk]	30	0,2%	0,57%
M0537	Seropositive chronische Polyarthritis mit Beteiligung sonstiger Organe und Organsysteme: Knöchel und Fuß [Fußwurzel, Mittelfuß, Zehen, Sprunggelenk, sonstige Gelenke des Fußes]	30	0,2%	0,57%
M0538	Seropositive chronische Polyarthritis mit Beteiligung sonstiger Organe und Organsysteme: Sonstige [Hals, Kopf, Rippen, Rumpf, Schädel, Wirbelsäule]	30	0,2%	0,57%
M0539	Seropositive chronische Polyarthritis mit Beteiligung sonstiger Organe und Organsysteme: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen	30	0,2%	0,57%
M058	Sonstige seropositive chronische Polyarthritis	96	0,6%	1,81%

M0580	Sonstige seropositive chronische Polyarthritis: Mehrere Lokalisationen	952	5,8%	17,94%
M0581	Sonstige seropositive chronische Polyarthritis: Schulterregion [Klavikula, Skapula, Akromioklavikular-, Schulter-, Sternoklavikulargelenk]	30	0,2%	0,57%
M0582	Sonstige seropositive chronische Polyarthritis: Oberarm [Humerus, Ellenbogengelenk]	30	0,2%	0,57%
M0583	Sonstige seropositive chronische Polyarthritis: Unterarm [Radius, Ulna, Handgelenk]	30	0,2%	0,57%
M0584	Sonstige seropositive chronische Polyarthritis: Hand [Finger, Handwurzel, Mittelhand, Gelenke zwischen diesen Knochen]	41	0,3%	0,77%
M0585	Sonstige seropositive chronische Polyarthritis: Beckenregion und Oberschenkel [Becken, Femur, Gesäß, Hüfte, Hüftgelenk, Iliosakralgelenk]	30	0,2%	0,57%
M0586	Sonstige seropositive chronische Polyarthritis: Unterschenkel [Fibula, Tibia, Kniegelenk]	30	0,2%	0,57%
M0587	Sonstige seropositive chronische Polyarthritis: Knöchel und Fuß [Fußwurzel, Mittelfuß, Zehen, Sprunggelenk, sonstige Gelenke des Fußes]	30	0,2%	0,57%
M0588	Sonstige seropositive chronische Polyarthritis: Sonstige [Hals, Kopf, Rippen, Rumpf, Schädel, Wirbelsäule]	30	0,2%	0,57%
M0589	Sonstige seropositive chronische Polyarthritis: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen	109	0,7%	2,05%
M059	Seropositive chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet	120	0,7%	2,26%
M0590	Seropositive chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Mehrere Lokalisationen	614	3,8%	11,57%
M0591	Seropositive chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Schulterregion [Klavikula, Skapula, Akromioklavikular-, Schulter-, Sternoklavikulargelenk]	30	0,2%	0,57%
M0592	Seropositive chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Oberarm [Humerus, Ellenbogengelenk]	30	0,2%	0,57%
M0593	Seropositive chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Unterarm [Radius, Ulna, Handgelenk]	30	0,2%	0,57%
M0594	Seropositive chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Hand [Finger, Handwurzel, Mittelhand, Gelenke zwischen diesen Knochen]	33	0,2%	0,62%
M0595	Seropositive chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Beckenregion und Oberschenkel [Becken, Femur, Gesäß, Hüfte, Hüftgelenk, Iliosakralgelenk]	30	0,2%	0,57%

M0596	Seropositive chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Unterschenkel [Fibula, Tibia, Kniegelenk]	30	0,2%	0,57%
M0597	Seropositive chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Knöchel und Fuß [Fußwurzel, Mittelfuß, Zehen, Sprunggelenk, sonstige Gelenke des Fußes]	30	0,2%	0,57%
M0598	Seropositive chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Sonstige [Hals, Kopf, Rippen, Rumpf, Schädel, Wirbelsäule]	30	0,2%	0,57%
M0599	Seropositive chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen	264	1,6%	4,97%
M060	Seronegative chronische Polyarthritis	88	0,5%	1,66%
M0600	Seronegative chronische Polyarthritis: Mehrere Lokalisationen	636	3,9%	11,98%
M0601	Seronegative chronische Polyarthritis: Schulterregion [Klavikula, Skapula, Akromioklavikular-, Schulter-, Sternoklavikulargelenk]	30	0,2%	0,57%
M0602	Seronegative chronische Polyarthritis: Oberarm [Humerus, Ellenbogengelenk]	30	0,2%	0,57%
M0603	Seronegative chronische Polyarthritis: Unterarm [Radius, Ulna, Handgelenk]	30	0,2%	0,57%
M0604	Seronegative chronische Polyarthritis: Hand [Finger, Handwurzel, Mittelhand, Gelenke zwischen diesen Knochen]	31	0,2%	0,58%
M0605	Seronegative chronische Polyarthritis: Beckenregion und Oberschenkel [Becken, Femur, Gesäß, Hüfte, Hüftgelenk, Iliosakralgelenk]	30	0,2%	0,57%
M0606	Seronegative chronische Polyarthritis: Unterschenkel [Fibula, Tibia, Kniegelenk]	30	0,2%	0,57%
M0607	Seronegative chronische Polyarthritis: Knöchel und Fuß [Fußwurzel, Mittelfuß, Zehen, Sprunggelenk, sonstige Gelenke des Fußes]	30	0,2%	0,57%
M0608	Seronegative chronische Polyarthritis: Sonstige [Hals, Kopf, Rippen, Rumpf, Schädel, Wirbelsäule]	30	0,2%	0,57%
M0609	Seronegative chronische Polyarthritis: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen	183	1,1%	3,45%
M061	Adulte Form der Still-Krankheit	30	0,2%	0,57%
M0610	Adulte Form der Still-Krankheit: Mehrere Lokalisationen	30	0,2%	0,57%
M0619	Adulte Form der Still-Krankheit: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen	30	0,2%	0,57%
M062	Bursitis bei chronischer Polyarthritis	30	0,2%	0,57%
M0620	Bursitis bei chronischer Polyarthritis: Mehrere Lokalisationen	30	0,2%	0,57%
M0621	Bursitis bei chronischer Polyarthritis: Schulterregion [Klavikula, Skapula,	30	0,2%	0,57%

	Akromioklavikular-, Schulter-, Sternoklavikulargelenk]			
M0622	Bursitis bei chronischer Polyarthritis: Oberarm [Humerus, Ellenbogengelenk]	30	0,2%	0,57%
M0624	Bursitis bei chronischer Polyarthritis: Hand [Finger, Handwurzel, Mittelhand, Gelenke zwischen diesen Knochen]	30	0,2%	0,57%
M0625	Bursitis bei chronischer Polyarthritis: Beckenregion und Oberschenkel [Becken, Femur, Gesäß, Hüfte, Hüftgelenk, Iliosakralgelenk]	30	0,2%	0,57%
M0626	Bursitis bei chronischer Polyarthritis: Unterschenkel [Fibula, Tibia, Kniegelenk]	30	0,2%	0,57%
M0627	Bursitis bei chronischer Polyarthritis: Knöchel und Fuß [Fußwurzel, Mittelfuß, Zehen, Sprunggelenk, sonstige Gelenke des Fußes]	30	0,2%	0,57%
M0629	Bursitis bei chronischer Polyarthritis: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen	30	0,2%	0,57%
M063	Rheumaknoten	30	0,2%	0,57%
M0630	Rheumaknoten: Mehrere Lokalisationen	58	0,4%	1,09%
M0632	Rheumaknoten: Oberarm [Humerus, Ellenbogengelenk]	30	0,2%	0,57%
M0633	Rheumaknoten: Unterarm [Radius, Ulna, Handgelenk]	30	0,2%	0,57%
M0634	Rheumaknoten: Hand [Finger, Handwurzel, Mittelhand, Gelenke zwischen diesen Knochen]	30	0,2%	0,57%
M0635	Rheumaknoten: Beckenregion und Oberschenkel [Becken, Femur, Gesäß, Hüfte, Hüftgelenk, Iliosakralgelenk]	30	0,2%	0,57%
M0636	Rheumaknoten: Unterschenkel [Fibula, Tibia, Kniegelenk]	30	0,2%	0,57%
M0637	Rheumaknoten: Knöchel und Fuß [Fußwurzel, Mittelfuß, Zehen, Sprunggelenk, sonstige Gelenke des Fußes]	30	0,2%	0,57%
M0638	Rheumaknoten: Sonstige [Hals, Kopf, Rippen, Rumpf, Schädel, Wirbelsäule]	30	0,2%	0,57%
M0639	Rheumaknoten: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen	30	0,2%	0,57%
M064	Entzündliche Polyarthropathie	30	0,2%	0,57%
M0640	Entzündliche Polyarthropathie: Mehrere Lokalisationen	30	0,2%	0,57%
M0641	Entzündliche Polyarthropathie: Schulterregion [Klavikula, Skapula, Akromioklavikular-, Schulter-, Sternoklavikulargelenk]	30	0,2%	0,57%
M0643	Entzündliche Polyarthropathie: Unterarm [Radius, Ulna, Handgelenk]	30	0,2%	0,57%
M0644	Entzündliche Polyarthropathie: Hand [Finger, Handwurzel, Mittelhand, Gelenke zwischen diesen Knochen]	30	0,2%	0,57%

M0645	Entzündliche Polyarthropathie: Beckenregion und Oberschenkel [Becken, Femur, Gesäß, Hüfte, Hüftgelenk, Iliosakralgelenk]	30	0,2%	0,57%
M0646	Entzündliche Polyarthropathie: Unterschenkel [Fibula, Tibia, Kniegelenk]	30	0,2%	0,57%
M0647	Entzündliche Polyarthropathie: Knöchel und Fuß [Fußwurzel, Mittelfuß, Zehen, Sprunggelenk, sonstige Gelenke des Fußes]	30	0,2%	0,57%
M0648	Entzündliche Polyarthropathie: Sonstige [Hals, Kopf, Rippen, Rumpf, Schädel, Wirbelsäule]	30	0,2%	0,57%
M0649	Entzündliche Polyarthropathie: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen	30	0,2%	0,57%
M068	Sonstige näher bezeichnete chronische Polyarthritis	30	0,2%	0,57%
M0680	Sonstige näher bezeichnete chronische Polyarthritis: Mehrere Lokalisationen	193	1,2%	3,64%
M0681	Sonstige näher bezeichnete chronische Polyarthritis: Schulterregion [Klavikula, Skapula, Akromioklavikular-, Schulter-, Sternoklavikulargelenk]	30	0,2%	0,57%
M0682	Sonstige näher bezeichnete chronische Polyarthritis: Oberarm [Humerus, Ellenbogengelenk]	30	0,2%	0,57%
M0683	Sonstige näher bezeichnete chronische Polyarthritis: Unterarm [Radius, Ulna, Handgelenk]	30	0,2%	0,57%
M0684	Sonstige näher bezeichnete chronische Polyarthritis: Hand [Finger, Handwurzel, Mittelhand, Gelenke zwischen diesen Knochen]	30	0,2%	0,57%
M0685	Sonstige näher bezeichnete chronische Polyarthritis: Beckenregion und Oberschenkel [Becken, Femur, Gesäß, Hüfte, Hüftgelenk, Iliosakralgelenk]	30	0,2%	0,57%
M0686	Sonstige näher bezeichnete chronische Polyarthritis: Unterschenkel [Fibula, Tibia, Kniegelenk]	30	0,2%	0,57%
M0687	Sonstige näher bezeichnete chronische Polyarthritis: Knöchel und Fuß [Fußwurzel, Mittelfuß, Zehen, Sprunggelenk, sonstige Gelenke des Fußes]	30	0,2%	0,57%
M0688	Sonstige näher bezeichnete chronische Polyarthritis: Sonstige [Hals, Kopf, Rippen, Rumpf, Schädel, Wirbelsäule]	30	0,2%	0,57%
M0689	Sonstige näher bezeichnete chronische Polyarthritis: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen	34	0,2%	0,64%
M069	Chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet	533	3,3%	10,04%
M0690	Chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Mehrere Lokalisationen	1453	8,9%	27,37%

M0691	Chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Schulterregion [Klavikula, Skapula, Akromioklavikular-, Schulter-, Sternoklavikulargelenk]	30	0,2%	0,57%
M0692	Chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Oberarm [Humerus, Ellenbogengelenk]	30	0,2%	0,57%
M0693	Chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Unterarm [Radius, Ulna, Handgelenk]	30	0,2%	0,57%
M0694	Chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Hand [Finger, Handwurzel, Mittelhand, Gelenke zwischen diesen Knochen]	40	0,2%	0,75%
M0695	Chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Beckenregion und Oberschenkel [Becken, Femur, Gesäß, Hüfte, Hüftgelenk, Iliosakralgelenk]	30	0,2%	0,57%
M0696	Chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Unterschenkel [Fibula, Tibia, Kniegelenk]	30	0,2%	0,57%
M0697	Chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Knöchel und Fuß [Fußwurzel, Mittelfuß, Zehen, Sprunggelenk, sonstige Gelenke des Fußes]	30	0,2%	0,57%
M0698	Chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Sonstige [Hals, Kopf, Rippen, Rumpf, Schädel, Wirbelsäule]	30	0,2%	0,57%
M0699	Chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen	2589	15,9%	48,78%
M070	Distale interphalangeale Arthritis psoriatica	30	0,2%	0,57%
M0700	Distale interphalangeale Arthritis psoriatica: Mehrere Lokalisationen	83	0,5%	1,56%
M0704	Distale interphalangeale Arthritis psoriatica: Hand [Finger, Handwurzel, Mittelhand, Gelenke zwischen diesen Knochen]	39	0,2%	0,73%
M0707	Distale interphalangeale Arthritis psoriatica: Knöchel und Fuß [Fußwurzel, Mittelfuß, Zehen, Sprunggelenk, sonstige Gelenke des Fußes]	30	0,2%	0,57%
M0709	Distale interphalangeale Arthritis psoriatica: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen	46	0,3%	0,87%
M071	Arthritis mutilans	30	0,2%	0,57%
M0710	Arthritis mutilans: Mehrere Lokalisationen	31	0,2%	0,58%
M0711	Arthritis mutilans: Schulterregion [Klavikula, Skapula, Akromioklavikular-, Schulter-, Sternoklavikulargelenk]	30	0,2%	0,57%
M0713	Arthritis mutilans: Unterarm [Radius, Ulna, Handgelenk]	30	0,2%	0,57%

M0714	Arthritis mutilans: Hand [Finger, Handwurzel, Mittelhand, Gelenke zwischen diesen Knochen]	30	0,2%	0,57%
M0715	Arthritis mutilans: Beckenregion und Oberschenkel [Becken, Femur, Gesäß, Hüfte, Hüftgelenk, Iliosakralgelenk]	30	0,2%	0,57%
M0716	Arthritis mutilans: Unterschenkel [Fibula, Tibia, Kniegelenk]	30	0,2%	0,57%
M0717	Arthritis mutilans: Knöchel und Fuß [Fußwurzel, Mittelfuß, Zehen, Sprunggelenk, sonstige Gelenke des Fußes]	30	0,2%	0,57%
M0718	Arthritis mutilans: Sonstige [Hals, Kopf, Rippen, Rumpf, Schädel, Wirbelsäule]	30	0,2%	0,57%
M0719	Arthritis mutilans: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen	30	0,2%	0,57%
M072	Spondylitis psoriatica	155	0,9%	2,92%
M073	Sonstige psoriatische Arthritiden	77	0,5%	1,45%
M0730	Sonstige psoriatische Arthritiden: Mehrere Lokalisationen	510	3,1%	9,61%
M0731	Sonstige psoriatische Arthritiden: Schulterregion [Klavikula, Skapula, Akromioklavikular-, Schulter-, Sternoklavikulargelenk]	30	0,2%	0,57%
M0732	Sonstige psoriatische Arthritiden: Oberarm [Humerus, Ellenbogengelenk]	30	0,2%	0,57%
M0733	Sonstige psoriatische Arthritiden: Unterarm [Radius, Ulna, Handgelenk]	30	0,2%	0,57%
M0734	Sonstige psoriatische Arthritiden: Hand [Finger, Handwurzel, Mittelhand, Gelenke zwischen diesen Knochen]	31	0,2%	0,58%
M0735	Sonstige psoriatische Arthritiden: Beckenregion und Oberschenkel [Becken, Femur, Gesäß, Hüfte, Hüftgelenk, Iliosakralgelenk]	30	0,2%	0,57%
M0736	Sonstige psoriatische Arthritiden: Unterschenkel [Fibula, Tibia, Kniegelenk]	30	0,2%	0,57%
M0737	Sonstige psoriatische Arthritiden: Knöchel und Fuß [Fußwurzel, Mittelfuß, Zehen, Sprunggelenk, sonstige Gelenke des Fußes]	30	0,2%	0,57%
M0738	Sonstige psoriatische Arthritiden: Sonstige [Hals, Kopf, Rippen, Rumpf, Schädel, Wirbelsäule]	30	0,2%	0,57%
M0739	Sonstige psoriatische Arthritiden: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen	813	5,0%	15,32%
M450	Spondylitis ankylosans	327	2,0%	6,16%
M4500	Spondylitis ankylosans: Mehrere Lokalisationen der Wirbelsäule	896	5,5%	16,88%
M4501	Spondylitis ankylosans: Okzipito-Atlanto-Axialbereich	30	0,2%	0,57%
M4502	Spondylitis ankylosans: Zervikalbereich	30	0,2%	0,57%

M4503	Spondylitis ankylosans: Zervikothorakalbereich	30	0,2%	0,57%
M4504	Spondylitis ankylosans: Thorakalbereich	30	0,2%	0,57%
M4505	Spondylitis ankylosans: Thorakolumbalbereich	32	0,2%	0,60%
M4506	Spondylitis ankylosans: Lumbalbereich	57	0,3%	1,07%
M4507	Spondylitis ankylosans: Lumbosakralbereich	90	0,6%	1,70%
M4508	Spondylitis ankylosans: Sakral- und Sakrokokzygealbereich	41	0,3%	0,77%
M4509	Spondylitis ankylosans: Nicht näher bezeichnete Lokalisation	1479	9,1%	27,86%
			16320	
			ILU total	5308

3.5.9.2.4 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen

Als Mindestalter wurden 18 Jahre angenommen. Gemäß Tabellen 3.5.9.2.2.1 und 3.5.9.2.4.1 waren, soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung zulässt, 0,04% bis 1% der Patienten jünger als 18 Jahre entsprechend 2 bis 60 Patienten.

Tabelle 3.5.9.2.4.1: Verordnung von Golimumab im Alter von <18 Jahren (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	ILU+OLU
< 1 min	0,00000%	0,00000%	0,00000%	0,000%
1 < 14 min	0,00000%	0,00000%	0,00000%	0,000%
14 < 18 min	0,01824%	0,01802%	0,01802%	0,036%
< 1 max	0,00000%	0,00000%	0,00000%	0,000%
1 < 14 max	0,00000%	0,00000%	0,00000%	0,000%
14 < 18 max	0,52761%	0,52429%	0,52429%	1,049%
AGEGROUP	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	ILU+OLU
0 < 18 min	0,01824%	0,01802%	0,01802%	0,036%
0 < 18 max	0,52761%	0,52429%	0,52429%	1,049%

3.5.9.2.5 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen nach Geschlecht

Als Mindestalter wurden 18 Jahre angenommen. Gemäß Tab. 3.5.9.2.2.1 und Tab. 3.5.9.2.5.1 wurde das Alter von 18 Jahren nur beim männlichen Geschlecht unterschritten, soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung erlaubte.

Tabelle 3.5.9.2.5.1: Verordnung von Golimumab bei Kindern und Jugendlichen als Anteil aller Verordnungen gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU), differenziert nach Geschlecht (max/min gemäß Datenschutzregelung; 1=w, 2=m).

AGEGROUP	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**
< 1 min	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%
1 < 14 min	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%
14 < 18 min	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,046%	0,046%	0,046%
< 1 max	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%

1 < 14 max	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%
14 < 18 max	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	1,256%	1,251%	1,251%
AGEGROUP	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**
0 < 18 min	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,046%	0,046%	0,046%
0 < 18 max	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	1,256%	1,251%	1,251%

3.5.9.2.6 Analyse der Diagnosen in der Off-Label-Gruppe

In der OLU-Gruppe waren infolge der Datenschutzregelung nur 4 Diagnosen mit 413 Nennungen zu sichten, die nur 22% des Off-Label-Use hätten sinnvoll erklären können. Die unquantifizierten Kodes (Tab. 3.5.9.2.6.1) erlaubten – aber eben nicht quantifizierbare – Aufklärung, indem einige – auch seltene - Autoimmunkrankheiten identifiziert wurden, die entsprechend in der Literatur diskutiert werden.

Tabelle 3.5.9.2.6.1: Verordnung von Golimumab außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): unquantifizierte Diagnosen

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011
D860	Sarkoidose der Lunge
D868	Sarkoidose an sonstigen und kombinierten Lokalisationen
D869	Sarkoidose, nicht näher bezeichnet
K500	Crohn-Krankheit des Dünndarmes
K5082	Crohn-Krankheit der Speiseröhre und des Magen-Darm-Traktes, mehrere Teilbereiche betreffend
K5088	Sonstige Crohn-Krankheit
L405	Psoriasis-Arthropathie
L408	Sonstige Psoriasis
L409	Psoriasis, nicht näher bezeichnet
M0740	Arthritis bei Crohn-Krankheit [Enteritis regionalis]: Mehrere Lokalisationen
M0750	Arthritis bei Colitis ulcerosa: Mehrere Lokalisationen
M0800	Juvenile chronische Polyarthritis, adulter Typ: Mehrere Lokalisationen
M0810	Juvenile Spondylitis ankylosans: Mehrere Lokalisationen
M0840	Juvenile chronische Arthritis, oligoartikuläre Form: Mehrere Lokalisationen
M0899	Juvenile Arthritis, nicht näher bezeichnet: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen
M7909	Rheumatismus, nicht näher bezeichnet: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen

Der Vergleich der Häufigkeiten (Anteil an der Gruppe) der Nennungen aller ICD-Kodes der OLU-Gruppe mit den Häufigkeiten derselben Kodes der ILU-Gruppe konnte infolge der Datenschutzregelung nicht gelingen.

3.5.9.3 Bewertung:

Der Off-Label-Use von Golimumab belief auf etwa 5%. Infolge der Datenschutzregelung konnte eine vollständige Aufklärung nicht gelingen. Auf Basis der identifizierten unquantifizierten Diagnosen galt der Off-Label-Use einer Reihe von Autoimmunkrankheiten.

Das weibliche Geschlecht hatte einen Anteil von etwa 60% (Datenschutzregelung), was aufzuklären angesichts der Vielfalt der Indikationen mit unvertretbarem Aufwand verbunden wäre.

Das Mindestalter von 18 Jahren wurde bei 0,04% bis 1% entsprechend 2 bis 60 Patienten unterschritten, soweit die Datenschutzregelung eine Aussage erlaubte.

3.5.9.3.1 OLU-Relevanz aus Perspektive seltener Krankheiten

Als seltene Krankheiten konnten eine Reihe Autoimmunkrankheiten identifiziert werden, die den Off-Label-Use motiviert haben könnten.

3.5.9.3.2 OLU-Relevanz aus quantitativer Perspektive

Der Off-Label-Use von Golimumab belief sich auf etwa 5%.

3.5.10 Infliximab (L04AB02)

3.5.10.1 Anwendungsgebiete (1999/2009/2016):

Rheumatoide Arthritis

Infliximab ist in Kombination mit Methotrexat indiziert zur:

Reduktion der Symptomatik und Verbesserung der körperlichen Funktionsfähigkeit bei:

- erwachsenen Patienten mit aktiver Erkrankung, die nur unzureichend auf krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARDs), einschließlich Methotrexat, angesprochen haben.
- Methotrexat-naive, erwachsene Patienten oder erwachsene Patienten, die nicht mit anderen DMARDs vorbehandelt wurden, mit schwergradiger, aktiver und fortschreitender Erkrankung.

Bei diesen Patienten wurde anhand von radiologischen Untersuchungen eine Reduktion der Progressionsrate der Gelenkschäden nachgewiesen

Morbus Crohn bei Erwachsenen

Infliximab ist indiziert zur:

- Behandlung eines mäßig- bis schwergradig aktiven Morbus Crohn bei erwachsenen Patienten, die trotz eines vollständigen und adäquaten Therapiezyklus mit einem Kortikosteroid und/oder einem Immunsuppressivum nicht angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit oder Kontraindikationen für solche Therapien haben.
- Behandlung von aktivem Morbus Crohn mit Fistelbildung bei erwachsenen Patienten, die trotz eines vollständigen und adäquaten Therapiezyklus mit einer konventionellen Behandlung (einschließlich Antibiotika, Drainage und immunsuppressiver Therapie) nicht angesprochen haben.

Morbus Crohn bei Kindern und Jugendlichen

Infliximab ist indiziert zur Behandlung eines schwergradigen, aktiven Morbus Crohn bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 17 Jahren, die nicht auf eine konventionelle Therapie einschließlich einem Kortikosteroid, einem Immunmodulator und einer primären Ernährungstherapie angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit oder Kontraindikationen für solche Therapien haben. Infliximab wurde nur in Kombination mit einer konventionellen immunsuppressiven Therapie untersucht.

Colitis ulcerosa

Infliximab ist indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven Colitis ulcerosa bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie, einschließlich Kortikosteroide und 6-Mercaptopurin (6-MP) oder Azathioprin (AZA), unzureichend angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation für solche Therapien haben.

Colitis ulcerosa bei Kindern und Jugendlichen

Infliximab ist indiziert zur Behandlung der schweren aktiven Colitis ulcerosa bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 17 Jahren, die auf eine konventionelle Therapie, einschließlich Kortikosteroide und 6-MP oder AZA, unzureichend angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation für solche Therapien haben.

Ankylosierende Spondylitis

Infliximab ist indiziert zur Behandlung der schwerwiegenden, aktiven ankylosierenden Spondylitis bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben.

Psoriasis-Arthritis

Infliximab ist indiziert zur Behandlung der aktiven und fortschreitenden Psoriasis-Arthritis bei erwachsenen Patienten, wenn deren Ansprechen auf eine vorhergehende krankheitsmodifizierende, antirheumatische Arzneimitteltherapie (DMARD-Therapie) unzureichend gewesen ist.

Infliximab sollte verabreicht werden

- in Kombination mit Methotrexat
- oder als Monotherapie bei Patienten, die eine Unverträglichkeit gegenüber Methotrexat zeigen oder bei denen Methotrexat kontraindiziert ist.

Infliximab verbessert die körperliche Funktionsfähigkeit bei Patienten mit Psoriasis-Arthritis und reduziert die Progressionsrate peripherer Gelenkschäden, wie radiologisch bei Patienten mit polyartikulärem symmetrischen Subtyp der Krankheit belegt wurde.

Psoriasis

Infliximab ist indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren Psoriasis vom Plaque-Typ bei erwachsenen Patienten, die auf eine andere systemische Therapie, einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA, nicht angesprochen haben, bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist oder nicht vertragen wird.

Die optimale Behandlungsdauer ist nicht festgeschrieben.

Als Mindestalter wurden 6 Jahre angenommen.

Operationalisierung der Anwendungsgebiete:

- M05.- Seropositive chronische Polyarthritis
- M06.- Sonstige chronische Polyarthritis
- M07.- Arthritis psoriatica und Arthritiden bei gastrointestinalen Grundkrankheiten
- M45.- Spondylitis ankylosans
- K50.- Crohn-Krankheit [Enteritis regionalis] [Morbus Crohn]
- K51.- Colitis ulcerosa
- L40.- Psoriasis

Kritik der Operationalisierung

Die Operationalisierung wurde nur als befriedigend bewertet, weil die Nebenbedingungen nicht gewürdigt werden konnten.

3.5.10.2. Ergebnisse:

3.5.10.2.1 Übersicht: Verordnungen nach Altersgruppen

Mit Infliximab wurden n=16.699 (OLU+ILU) bzw. n=16.604 (ILU+IOLU) Patienten behandelt (Tab. 3.5.10.2.1.1). Bei 99,93% der Patienten standen der Auswertung ambulant und ggf. anläßlich eines stationären Aufenthaltes im Beobachtungszeitraum kodierte Diagnosen, bei dem Rest ausschließlich anläßlich eines stationären Aufenthaltes kodierte Diagnosen zur Verfügung. Patienten mit IOLU machten 69% der OLU-Patienten aus. In erster Betrachtung gemäß Operationalisierung betrug ILU 98%, OLU 2% und IOLU 1%.

Tabelle 3.5.10.2.1.1: Verordnung von Infliximab im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU)

	CNT_D_PSID **_IOLU**	CNT_D_PSID **_ILU**	CNT_D_PSID **_OLU**	Anteil IOLU an OLU	Anteil ambulant
	214	16390	309	69,26%	
total	16604		16699		
total	1,3%	98,1%	1,9%		
ambulant	242	16341	347	69,74%	
	16583		16688		
	1,5%	97,9%	2,1%		99,93%

Die Altersverteilungen der drei Gruppen (ILU, OLU, IOLU) waren vergleichbar mit Gipfeln in der 5. Dekade (Tab. 3.5.10.2.1.2, Abb. 3.5.10.2.2.1), soweit die Datenschutzregelung eine Einschätzung erlaubte.

Tabelle 3.5.10.2.1.2: Verordnung von Infliximab im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	CNT_D_PSID **_IOLU**	CNT_D_PSID **_ILU**	CNT_D_PSID **_OLU**
< 1			
1 < 14	30	142	30
14 < 18	30	310	30
18 < 30	36	3212	55
30 < 40	30	3145	49
40 < 50	55	4068	78
50 < 60	32	3102	38
60 < 70	30	1531	39
70 < 80	30	790	30
80 < 90	30	90	30
90 < 100			
>= 100			
subtotal min	129	16390	263
subtotal max	303	16390	379
total min	16519		16653

total max	16693		16769
total min	0,8%	98,4%	1,6%
total max	1,8%	97,7%	2,3%

3.5.10.2.2 Übersicht: Verordnungen nach Geschlecht und Altersgruppen

Bei einem Anteil von etwa 51% (Datenschutzregelung) des weiblichen Geschlechtes („1“) war die Quote des OLU bezüglich des Anwendungsgebietes bei beiden Geschlechtern vergleichbar (Tab. 3.5.10.2.2.1, Abb. 3.5.10.2.2.1), soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung erlaubte.

Tabelle 3.5.10.2.2.1: Verordnung von Infliximab im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht (1=w, 2=m)

AGEGROUP	SEX	CNT_D_PSID_**IOLU**	CNT_D_PSID_**ILU**	CNT_D_PSID_**OLU**	SEX	CNT_D_PSID_**IOLU**	CNT_D_PSID_**ILU**	CNT_D_PSID_**OLU**
< 1	1				2	0	0	0
1 < 14	1	30	74	30	2	30	68	30
14 < 18	1	30	141	30	2	30	169	30
18 < 30	1	30	1628	36	2	30	1584	30
30 < 40	1	30	1513	30	2	30	1632	30
40 < 50	1	30	1848	42	2	30	2220	36
50 < 60	1	30	1583	30	2	30	1519	30
60 < 70	1	30	892	30	2	30	639	30
70 < 80	1	30	533	30	2	30	257	30
80 < 90	1	30	72	30	2	0	30	0
90 < 100	1				2	0	0	0
>= 100	1				2	0	0	0
subtotal min		9	8284	85		8	8089	43
subtotal max		270	8284	288		240	8118	246
total min		8293		8369		8097		8132
total max		8554		8572		8358		8364
total min		0,1%	99,0%	1,0%		0,1%	99,5%	0,5%
total max		3,2%	96,6%	3,4%		2,9%	97,1%	2,9%
total min								16501
total max								16936
total min				50,7%				49,3%
total max				50,6%				49,4%

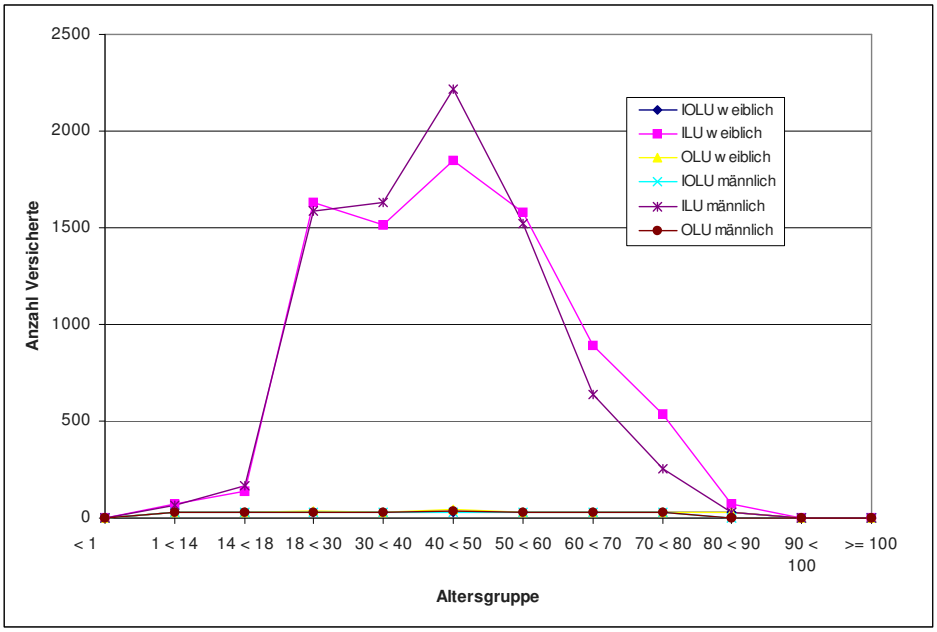


Abbildung 3.5.10.2.2.1: Verordnung von Infliximab im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht

3.5.10.2.3 Analyse der Diagnosen in der In-Label-Gruppe

In der ILU-Gruppe fanden sich 53.386 Nennungen von 201 Kodes gemäß Operationalisierung, also die Größe der ILU-Gruppe 3,3fach übersteigend (Tab. 3.5.10.2.3.1). Ursachen können nur Mehrfachkodierungen sein, also Komorbiditäten und oder infolge zwischen Ärzten und über die Quartale variierender Kodiergewohnheiten wechselnde Kodes, auch unterschiedliche Kodes zum selben Sachverhalt. Dennoch ist sicher, daß jedem Versicherten der ILU-Gruppe mindestens einmal einer dieser In-Label-Kodes zugeordnet wurde. Führend war der unspezifische Kode K4509 (Crohn-Krankheit, nicht näher bezeichnet).

Tabelle 3.5.10.2.3.1: Verordnung von Infliximab im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU): Versicherte mit Nennung der Indikationen

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen	Anteil an ILU total
K500	Crohn-Krankheit des Dünndarmes	3323	6,2%	20,27%
K501	Crohn-Krankheit des Dickdarmes	3415	6,4%	20,84%
K508	Sonstige Crohn-Krankheit	258	0,5%	1,57%
K5080	Crohn-Krankheit des Magens	195	0,4%	1,19%
K5081	Crohn-Krankheit der Speiseröhre	30	0,1%	0,18%
K5082	Crohn-Krankheit der Speiseröhre und des Magen-Darm-Traktes, mehrere Teilbereiche betreffend	1231	2,3%	7,51%
K5088	Sonstige Crohn-Krankheit	1090	2,0%	6,65%
K509	Crohn-Krankheit, nicht näher bezeichnet	6586	12,3%	40,18%
K510	Ulzeröse (chronische) Pankolitis	1539	2,9%	9,39%
K512	Ulzeröse (chronische) Proktitis	290	0,5%	1,77%
K513	Ulzeröse (chronische) Rektosigmoiditis	414	0,8%	2,53%

K514	Inflammatorische Polypen des Kolons	82	0,2%	0,50%
K515	Linksseitige Kolitis	341	0,6%	2,08%
K518	Sonstige Colitis ulcerosa	1744	3,3%	10,64%
K519	Colitis ulcerosa, nicht näher bezeichnet	4179	7,8%	25,50%
L400	Psoriasis vulgaris	2091	3,9%	12,76%
L401	Generalisierte Psoriasis pustulosa	165	0,3%	1,01%
L402	Akrodermatitis continua suppurativa [Hallopeau]	30	0,1%	0,18%
L403	Psoriasis pustulosa palmoplantaris	234	0,4%	1,43%
L404	Psoriasis guttata	40	0,1%	0,24%
L405	Psoriasis-Arthropathie	1906	3,6%	11,63%
L408	Sonstige Psoriasis	466	0,9%	2,84%
L409	Psoriasis, nicht näher bezeichnet	1880	3,5%	11,47%
M050	Felty-Syndrom	30	0,1%	0,18%
M0500	Felty-Syndrom: Mehrere Lokalisationen	30	0,1%	0,18%
M0501	Felty-Syndrom: Schulterregion [Klavikula, Skapula, Akromioklavikular-, Schulter-, Sternoklavikulargelenk]	30	0,1%	0,18%
M0502	Felty-Syndrom: Oberarm [Humerus, Ellenbogengelenk]	30	0,1%	0,18%
M0508	Felty-Syndrom: Sonstige [Hals, Kopf, Rippen, Rumpf, Schädel, Wirbelsäule]	30	0,1%	0,18%
M0509	Felty-Syndrom: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen	30	0,1%	0,18%
M051	Lungenmanifestation der seropositiven chronischen Polyarthritis	30	0,1%	0,18%
M0510	Lungenmanifestation der seropositiven chronischen Polyarthritis: Mehrere Lokalisationen	30	0,1%	0,18%
M0514	Lungenmanifestation der seropositiven chronischen Polyarthritis: Hand [Finger, Handwurzel, Mittelhand, Gelenke zwischen diesen Knochen]	30	0,1%	0,18%
M0519	Lungenmanifestation der seropositiven chronischen Polyarthritis: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen	30	0,1%	0,18%
M052	Vaskulitis bei seropositiver chronischer Polyarthritis	30	0,1%	0,18%
M0520	Vaskulitis bei seropositiver chronischer Polyarthritis: Mehrere Lokalisationen	31	0,1%	0,19%
M0524	Vaskulitis bei seropositiver chronischer Polyarthritis: Hand [Finger, Handwurzel, Mittelhand, Gelenke zwischen diesen Knochen]	30	0,1%	0,18%
M0525	Vaskulitis bei seropositiver chronischer Polyarthritis: Beckenregion und Oberschenkel [Becken, Femur, Gesäß, Hüfte, Hüftgelenk, Iliosakralgelenk]	30	0,1%	0,18%
M0529	Vaskulitis bei seropositiver chronischer Polyarthritis: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen	30	0,1%	0,18%

M053	Seropositive chronische Polyarthritis mit Beteiligung sonstiger Organe und Organsysteme	30	0,1%	0,18%
M0530	Seropositive chronische Polyarthritis mit Beteiligung sonstiger Organe und Organsysteme: Mehrere Lokalisationen	77	0,1%	0,47%
M0531	Seropositive chronische Polyarthritis mit Beteiligung sonstiger Organe und Organsysteme: Schulterregion [Klavikula, Skapula, Akromioklavikular-, Schulter-, Sternoklavikulargelenk]	30	0,1%	0,18%
M0532	Seropositive chronische Polyarthritis mit Beteiligung sonstiger Organe und Organsysteme: Oberarm [Humerus, Ellenbogengelenk]	30	0,1%	0,18%
M0533	Seropositive chronische Polyarthritis mit Beteiligung sonstiger Organe und Organsysteme: Unterarm [Radius, Ulna, Handgelenk]	30	0,1%	0,18%
M0534	Seropositive chronische Polyarthritis mit Beteiligung sonstiger Organe und Organsysteme: Hand [Finger, Handwurzel, Mittelhand, Gelenke zwischen diesen Knochen]	30	0,1%	0,18%
M0535	Seropositive chronische Polyarthritis mit Beteiligung sonstiger Organe und Organsysteme: Beckenregion und Oberschenkel [Becken, Femur, Gesäß, Hüfte, Hüftgelenk, Iliosakralgelenk]	30	0,1%	0,18%
M0536	Seropositive chronische Polyarthritis mit Beteiligung sonstiger Organe und Organsysteme: Unterschenkel [Fibula, Tibia, Kniegelenk]	30	0,1%	0,18%
M0537	Seropositive chronische Polyarthritis mit Beteiligung sonstiger Organe und Organsysteme: Knöchel und Fuß [Fußwurzel, Mittelfuß, Zehen, Sprunggelenk, sonstige Gelenke des Fußes]	30	0,1%	0,18%
M0538	Seropositive chronische Polyarthritis mit Beteiligung sonstiger Organe und Organsysteme: Sonstige [Hals, Kopf, Rippen, Rumpf, Schädel, Wirbelsäule]	30	0,1%	0,18%
M0539	Seropositive chronische Polyarthritis mit Beteiligung sonstiger Organe und Organsysteme: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen	30	0,1%	0,18%
M058	Sonstige seropositive chronische Polyarthritis	94	0,2%	0,57%
M0580	Sonstige seropositive chronische Polyarthritis: Mehrere Lokalisationen	874	1,6%	5,33%
M0581	Sonstige seropositive chronische Polyarthritis: Schulterregion [Klavikula, Skapula,	30	0,1%	0,18%

	Akromioklavikular-, Schulter-, Sternoklavikulargelenk]			
M0582	Sonstige seropositive chronische Polyarthritis: Oberarm [Humerus, Ellenbogengelenk]	30	0,1%	0,18%
M0583	Sonstige seropositive chronische Polyarthritis: Unterarm [Radius, Ulna, Handgelenk]	30	0,1%	0,18%
M0584	Sonstige seropositive chronische Polyarthritis: Hand [Finger, Handwurzel, Mittelhand, Gelenke zwischen diesen Knochen]	34	0,1%	0,21%
M0585	Sonstige seropositive chronische Polyarthritis: Beckenregion und Oberschenkel [Becken, Femur, Gesäß, Hüfte, Hüftgelenk, Iliosakralgelenk]	30	0,1%	0,18%
M0586	Sonstige seropositive chronische Polyarthritis: Unterschenkel [Fibula, Tibia, Kniegelenk]	30	0,1%	0,18%
M0587	Sonstige seropositive chronische Polyarthritis: Knöchel und Fuß [Fußwurzel, Mittelfuß, Zehen, Sprunggelenk, sonstige Gelenke des Fußes]	37	0,1%	0,23%
M0588	Sonstige seropositive chronische Polyarthritis: Sonstige [Hals, Kopf, Rippen, Rumpf, Schädel, Wirbelsäule]	30	0,1%	0,18%
M0589	Sonstige seropositive chronische Polyarthritis: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen	120	0,2%	0,73%
M059	Seropositive chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet	167	0,3%	1,02%
M0590	Seropositive chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Mehrere Lokalisationen	632	1,2%	3,86%
M0591	Seropositive chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Schulterregion [Klavikula, Skapula, Akromioklavikular-, Schulter-, Sternoklavikulargelenk]	30	0,1%	0,18%
M0592	Seropositive chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Oberarm [Humerus, Ellenbogengelenk]	30	0,1%	0,18%
M0593	Seropositive chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Unterarm [Radius, Ulna, Handgelenk]	30	0,1%	0,18%
M0594	Seropositive chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Hand [Finger, Handwurzel, Mittelhand, Gelenke zwischen diesen Knochen]	30	0,1%	0,18%
M0595	Seropositive chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Beckenregion und Oberschenkel [Becken, Femur, Gesäß, Hüfte, Hüftgelenk, Iliosakralgelenk]	30	0,1%	0,18%
M0596	Seropositive chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Unterschenkel [Fibula, Tibia, Kniegelenk]	30	0,1%	0,18%
M0597	Seropositive chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Knöchel und Fuß	30	0,1%	0,18%

	[Fußwurzel, Mittelfuß, Zehen, Sprunggelenk, sonstige Gelenke des Fußes]			
M0598	Seropositive chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Sonstige [Hals, Kopf, Rippen, Rumpf, Schädel, Wirbelsäule]	30	0,1%	0,18%
M0599	Seropositive chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen	311	0,6%	1,90%
M060	Seronegative chronische Polyarthritis	112	0,2%	0,68%
M0600	Seronegative chronische Polyarthritis: Mehrere Lokalisationen	685	1,3%	4,18%
M0601	Seronegative chronische Polyarthritis: Schulterregion [Klavikula, Skapula, Akromioklavikular-, Schulter-, Sternoklavikulargelenk]	30	0,1%	0,18%
M0602	Seronegative chronische Polyarthritis: Oberarm [Humerus, Ellenbogengelenk]	30	0,1%	0,18%
M0603	Seronegative chronische Polyarthritis: Unterarm [Radius, Ulna, Handgelenk]	30	0,1%	0,18%
M0604	Seronegative chronische Polyarthritis: Hand [Finger, Handwurzel, Mittelhand, Gelenke zwischen diesen Knochen]	30	0,1%	0,18%
M0605	Seronegative chronische Polyarthritis: Beckenregion und Oberschenkel [Becken, Femur, Gesäß, Hüfte, Hüftgelenk, Iliosakralgelenk]	30	0,1%	0,18%
M0606	Seronegative chronische Polyarthritis: Unterschenkel [Fibula, Tibia, Kniegelenk]	30	0,1%	0,18%
M0607	Seronegative chronische Polyarthritis: Knöchel und Fuß [Fußwurzel, Mittelfuß, Zehen, Sprunggelenk, sonstige Gelenke des Fußes]	30	0,1%	0,18%
M0608	Seronegative chronische Polyarthritis: Sonstige [Hals, Kopf, Rippen, Rumpf, Schädel, Wirbelsäule]	30	0,1%	0,18%
M0609	Seronegative chronische Polyarthritis: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen	201	0,4%	1,23%
M061	Adulte Form der Still-Krankheit	30	0,1%	0,18%
M0610	Adulte Form der Still-Krankheit: Mehrere Lokalisationen	30	0,1%	0,18%
M0614	Adulte Form der Still-Krankheit: Hand [Finger, Handwurzel, Mittelhand, Gelenke zwischen diesen Knochen]	30	0,1%	0,18%
M0618	Adulte Form der Still-Krankheit: Sonstige [Hals, Kopf, Rippen, Rumpf, Schädel, Wirbelsäule]	30	0,1%	0,18%
M0619	Adulte Form der Still-Krankheit: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen	30	0,1%	0,18%
M062	Bursitis bei chronischer Polyarthritis	30	0,1%	0,18%
M0620	Bursitis bei chronischer Polyarthritis: Mehrere Lokalisationen	30	0,1%	0,18%

M0621	Bursitis bei chronischer Polyarthritis: Schulterregion [Klavikula, Skapula, Akromioklavikular-, Schulter-, Sternoklavikulargelenk]	30	0,1%	0,18%
M0623	Bursitis bei chronischer Polyarthritis: Unterarm [Radius, Ulna, Handgelenk]	30	0,1%	0,18%
M0624	Bursitis bei chronischer Polyarthritis: Hand [Finger, Handwurzel, Mittelhand, Gelenke zwischen diesen Knochen]	30	0,1%	0,18%
M0626	Bursitis bei chronischer Polyarthritis: Unterschenkel [Fibula, Tibia, Kniegelenk]	30	0,1%	0,18%
M0627	Bursitis bei chronischer Polyarthritis: Knöchel und Fuß [Fußwurzel, Mittelfuß, Zehen, Sprunggelenk, sonstige Gelenke des Fußes]	30	0,1%	0,18%
M0629	Bursitis bei chronischer Polyarthritis: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen	30	0,1%	0,18%
M063	Rheumaknoten	30	0,1%	0,18%
M0630	Rheumaknoten: Mehrere Lokalisationen	44	0,1%	0,27%
M0631	Rheumaknoten: Schulterregion [Klavikula, Skapula, Akromioklavikular-, Schulter-, Sternoklavikulargelenk]	30	0,1%	0,18%
M0632	Rheumaknoten: Oberarm [Humerus, Ellenbogengelenk]	30	0,1%	0,18%
M0633	Rheumaknoten: Unterarm [Radius, Ulna, Handgelenk]	30	0,1%	0,18%
M0634	Rheumaknoten: Hand [Finger, Handwurzel, Mittelhand, Gelenke zwischen diesen Knochen]	30	0,1%	0,18%
M0636	Rheumaknoten: Unterschenkel [Fibula, Tibia, Kniegelenk]	30	0,1%	0,18%
M0637	Rheumaknoten: Knöchel und Fuß [Fußwurzel, Mittelfuß, Zehen, Sprunggelenk, sonstige Gelenke des Fußes]	30	0,1%	0,18%
M0639	Rheumaknoten: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen	30	0,1%	0,18%
M064	Entzündliche Polyarthropathie	30	0,1%	0,18%
M0640	Entzündliche Polyarthropathie: Mehrere Lokalisationen	66	0,1%	0,40%
M0641	Entzündliche Polyarthropathie: Schulterregion [Klavikula, Skapula, Akromioklavikular-, Schulter-, Sternoklavikulargelenk]	30	0,1%	0,18%
M0644	Entzündliche Polyarthropathie: Hand [Finger, Handwurzel, Mittelhand, Gelenke zwischen diesen Knochen]	30	0,1%	0,18%
M0645	Entzündliche Polyarthropathie: Beckenregion und Oberschenkel [Becken, Femur, Gesäß, Hüfte, Hüftgelenk, Iliosakralgelenk]	30	0,1%	0,18%
M0647	Entzündliche Polyarthropathie: Knöchel und Fuß [Fußwurzel, Mittelfuß, Zehen, Sprunggelenk, sonstige Gelenke des Fußes]	30	0,1%	0,18%

M0648	Entzündliche Polyarthropathie: Sonstige [Hals, Kopf, Rippen, Rumpf, Schädel, Wirbelsäule]	30	0,1%	0,18%
M0649	Entzündliche Polyarthropathie: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen	30	0,1%	0,18%
M068	Sonstige näher bezeichnete chronische Polyarthritis	37	0,1%	0,23%
M0680	Sonstige näher bezeichnete chronische Polyarthritis: Mehrere Lokalisationen	219	0,4%	1,34%
M0681	Sonstige näher bezeichnete chronische Polyarthritis: Schulterregion [Klavikula, Skapula, Akromioklavikular-, Schulter-, Sternoklavikulargelenk]	30	0,1%	0,18%
M0682	Sonstige näher bezeichnete chronische Polyarthritis: Oberarm [Humerus, Ellenbogengelenk]	30	0,1%	0,18%
M0683	Sonstige näher bezeichnete chronische Polyarthritis: Unterarm [Radius, Ulna, Handgelenk]	30	0,1%	0,18%
M0684	Sonstige näher bezeichnete chronische Polyarthritis: Hand [Finger, Handwurzel, Mittelhand, Gelenke zwischen diesen Knochen]	30	0,1%	0,18%
M0685	Sonstige näher bezeichnete chronische Polyarthritis: Beckenregion und Oberschenkel [Becken, Femur, Gesäß, Hüfte, Hüftgelenk, Iliosakralgelenk]	30	0,1%	0,18%
M0686	Sonstige näher bezeichnete chronische Polyarthritis: Unterschenkel [Fibula, Tibia, Kniegelenk]	30	0,1%	0,18%
M0687	Sonstige näher bezeichnete chronische Polyarthritis: Knöchel und Fuß [Fußwurzel, Mittelfuß, Zehen, Sprunggelenk, sonstige Gelenke des Fußes]	30	0,1%	0,18%
M0688	Sonstige näher bezeichnete chronische Polyarthritis: Sonstige [Hals, Kopf, Rippen, Rumpf, Schädel, Wirbelsäule]	30	0,1%	0,18%
M0689	Sonstige näher bezeichnete chronische Polyarthritis: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen	49	0,1%	0,30%
M069	Chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet	774	1,4%	4,72%
M0690	Chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Mehrere Lokalisationen	1803	3,4%	11,00%
M0691	Chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Schulterregion [Klavikula, Skapula, Akromioklavikular-, Schulter-, Sternoklavikulargelenk]	30	0,1%	0,18%
M0692	Chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Oberarm [Humerus, Ellenbogengelenk]	30	0,1%	0,18%

M0693	Chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Unterarm [Radius, Ulna, Handgelenk]	30	0,1%	0,18%
M0694	Chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Hand [Finger, Handwurzel, Mittelhand, Gelenke zwischen diesen Knochen]	46	0,1%	0,28%
M0695	Chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Beckenregion und Oberschenkel [Becken, Femur, Gesäß, Hüfte, Hüftgelenk, Iliosakralgelenk]	30	0,1%	0,18%
M0696	Chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Unterschenkel [Fibula, Tibia, Kniegelenk]	30	0,1%	0,18%
M0697	Chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Knöchel und Fuß [Fußwurzel, Mittelfuß, Zehen, Sprunggelenk, sonstige Gelenke des Fußes]	37	0,1%	0,23%
M0698	Chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Sonstige [Hals, Kopf, Rippen, Rumpf, Schädel, Wirbelsäule]	30	0,1%	0,18%
M0699	Chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen	2991	5,6%	18,25%
M070	Distale interphalangeale Arthritis psoriatica	36	0,1%	0,22%
M0700	Distale interphalangeale Arthritis psoriatica: Mehrere Lokalisationen	99	0,2%	0,60%
M0704	Distale interphalangeale Arthritis psoriatica: Hand [Finger, Handwurzel, Mittelhand, Gelenke zwischen diesen Knochen]	30	0,1%	0,18%
M0707	Distale interphalangeale Arthritis psoriatica: Knöchel und Fuß [Fußwurzel, Mittelfuß, Zehen, Sprunggelenk, sonstige Gelenke des Fußes]	30	0,1%	0,18%
M0709	Distale interphalangeale Arthritis psoriatica: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen	42	0,1%	0,26%
M071	Arthritis mutilans	30	0,1%	0,18%
M0710	Arthritis mutilans: Mehrere Lokalisationen	33	0,1%	0,20%
M0711	Arthritis mutilans: Schulterregion [Klavikula, Skapula, Akromioklavikular-, Schulter-, Sternoklavikulargelenk]	30	0,1%	0,18%
M0712	Arthritis mutilans: Oberarm [Humerus, Ellenbogengelenk]	30	0,1%	0,18%
M0713	Arthritis mutilans: Unterarm [Radius, Ulna, Handgelenk]	30	0,1%	0,18%
M0714	Arthritis mutilans: Hand [Finger, Handwurzel, Mittelhand, Gelenke zwischen diesen Knochen]	30	0,1%	0,18%
M0715	Arthritis mutilans: Beckenregion und Oberschenkel [Becken, Femur, Gesäß, Hüfte, Hüftgelenk, Iliosakralgelenk]	30	0,1%	0,18%

M0716	Arthritis mutilans: Unterschenkel [Fibula, Tibia, Kniegelenk]	30	0,1%	0,18%
M0717	Arthritis mutilans: Knöchel und Fuß [Fußwurzel, Mittelfuß, Zehen, Sprunggelenk, sonstige Gelenke des Fußes]	30	0,1%	0,18%
M0718	Arthritis mutilans: Sonstige [Hals, Kopf, Rippen, Rumpf, Schädel, Wirbelsäule]	30	0,1%	0,18%
M0719	Arthritis mutilans: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen	30	0,1%	0,18%
M072	Spondylitis psoriatica	144	0,3%	0,88%
M073	Sonstige psoriatische Arthritiden	73	0,1%	0,45%
M0730	Sonstige psoriatische Arthritiden: Mehrere Lokalisationen	567	1,1%	3,46%
M0731	Sonstige psoriatische Arthritiden: Schulterregion [Klavikula, Skapula, Akromioklavikular-, Schulter-, Sternoklavikulargelenk]	30	0,1%	0,18%
M0732	Sonstige psoriatische Arthritiden: Oberarm [Humerus, Ellenbogengelenk]	30	0,1%	0,18%
M0733	Sonstige psoriatische Arthritiden: Unterarm [Radius, Ulna, Handgelenk]	30	0,1%	0,18%
M0734	Sonstige psoriatische Arthritiden: Hand [Finger, Handwurzel, Mittelhand, Gelenke zwischen diesen Knochen]	40	0,1%	0,24%
M0735	Sonstige psoriatische Arthritiden: Beckenregion und Oberschenkel [Becken, Femur, Gesäß, Hüfte, Hüftgelenk, Iliosakralgelenk]	30	0,1%	0,18%
M0736	Sonstige psoriatische Arthritiden: Unterschenkel [Fibula, Tibia, Kniegelenk]	30	0,1%	0,18%
M0737	Sonstige psoriatische Arthritiden: Knöchel und Fuß [Fußwurzel, Mittelfuß, Zehen, Sprunggelenk, sonstige Gelenke des Fußes]	30	0,1%	0,18%
M0738	Sonstige psoriatische Arthritiden: Sonstige [Hals, Kopf, Rippen, Rumpf, Schädel, Wirbelsäule]	30	0,1%	0,18%
M0739	Sonstige psoriatische Arthritiden: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen	869	1,6%	5,30%
M074	Arthritis bei Crohn-Krankheit [Enteritis regionalis]	38	0,1%	0,23%
M0740	Arthritis bei Crohn-Krankheit [Enteritis regionalis]: Mehrere Lokalisationen	192	0,4%	1,17%
M0741	Arthritis bei Crohn-Krankheit [Enteritis regionalis]: Schulterregion [Klavikula, Skapula, Akromioklavikular-, Schulter-, Sternoklavikulargelenk]	30	0,1%	0,18%
M0742	Arthritis bei Crohn-Krankheit [Enteritis regionalis]: Oberarm [Humerus, Ellenbogengelenk]	30	0,1%	0,18%

M0743	Arthritis bei Crohn-Krankheit [Enteritis regionalis]: Unterarm [Radius, Ulna, Handgelenk]	30	0,1%	0,18%
M0744	Arthritis bei Crohn-Krankheit [Enteritis regionalis]: Hand [Finger, Handwurzel, Mittelhand, Gelenke zwischen diesen Knochen]	30	0,1%	0,18%
M0745	Arthritis bei Crohn-Krankheit [Enteritis regionalis]: Beckenregion und Oberschenkel [Becken, Femur, Gesäß, Hüfte, Hüftgelenk, Iliosakralgelenk]	30	0,1%	0,18%
M0746	Arthritis bei Crohn-Krankheit [Enteritis regionalis]: Unterschenkel [Fibula, Tibia, Kniegelenk]	30	0,1%	0,18%
M0747	Arthritis bei Crohn-Krankheit [Enteritis regionalis]: Knöchel und Fuß [Fußwurzel, Mittelfuß, Zehen, Sprunggelenk, sonstige Gelenke des Fußes]	30	0,1%	0,18%
M0748	Arthritis bei Crohn-Krankheit [Enteritis regionalis]: Sonstige [Hals, Kopf, Rippen, Rumpf, Schädel, Wirbelsäule]	30	0,1%	0,18%
M0749	Arthritis bei Crohn-Krankheit [Enteritis regionalis]: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen	126	0,2%	0,77%
M075	Arthritis bei Colitis ulcerosa	30	0,1%	0,18%
M0750	Arthritis bei Colitis ulcerosa: Mehrere Lokalisationen	64	0,1%	0,39%
M0752	Arthritis bei Colitis ulcerosa: Oberarm [Humerus, Ellenbogengelenk]	30	0,1%	0,18%
M0753	Arthritis bei Colitis ulcerosa: Unterarm [Radius, Ulna, Handgelenk]	30	0,1%	0,18%
M0754	Arthritis bei Colitis ulcerosa: Hand [Finger, Handwurzel, Mittelhand, Gelenke zwischen diesen Knochen]	30	0,1%	0,18%
M0755	Arthritis bei Colitis ulcerosa: Beckenregion und Oberschenkel [Becken, Femur, Gesäß, Hüfte, Hüftgelenk, Iliosakralgelenk]	30	0,1%	0,18%
M0756	Arthritis bei Colitis ulcerosa: Unterschenkel [Fibula, Tibia, Kniegelenk]	30	0,1%	0,18%
M0757	Arthritis bei Colitis ulcerosa: Knöchel und Fuß [Fußwurzel, Mittelfuß, Zehen, Sprunggelenk, sonstige Gelenke des Fußes]	30	0,1%	0,18%
M0758	Arthritis bei Colitis ulcerosa: Sonstige [Hals, Kopf, Rippen, Rumpf, Schädel, Wirbelsäule]	30	0,1%	0,18%
M0759	Arthritis bei Colitis ulcerosa: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen	62	0,1%	0,38%
M076	Sonstige Arthritiden bei gastrointestinalen Grundkrankheiten	30	0,1%	0,18%
M0760	Sonstige Arthritiden bei gastrointestinalen Grundkrankheiten: Mehrere Lokalisationen	30	0,1%	0,18%

M0763	Sonstige Arthritiden bei gastrointestinalen Grundkrankheiten: Unterarm [Radius, Ulna, Handgelenk]	30	0,1%	0,18%
M0765	Sonstige Arthritiden bei gastrointestinalen Grundkrankheiten: Beckenregion und Oberschenkel [Becken, Femur, Gesäß, Hüfte, Hüftgelenk, Iliosakralgelenk]	30	0,1%	0,18%
M0766	Sonstige Arthritiden bei gastrointestinalen Grundkrankheiten: Unterschenkel [Fibula, Tibia, Kniegelenk]	30	0,1%	0,18%
M0767	Sonstige Arthritiden bei gastrointestinalen Grundkrankheiten: Knöchel und Fuß [Fußwurzel, Mittelfuß, Zehen, Sprunggelenk, sonstige Gelenke des Fußes]	30	0,1%	0,18%
M0769	Sonstige Arthritiden bei gastrointestinalen Grundkrankheiten: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen	30	0,1%	0,18%
M450	Spondylitis ankylosans	684	1,3%	4,17%
M4500	Spondylitis ankylosans: Mehrere Lokalisationen der Wirbelsäule	1848	3,5%	11,28%
M4501	Spondylitis ankylosans: Okzipito-Atlanto-Axialbereich	30	0,1%	0,18%
M4502	Spondylitis ankylosans: Zervikalbereich	47	0,1%	0,29%
M4503	Spondylitis ankylosans: Zervikothorakalbereich	49	0,1%	0,30%
M4504	Spondylitis ankylosans: Thorakalbereich	61	0,1%	0,37%
M4505	Spondylitis ankylosans: Thorakolumbalbereich	93	0,2%	0,57%
M4506	Spondylitis ankylosans: Lumbalbereich	108	0,2%	0,66%
M4507	Spondylitis ankylosans: Lumbosakralbereich	159	0,3%	0,97%
M4508	Spondylitis ankylosans: Sakral- und Sakrokokzygealbereich	97	0,2%	0,59%
M4509	Spondylitis ankylosans: Nicht näher bezeichnete Lokalisation	2955	5,5%	18,03%
			53386	
			ILU total	16390

3.5.10.2.4 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen

Als Mindestalter wurden 6 Jahre angenommen. Diese Altersgrenze konnte aus methodischen Gründen nicht gewürdigt werden. Gemäß Tabellen 3.5.10.2.2.1 und 3.5.10.2.4.1 waren, soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung zulässt, 0,9% bis 1% der Patienten jünger als 14 Jahre entsprechend 454 bis 512 Patienten.

Tabelle 3.5.10.2.4.1: Verordnung von Infliximab im Alter von <18 Jahren (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	ILU+OLU
< 1 min	0,00000%	0,00000%	0,00000%	0,000%
1 < 14 min	0,00605%	0,85270%	0,00600%	0,859%
14 < 18 min	0,00605%	1,86153%	0,00600%	1,868%
< 1 max	0,00000%	0,00000%	0,00000%	0,000%
1 < 14 max	0,17972%	0,84680%	0,17890%	1,026%
14 < 18 max	0,17972%	1,84865%	0,17890%	2,028%
AGEGROUP	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	ILU+OLU
0 < 18 min	0,01211%	2,71423%	0,01201%	2,726%
0 < 18 max	0,35943%	2,69545%	0,35780%	3,053%

3.5.10.2.5 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen nach Geschlecht

Als Mindestalter wurden 6 Jahre angenommen. Diese Altersgrenze konnte aus methodischen Gründen nicht gewürdigt werden. Gemäß Tab. 3.5.10.2.2.1 und Tab. 3.5.10.2.5.1 wurde das Alter von 14 Jahren bei beiden Geschlechtern in vergleichbarem Umfang unterschritten, soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung erlaubte.

Tabelle 3.5.10.2.5.1: Verordnung von Infliximab bei Kindern und Jugendlichen als Anteil aller Verordnungen gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU), differenziert nach Geschlecht (max/min gemäß Datenschutzregelung; 1=w, 2=m).

AGEGROUP	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**
< 1 min	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%
1 < 14 min	1	0,012%	0,884%	0,012%	2	0,012%	0,836%	0,012%
14 < 18 min	1	0,012%	1,685%	0,012%	2	0,012%	2,078%	0,012%
< 1 max	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%
1 < 14 max	1	0,351%	0,863%	0,350%	2	0,359%	0,813%	0,359%
14 < 18 max	1	0,351%	1,645%	0,350%	2	0,359%	2,021%	0,359%
AGEGROUP	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**
0 < 18 min	1	0,024%	2,569%	0,024%	2	0,025%	2,914%	0,025%
0 < 18 max	1	0,701%	2,508%	0,700%	2	0,718%	2,834%	0,717%

3.5.10.2.6 Analyse der Diagnosen in der Off-Label-Gruppe

In der OLU-Gruppe waren 6 Diagnosen mit 272 zu sichten. Hinter dem unspezifischen Kode M7909 (Rheumatismus, nicht näher bezeichnet: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen) könnte sich auch In-Label-Use verbergen, wenn man die Vorschrift des spezifischst möglichen Kodierens ignoriert (Tab. 3.5.10.2.6.1). Die unquantifizierten Kodes erlaubten weitere – aber eben nicht quantifizierbare – Aufklärung, indem eine Reihe Autoimmunkrankheiten identifiziert wurden (Tab. 3.5.10.2.6.2), die entsprechend in der Literatur diskutiert werden.

Tabelle 3.5.10.2.6.1: Verordnung von Infliximab außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): die Diagnosen

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
H522	Astigmatismus	46	16,9%	14,9%
I1000	Benigne essentielle Hypertonie: Ohne Angabe einer hypertensiven Krise	30	11,0%	9,7%
I1090	Essentielle Hypertonie, nicht näher bezeichnet: Ohne Angabe einer hypertensiven Krise	97	35,7%	31,4%
M7909	Rheumatismus, nicht näher bezeichnet: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen	30	11,0%	9,7%
Z129	Spezielle Verfahren zur Untersuchung auf Neubildung, nicht näher bezeichnet	32	11,8%	10,4%
Z309	Kontrazeptive Maßnahme, nicht näher bezeichnet	37	13,6%	12,0%
Gesamt Ergebnis		272	272	309

Tabelle 3.5.10.2.6.2: Verordnung von Infliximab außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): unquantifizierte Diagnosen

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011
D860	Sarkoidose der Lunge
D862	Sarkoidose der Lunge mit Sarkoidose der Lymphknoten
D868	Sarkoidose an sonstigen und kombinierten Lokalisationen
D869	Sarkoidose, nicht näher bezeichnet
H200	Akute und subakute Iridozyklitis
H201	Chronische Iridozyklitis
H302	Cyclitis posterior
K754	Autoimmune Hepatitis
K9322	Stadium 2 der akuten Verdauungstrakt-Graft-versus-host-Krankheit
K9323	Stadium 3 der akuten Verdauungstrakt-Graft-versus-host-Krankheit
L930	Diskoider Lupus erythematodes
L9913	Stadium 3 der akuten Haut-Graft-versus-host-Krankheit
M083	Juvenile chronische Arthritis (seronegativ), polyartikuläre Form
M0899	Juvenile Arthritis, nicht näher bezeichnet: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen
M313	Wegener-Granulomatose
M314	Aortenbogen-Syndrom [Takayasu-Syndrom]
M316	Sonstige Riesenzellarteriitis
M352	Behçet-Krankheit
M359	Krankheit mit Systembeteiligung des Bindegewebes, nicht näher bezeichnet
M7909	Rheumatismus, nicht näher bezeichnet: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen
T8602	Akute Graft-versus-host-Krankheit, Grad III und IV

Beim Vergleich der Häufigkeiten (Anteil an der Gruppe) der Nennungen aller ICD-Kodes der OLU-Gruppe mit den Häufigkeiten derselben Kodes der ILU-Gruppe wurden alle Kodes der OLU-Gruppe in der ILU-Gruppe angetroffen. Die angetroffenen Kodes bedeuten, daß in der ILU-Gruppe diese Diagnosen als Komorbiditäten oder Diagnosewechsel im Beobachtungszeitraum vertreten waren, die in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use hätten motiviert haben können, sofern

es sich nicht um scheinbaren Off-Label-Use infolge unvollständiger Kodierung handelte. 1 Kode war in der OLU-Gruppe häufiger als in der ILU-Gruppe, 5 Kodes in der ILU-Gruppe (Abb. 3.5.10.6.1). Formallogisch kann nicht davon ausgegangen werden, nur die in der OLU-Gruppe häufigeren Diagnosen kämen als Motiv für einen Off-Label-Use in Frage, denn z.B. eine Komorbidität in der ILU-Gruppe kann sehr wohl in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use initiiert haben. Ist ein Kode aber in der OLU-Gruppe häufiger vertreten, so darf dies als einen beabsichtigten Off-Label-Use stützend interpretiert werden. Diese Auswertungsstrategie erwies sich aber – als Folge der Datenschutzregelung - als uninformativ (Tab. 3.5.10.2.6.3).

Tabelle 3.5.10.2.6.3: Verordnung von Infliximab außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Vergleich mit den Häufigkeiten in der ILU-Gruppe (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe): Die Diagnosen

ICD_CODE	Differenz Anteil in OLU-Gruppe minus ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an ILU total	ErsterWert von Anteil an OLU-Gruppe	ErsterWert von ICD_TITEL_2010/2011
I1090	6,53%	24,86%	31,39%	Essentielle Hypertonie, nicht näher bezeichnet: Ohne Angabe einer hypertensiven Krise
Z309	-1,56%	13,54%	11,97%	Kontrazeptive Maßnahme, nicht näher bezeichnet
H522	-3,64%	18,53%	14,89%	Astigmatismus
M7909	-4,04%	13,75%	9,71%	Rheumatismus, nicht näher bezeichnet: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen
I1000	-4,09%	13,80%	9,71%	Benigne essentielle Hypertonie: Ohne Angabe einer hypertensiven Krise
Z129	-11,69%	22,05%	10,36%	Spezielle Verfahren zur Untersuchung auf Neubildung, nicht näher bezeichnet

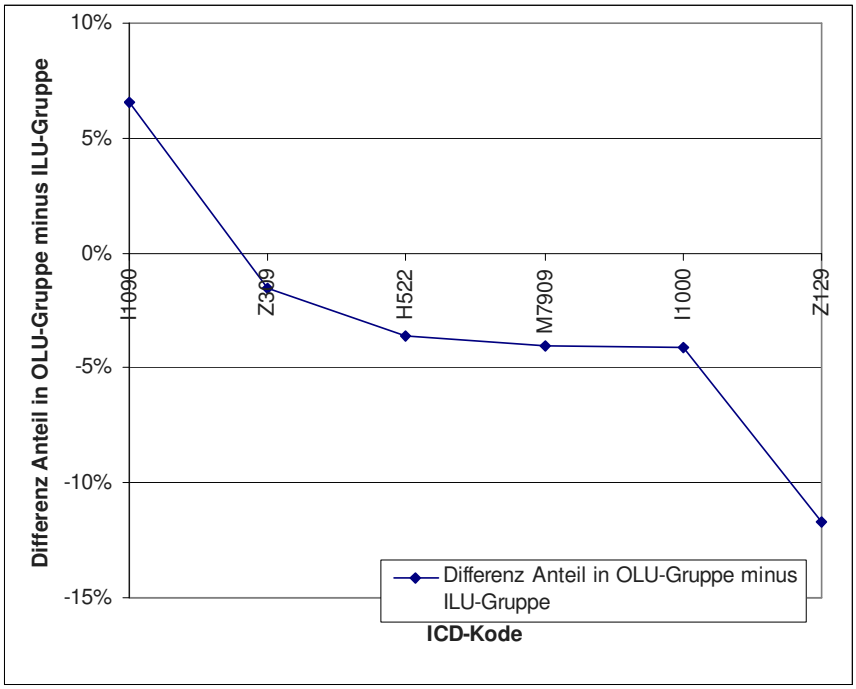


Abbildung 3.5.10.2.6.1: Verordnung von Infliximab außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) der Diagnosen

3.5.10.3 Bewertung:

Der Off-Label-Use von Infliximab belief auf etwa 1,9%. Infolge der Datenschutzregelung konnte eine vollständige Aufklärung nicht gelingen. Auf Basis der identifizierten unquantifizierten Diagnosen galt der Off-Label-Use einer Reihe von Autoimmunkrankheiten, hier auch Graft-versus-host-Krankheiten nach hämatopoetischer Stammzelltransplantation.

Das weibliche Geschlecht hatte einen Anteil von etwa 50% (Datenschutzregelung).

Das Mindestalter von 6 Jahren konnte aus methodischen Gründen nicht gewürdigt werden. Etwa 1% entsprechend 454 bis 512 Patienten waren jünger als 14 Jahre, soweit die Datenschutzregelung eine Aussage erlaubte.

3.5.10.3.1 OLU-Relevanz aus Perspektive seltener Krankheiten

Als seltene Krankheiten konnten eine Reihe Autoimmunkrankheiten identifiziert werden, die den Off-Label-Use motiviert haben könnten.

3.5.10.3.2 OLU-Relevanz aus quantitativer Perspektive

Der Off-Label-Use von Infliximab belief sich auf etwa 1,9%.

3.5.11 Leflunomid (L04AA13)

3.5.11.1 Anwendungsgebiete (1999/2009/2015):

Leflunomid ist ein antirheumatisches Basistherapeutikum („disease modifying antirheumatic drug“ [DMARD]) zur Behandlung von Erwachsenen mit:

- • aktiver rheumatoider Arthritis,
- • aktiver Psoriasis-Arthritis (Arthritis psoriatica).

Die optimale Behandlungsdauer ist nicht festgeschrieben.

Als Mindestalter wurden 18 Jahre angenommen („Leflunomid sollte bei Patienten unter 18 Jahren nicht angewendet werden, da die Wirksamkeit und Sicherheit bei juveniler rheumatoider Arthritis (JRA) nicht erwiesen sind“).

Operationalisierung der Anwendungsgebiete:

- M05.- Seropositive chronische Polyarthritis
- M06.- Sonstige chronische Polyarthritis
- M07.0- Distale interphalangeale Arthritis psoriatica (L40.5†)
- M07.1- Arthritis mutilans (L40.5†)
- M07.2 Spondylitis psoriatica (L40.5†)
- M07.3- Sonstige psoriatische Arthritiden (L40.5†)

Kritik der Operationalisierung

Die Operationalisierung wurde als sehr gut bewertet.

3.5.11.2. Ergebnisse:

3.5.11.2.1 Übersicht: Verordnungen nach Altersgruppen

Mit Leflunomid wurden n=74.735 (OLU+ILU) bzw. n=73.917 (ILU+IOLU) Patienten behandelt (Tab. 3.5.11.2.1.1). Bei 99,96% der Patienten standen der Auswertung ambulant und ggf. anläßlich eines stationären Aufenthaltes im Beobachtungszeitraum kodierte Diagnosen, bei dem Rest ausschließlich anläßlich eines stationären Aufenthaltes kodierte Diagnosen zur Verfügung. Patienten mit IOLU machten 83% der OLU-Patienten aus. In erster Betrachtung gemäß Operationalisierung betrug ILU 94%, OLU 6% und IOLU 6%.

Tabelle 3.5.11.2.1.1: Verordnung von Leflunomid im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU)

	CNT_D_PSID_**IOLU**	CNT_D_PSID_**ILU**	CNT_D_PSID_**OLU**	Anteil IOLU an OLU	Anteil ambulant
	4058	69859	4876	83,22%	
total	73917		74735		
total	5,5%	93,5%	6,5%		

ambulant	4794	68916	5791	82,78%	
	73710		74707		
	6,5%	92,2%	7,8%		99,96%

Die Altersverteilungen der drei Gruppen (ILU, OLU, IOLU) waren vergleichbar mit Gipfeln in der 6. Dekade (Tab. 3.5.11.2.1.2, Abb. 3.5.11.2.2.1), soweit die Datenschutzregelung eine Einschätzung erlaubte.

Tabelle 3.5.11.2.1.2: Verordnung von Leflunomid im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	CNT_D_PSID **_IOLU**	CNT_D_PSID **_ILU**	CNT_D_PSID **_OLU**
< 1	30		30
1 < 14	51	34	60
14 < 18	55	63	64
18 < 30	170	1126	216
30 < 40	306	2768	368
40 < 50	750	10681	897
50 < 60	1032	18213	1229
60 < 70	802	16895	985
70 < 80	716	16051	849
80 < 90	169	3913	199
90 < 100	30	115	30
>= 100			
subtotal min	4053	69859	4869
subtotal max	4111	69859	4927
total min	73912		74728
total max	73970		74786
total min	5,5%	93,5%	6,5%
total max	5,6%	93,4%	6,6%

3.5.11.2.2 Übersicht: Verordnungen nach Geschlecht und Altersgruppen

Bei einem Anteil von etwa 72% (Datenschutzregelung) des weiblichen Geschlechtes („1“) war die Quote des OLU bezüglich des Anwendungsgebietes beim männlichen Geschlecht um relativ 70% bis 77% höher (Tab. 3.5.11.2.2.1, Abb. 3.5.11.2.2.1), soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung erlaubte.

Tabelle 3.5.11.2.2.1: Verordnung von Leflunomid im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht (1=w, 2=m)

AGEGROUP	SEX	CNT_D_PSID_**IOLU**	CNT_D_PSID_**ILU**	CNT_D_PSID_**OLU**	SEX	CNT_D_PSID_**IOLU**	CNT_D_PSID_**ILU**	CNT_D_PSID_**OLU**
< 1	1				2	30	0	30
1 < 14	1	35	30	42	2	30	30	30
14 < 18	1	40	51	46	2	30	30	30

18 < 30	1	98	834	122	2	72	292	94
30 < 40	1	178	1992	205	2	128	776	163
40 < 50	1	420	7633	502	2	330	3048	395
50 < 60	1	617	13108	745	2	415	5105	484
60 < 70	1	489	12438	593	2	313	4457	392
70 < 80	1	465	11958	549	2	251	4093	300
80 < 90	1	117	3055	138	2	52	858	61
90 < 100	1	30	96	30	2	30	30	30
>= 100	1				2	0	0	0
subtotal min		2460	51166	2943		1565	18632	1893
subtotal max		2489	51195	2972		1681	18719	2009
total min		53626		54109		20197		20525
total max		53684		54167		20400		20728
total min		4,6%	94,6%	5,4%		7,7%	90,8%	9,2%
total max		4,6%	94,5%	5,5%		8,2%	90,3%	9,7%
total min								74634
total max								74895
total min				72,5%				27,5%
total max				72,3%				27,7%

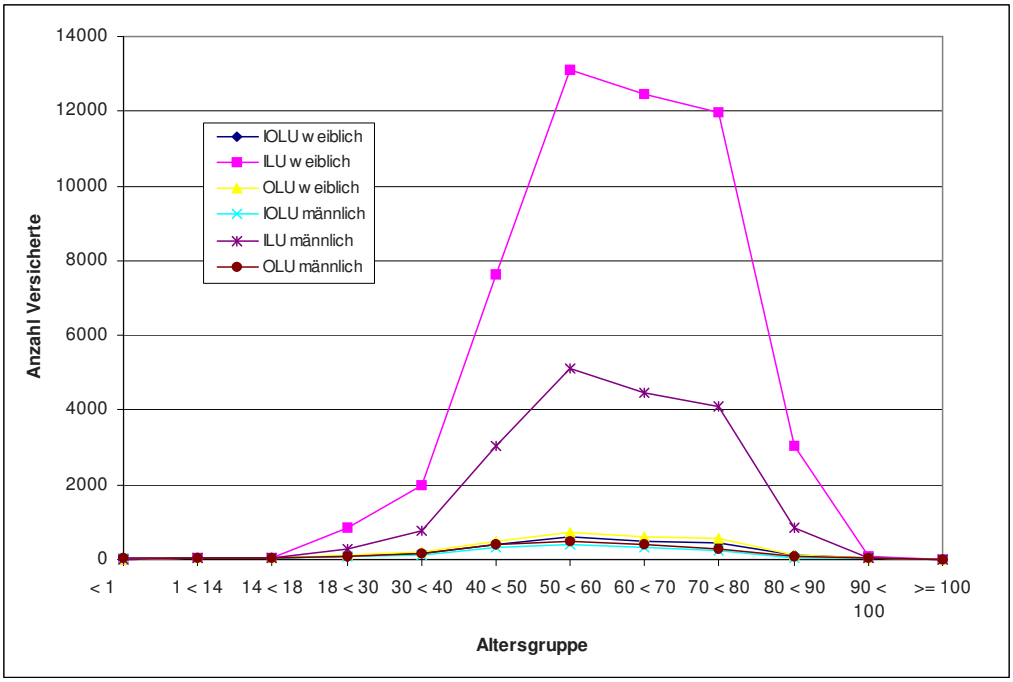


Abbildung 3.5.11.2.2.1: Verordnung von Leflunomid im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht

3.5.11.2.3 Analyse der Diagnosen in der In-Label-Gruppe

In der ILU-Gruppe fanden sich 182.112 Nennungen von 167 Kodes gemäß Operationalisierung, also die Größe der ILU-Gruppe 2,6fach übersteigend (Tab. 3.5.11.2.3.1). Ursachen können nur Mehrfachkodierungen sein, also Komorbiditäten und oder infolge zwischen Ärzten und über die Quartale variierender Kodiergewohnheiten wechselnde Kodes, auch unterschiedliche Kodes zum

selben Sachverhalt. Dennoch ist sicher, daß jedem Versicherten der ILU-Gruppe mindestens einmal einer dieser In-Label-Kodes zugeordnet wurde. Führend war der unspezifische Kode M0699 (Chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen).

Tabelle 3.5.11.2.3.1: Verordnung von Leflunomid im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU): Versicherte mit Nennung der Indikationen

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen	Anteil an ILU total
M050	Felty-Syndrom	89	0,0%	0,13%
M0500	Felty-Syndrom: Mehrere Lokalisationen	323	0,2%	0,46%
M0501	Felty-Syndrom: Schulterregion [Klavikula, Skapula, Akromioklavikular-, Schulter-, Sternoklavikulargelenk]	30	0,0%	0,04%
M0502	Felty-Syndrom: Oberarm [Humerus, Ellenbogengelenk]	30	0,0%	0,04%
M0503	Felty-Syndrom: Unterarm [Radius, Ulna, Handgelenk]	30	0,0%	0,04%
M0504	Felty-Syndrom: Hand [Finger, Handwurzel, Mittelhand, Gelenke zwischen diesen Knochen]	30	0,0%	0,04%
M0505	Felty-Syndrom: Beckenregion und Oberschenkel [Becken, Femur, Gesäß, Hüfte, Hüftgelenk, Iliosakralgelenk]	30	0,0%	0,04%
M0506	Felty-Syndrom: Unterschenkel [Fibula, Tibia, Kniegelenk]	30	0,0%	0,04%
M0507	Felty-Syndrom: Knöchel und Fuß [Fußwurzel, Mittelfuß, Zehen, Sprunggelenk, sonstige Gelenke des Fußes]	30	0,0%	0,04%
M0508	Felty-Syndrom: Sonstige [Hals, Kopf, Rippen, Rumpf, Schädel, Wirbelsäule]	96	0,1%	0,14%
M0509	Felty-Syndrom: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen	134	0,1%	0,19%
M051	Lungenmanifestation der seropositiven chronischen Polyarthritis	45	0,0%	0,06%
M0510	Lungenmanifestation der seropositiven chronischen Polyarthritis: Mehrere Lokalisationen	313	0,2%	0,45%
M0511	Lungenmanifestation der seropositiven chronischen Polyarthritis: Schulterregion [Klavikula, Skapula, Akromioklavikular-, Schulter-, Sternoklavikulargelenk]	30	0,0%	0,04%
M0512	Lungenmanifestation der seropositiven chronischen Polyarthritis: Oberarm [Humerus, Ellenbogengelenk]	30	0,0%	0,04%
M0513	Lungenmanifestation der seropositiven chronischen Polyarthritis: Unterarm [Radius, Ulna, Handgelenk]	30	0,0%	0,04%
M0514	Lungenmanifestation der seropositiven chronischen Polyarthritis: Hand [Finger,	41	0,0%	0,06%

	Handwurzel, Mittelhand, Gelenke zwischen diesen Knochen]			
M0515	Lungenmanifestation der seropositiven chronischen Polyarthritis: Beckenregion und Oberschenkel [Becken, Femur, Gesäß, Hüfte, Hüftgelenk, Iliosakralgelenk]	30	0,0%	0,04%
M0516	Lungenmanifestation der seropositiven chronischen Polyarthritis: Unterschenkel [Fibula, Tibia, Kniegelenk]	30	0,0%	0,04%
M0517	Lungenmanifestation der seropositiven chronischen Polyarthritis: Knöchel und Fuß [Fußwurzel, Mittelfuß, Zehen, Sprunggelenk, sonstige Gelenke des Fußes]	30	0,0%	0,04%
M0518	Lungenmanifestation der seropositiven chronischen Polyarthritis: Sonstige [Hals, Kopf, Rippen, Rumpf, Schädel, Wirbelsäule]	34	0,0%	0,05%
M0519	Lungenmanifestation der seropositiven chronischen Polyarthritis: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen	96	0,1%	0,14%
M052	Vaskulitis bei seropositiver chronischer Polyarthritis	95	0,1%	0,14%
M0520	Vaskulitis bei seropositiver chronischer Polyarthritis: Mehrere Lokalisationen	229	0,1%	0,33%
M0521	Vaskulitis bei seropositiver chronischer Polyarthritis: Schulterregion [Klavikula, Skapula, Akromioklavikular-, Schulter-, Sternoklavikulargelenk]	30	0,0%	0,04%
M0522	Vaskulitis bei seropositiver chronischer Polyarthritis: Oberarm [Humerus, Ellenbogengelenk]	30	0,0%	0,04%
M0523	Vaskulitis bei seropositiver chronischer Polyarthritis: Unterarm [Radius, Ulna, Handgelenk]	30	0,0%	0,04%
M0524	Vaskulitis bei seropositiver chronischer Polyarthritis: Hand [Finger, Handwurzel, Mittelhand, Gelenke zwischen diesen Knochen]	30	0,0%	0,04%
M0525	Vaskulitis bei seropositiver chronischer Polyarthritis: Beckenregion und Oberschenkel [Becken, Femur, Gesäß, Hüfte, Hüftgelenk, Iliosakralgelenk]	30	0,0%	0,04%
M0526	Vaskulitis bei seropositiver chronischer Polyarthritis: Unterschenkel [Fibula, Tibia, Kniegelenk]	30	0,0%	0,04%
M0527	Vaskulitis bei seropositiver chronischer Polyarthritis: Knöchel und Fuß [Fußwurzel, Mittelfuß, Zehen, Sprunggelenk, sonstige Gelenke des Fußes]	30	0,0%	0,04%
M0528	Vaskulitis bei seropositiver chronischer Polyarthritis: Sonstige [Hals, Kopf, Rippen, Rumpf, Schädel, Wirbelsäule]	30	0,0%	0,04%

M0529	Vaskulitis bei seropositiver chronischer Polyarthritis: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen	123	0,1%	0,18%
M053	Seropositive chronische Polyarthritis mit Beteiligung sonstiger Organe und Organsysteme	292	0,2%	0,42%
M0530	Seropositive chronische Polyarthritis mit Beteiligung sonstiger Organe und Organsysteme: Mehrere Lokalisationen	1367	0,8%	1,96%
M0531	Seropositive chronische Polyarthritis mit Beteiligung sonstiger Organe und Organsysteme: Schulterregion [Klavikula, Skapula, Akromioklavikular-, Schulter-, Sternoklavikulargelenk]	40	0,0%	0,06%
M0532	Seropositive chronische Polyarthritis mit Beteiligung sonstiger Organe und Organsysteme: Oberarm [Humerus, Ellenbogengelenk]	30	0,0%	0,04%
M0533	Seropositive chronische Polyarthritis mit Beteiligung sonstiger Organe und Organsysteme: Unterarm [Radius, Ulna, Handgelenk]	45	0,0%	0,06%
M0534	Seropositive chronische Polyarthritis mit Beteiligung sonstiger Organe und Organsysteme: Hand [Finger, Handwurzel, Mittelhand, Gelenke zwischen diesen Knochen]	155	0,1%	0,22%
M0535	Seropositive chronische Polyarthritis mit Beteiligung sonstiger Organe und Organsysteme: Beckenregion und Oberschenkel [Becken, Femur, Gesäß, Hüfte, Hüftgelenk, Iliosakralgelenk]	33	0,0%	0,05%
M0536	Seropositive chronische Polyarthritis mit Beteiligung sonstiger Organe und Organsysteme: Unterschenkel [Fibula, Tibia, Kniegelenk]	38	0,0%	0,05%
M0537	Seropositive chronische Polyarthritis mit Beteiligung sonstiger Organe und Organsysteme: Knöchel und Fuß [Fußwurzel, Mittelfuß, Zehen, Sprunggelenk, sonstige Gelenke des Fußes]	67	0,0%	0,10%
M0538	Seropositive chronische Polyarthritis mit Beteiligung sonstiger Organe und Organsysteme: Sonstige [Hals, Kopf, Rippen, Rumpf, Schädel, Wirbelsäule]	395	0,2%	0,57%
M0539	Seropositive chronische Polyarthritis mit Beteiligung sonstiger Organe und Organsysteme: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen	481	0,3%	0,69%
M058	Sonstige seropositive chronische Polyarthritis	2087	1,1%	2,99%
M0580	Sonstige seropositive chronische Polyarthritis: Mehrere Lokalisationen	17120	9,4%	24,51%

M0581	Sonstige seropositive chronische Polyarthritis: Schulterregion [Klavikula, Skapula, Akromioklavikular-, Schulter-, Sternoklavikulargelenk]	135	0,1%	0,19%
M0582	Sonstige seropositive chronische Polyarthritis: Oberarm [Humerus, Ellenbogengelenk]	68	0,0%	0,10%
M0583	Sonstige seropositive chronische Polyarthritis: Unterarm [Radius, Ulna, Handgelenk]	250	0,1%	0,36%
M0584	Sonstige seropositive chronische Polyarthritis: Hand [Finger, Handwurzel, Mittelhand, Gelenke zwischen diesen Knochen]	691	0,4%	0,99%
M0585	Sonstige seropositive chronische Polyarthritis: Beckenregion und Oberschenkel [Becken, Femur, Gesäß, Hüfte, Hüftgelenk, Iliosakralgelenk]	112	0,1%	0,16%
M0586	Sonstige seropositive chronische Polyarthritis: Unterschenkel [Fibula, Tibia, Kniegelenk]	302	0,2%	0,43%
M0587	Sonstige seropositive chronische Polyarthritis: Knöchel und Fuß [Fußwurzel, Mittelfuß, Zehen, Sprunggelenk, sonstige Gelenke des Fußes]	575	0,3%	0,82%
M0588	Sonstige seropositive chronische Polyarthritis: Sonstige [Hals, Kopf, Rippen, Rumpf, Schädel, Wirbelsäule]	185	0,1%	0,26%
M0589	Sonstige seropositive chronische Polyarthritis: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen	2007	1,1%	2,87%
M059	Seropositive chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet	2697	1,5%	3,86%
M0590	Seropositive chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Mehrere Lokalisationen	12676	7,0%	18,15%
M0591	Seropositive chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Schulterregion [Klavikula, Skapula, Akromioklavikular-, Schulter-, Sternoklavikulargelenk]	78	0,0%	0,11%
M0592	Seropositive chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Oberarm [Humerus, Ellenbogengelenk]	30	0,0%	0,04%
M0593	Seropositive chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Unterarm [Radius, Ulna, Handgelenk]	85	0,0%	0,12%
M0594	Seropositive chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Hand [Finger, Handwurzel, Mittelhand, Gelenke zwischen diesen Knochen]	523	0,3%	0,75%
M0595	Seropositive chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Beckenregion und Oberschenkel [Becken, Femur, Gesäß, Hüfte, Hüftgelenk, Iliosakralgelenk]	30	0,0%	0,04%
M0596	Seropositive chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Unterschenkel [Fibula, Tibia, Kniegelenk]	66	0,0%	0,09%

M0597	Seropositive chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Knöchel und Fuß [Fußwurzel, Mittelfuß, Zehen, Sprunggelenk, sonstige Gelenke des Fußes]	145	0,1%	0,21%
M0598	Seropositive chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Sonstige [Hals, Kopf, Rippen, Rumpf, Schädel, Wirbelsäule]	230	0,1%	0,33%
M0599	Seropositive chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen	5715	3,1%	8,18%
M060	Seronegative chronische Polyarthritis	1921	1,1%	2,75%
M0600	Seronegative chronische Polyarthritis: Mehrere Lokalisationen	12430	6,8%	17,79%
M0601	Seronegative chronische Polyarthritis: Schulterregion [Klavikula, Skapula, Akromioklavikular-, Schulter-, Sternoklavikulargelenk]	62	0,0%	0,09%
M0602	Seronegative chronische Polyarthritis: Oberarm [Humerus, Ellenbogengelenk]	33	0,0%	0,05%
M0603	Seronegative chronische Polyarthritis: Unterarm [Radius, Ulna, Handgelenk]	90	0,0%	0,13%
M0604	Seronegative chronische Polyarthritis: Hand [Finger, Handwurzel, Mittelhand, Gelenke zwischen diesen Knochen]	489	0,3%	0,70%
M0605	Seronegative chronische Polyarthritis: Beckenregion und Oberschenkel [Becken, Femur, Gesäß, Hüfte, Hüftgelenk, Iliosakralgelenk]	44	0,0%	0,06%
M0606	Seronegative chronische Polyarthritis: Unterschenkel [Fibula, Tibia, Kniegelenk]	93	0,1%	0,13%
M0607	Seronegative chronische Polyarthritis: Knöchel und Fuß [Fußwurzel, Mittelfuß, Zehen, Sprunggelenk, sonstige Gelenke des Fußes]	114	0,1%	0,16%
M0608	Seronegative chronische Polyarthritis: Sonstige [Hals, Kopf, Rippen, Rumpf, Schädel, Wirbelsäule]	181	0,1%	0,26%
M0609	Seronegative chronische Polyarthritis: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen	3153	1,7%	4,51%
M061	Adulte Form der Still-Krankheit	30	0,0%	0,04%
M0610	Adulte Form der Still-Krankheit: Mehrere Lokalisationen	89	0,0%	0,13%
M0611	Adulte Form der Still-Krankheit: Schulterregion [Klavikula, Skapula, Akromioklavikular-, Schulter-, Sternoklavikulargelenk]	30	0,0%	0,04%
M0614	Adulte Form der Still-Krankheit: Hand [Finger, Handwurzel, Mittelhand, Gelenke zwischen diesen Knochen]	30	0,0%	0,04%
M0616	Adulte Form der Still-Krankheit: Unterschenkel [Fibula, Tibia, Kniegelenk]	30	0,0%	0,04%

M0618	Adulte Form der Still-Krankheit: Sonstige [Hals, Kopf, Rippen, Rumpf, Schädel, Wirbelsäule]	30	0,0%	0,04%
M0619	Adulte Form der Still-Krankheit: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen	44	0,0%	0,06%
M062	Bursitis bei chronischer Polyarthritis	41	0,0%	0,06%
M0620	Bursitis bei chronischer Polyarthritis: Mehrere Lokalisationen	58	0,0%	0,08%
M0621	Bursitis bei chronischer Polyarthritis: Schulterregion [Klavikula, Skapula, Akromioklavikular-, Schulter-, Sternoklavikulargelenk]	41	0,0%	0,06%
M0622	Bursitis bei chronischer Polyarthritis: Oberarm [Humerus, Ellenbogengelenk]	77	0,0%	0,11%
M0623	Bursitis bei chronischer Polyarthritis: Unterarm [Radius, Ulna, Handgelenk]	30	0,0%	0,04%
M0624	Bursitis bei chronischer Polyarthritis: Hand [Finger, Handwurzel, Mittelhand, Gelenke zwischen diesen Knochen]	30	0,0%	0,04%
M0625	Bursitis bei chronischer Polyarthritis: Beckenregion und Oberschenkel [Becken, Femur, Gesäß, Hüfte, Hüftgelenk, Iliosakralgelenk]	30	0,0%	0,04%
M0626	Bursitis bei chronischer Polyarthritis: Unterschenkel [Fibula, Tibia, Kniegelenk]	30	0,0%	0,04%
M0627	Bursitis bei chronischer Polyarthritis: Knöchel und Fuß [Fußwurzel, Mittelfuß, Zehen, Sprunggelenk, sonstige Gelenke des Fußes]	116	0,1%	0,17%
M0628	Bursitis bei chronischer Polyarthritis: Sonstige [Hals, Kopf, Rippen, Rumpf, Schädel, Wirbelsäule]	30	0,0%	0,04%
M0629	Bursitis bei chronischer Polyarthritis: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen	77	0,0%	0,11%
M063	Rheumaknoten	277	0,2%	0,40%
M0630	Rheumaknoten: Mehrere Lokalisationen	949	0,5%	1,36%
M0631	Rheumaknoten: Schulterregion [Klavikula, Skapula, Akromioklavikular-, Schulter-, Sternoklavikulargelenk]	30	0,0%	0,04%
M0632	Rheumaknoten: Oberarm [Humerus, Ellenbogengelenk]	156	0,1%	0,22%
M0633	Rheumaknoten: Unterarm [Radius, Ulna, Handgelenk]	101	0,1%	0,14%
M0634	Rheumaknoten: Hand [Finger, Handwurzel, Mittelhand, Gelenke zwischen diesen Knochen]	566	0,3%	0,81%
M0635	Rheumaknoten: Beckenregion und Oberschenkel [Becken, Femur, Gesäß, Hüfte, Hüftgelenk, Iliosakralgelenk]	30	0,0%	0,04%
M0636	Rheumaknoten: Unterschenkel [Fibula, Tibia, Kniegelenk]	30	0,0%	0,04%

M0637	Rheumaknoten: Knöchel und Fuß [Fußwurzel, Mittelfuß, Zehen, Sprunggelenk, sonstige Gelenke des Fußes]	299	0,2%	0,43%
M0638	Rheumaknoten: Sonstige [Hals, Kopf, Rippen, Rumpf, Schädel, Wirbelsäule]	30	0,0%	0,04%
M0639	Rheumaknoten: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen	281	0,2%	0,40%
M064	Entzündliche Polyarthropathie	85	0,0%	0,12%
M0640	Entzündliche Polyarthropathie: Mehrere Lokalisationen	894	0,5%	1,28%
M0641	Entzündliche Polyarthropathie: Schulterregion [Klavikula, Skapula, Akromioklavikular-, Schulter-, Sternoklavikulargelenk]	30	0,0%	0,04%
M0642	Entzündliche Polyarthropathie: Oberarm [Humerus, Ellenbogengelenk]	30	0,0%	0,04%
M0643	Entzündliche Polyarthropathie: Unterarm [Radius, Ulna, Handgelenk]	30	0,0%	0,04%
M0644	Entzündliche Polyarthropathie: Hand [Finger, Handwurzel, Mittelhand, Gelenke zwischen diesen Knochen]	101	0,1%	0,14%
M0645	Entzündliche Polyarthropathie: Beckenregion und Oberschenkel [Becken, Femur, Gesäß, Hüfte, Hüftgelenk, Iliosakralgelenk]	30	0,0%	0,04%
M0646	Entzündliche Polyarthropathie: Unterschenkel [Fibula, Tibia, Kniegelenk]	30	0,0%	0,04%
M0647	Entzündliche Polyarthropathie: Knöchel und Fuß [Fußwurzel, Mittelfuß, Zehen, Sprunggelenk, sonstige Gelenke des Fußes]	48	0,0%	0,07%
M0648	Entzündliche Polyarthropathie: Sonstige [Hals, Kopf, Rippen, Rumpf, Schädel, Wirbelsäule]	30	0,0%	0,04%
M0649	Entzündliche Polyarthropathie: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen	397	0,2%	0,57%
M068	Sonstige näher bezeichnete chronische Polyarthritis	554	0,3%	0,79%
M0680	Sonstige näher bezeichnete chronische Polyarthritis: Mehrere Lokalisationen	3767	2,1%	5,39%
M0681	Sonstige näher bezeichnete chronische Polyarthritis: Schulterregion [Klavikula, Skapula, Akromioklavikular-, Schulter-, Sternoklavikulargelenk]	40	0,0%	0,06%
M0682	Sonstige näher bezeichnete chronische Polyarthritis: Oberarm [Humerus, Ellenbogengelenk]	30	0,0%	0,04%
M0683	Sonstige näher bezeichnete chronische Polyarthritis: Unterarm [Radius, Ulna, Handgelenk]	69	0,0%	0,10%
M0684	Sonstige näher bezeichnete chronische Polyarthritis: Hand [Finger, Handwurzel, Mittelhand, Gelenke zwischen diesen Knochen]	276	0,2%	0,40%

M0685	Sonstige näher bezeichnete chronische Polyarthritis: Beckenregion und Oberschenkel [Becken, Femur, Gesäß, Hüfte, Hüftgelenk, Iliosakralgelenk]	30	0,0%	0,04%
M0686	Sonstige näher bezeichnete chronische Polyarthritis: Unterschenkel [Fibula, Tibia, Kniegelenk]	84	0,0%	0,12%
M0687	Sonstige näher bezeichnete chronische Polyarthritis: Knöchel und Fuß [Fußwurzel, Mittelfuß, Zehen, Sprunggelenk, sonstige Gelenke des Fußes]	158	0,1%	0,23%
M0688	Sonstige näher bezeichnete chronische Polyarthritis: Sonstige [Hals, Kopf, Rippen, Rumpf, Schädel, Wirbelsäule]	504	0,3%	0,72%
M0689	Sonstige näher bezeichnete chronische Polyarthritis: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen	1159	0,6%	1,66%
M069	Chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet	9274	5,1%	13,28%
M0690	Chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Mehrere Lokalisationen	28710	15,8%	41,10%
M0691	Chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Schulterregion [Klavikula, Skapula, Akromioklavikular-, Schulter-, Sternoklavikulargelenk]	155	0,1%	0,22%
M0692	Chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Oberarm [Humerus, Ellenbogengelenk]	56	0,0%	0,08%
M0693	Chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Unterarm [Radius, Ulna, Handgelenk]	196	0,1%	0,28%
M0694	Chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Hand [Finger, Handwurzel, Mittelhand, Gelenke zwischen diesen Knochen]	851	0,5%	1,22%
M0695	Chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Beckenregion und Oberschenkel [Becken, Femur, Gesäß, Hüfte, Hüftgelenk, Iliosakralgelenk]	113	0,1%	0,16%
M0696	Chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Unterschenkel [Fibula, Tibia, Kniegelenk]	251	0,1%	0,36%
M0697	Chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Knöchel und Fuß [Fußwurzel, Mittelfuß, Zehen, Sprunggelenk, sonstige Gelenke des Fußes]	382	0,2%	0,55%
M0698	Chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Sonstige [Hals, Kopf, Rippen, Rumpf, Schädel, Wirbelsäule]	410	0,2%	0,59%
M0699	Chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen	47761	26,2%	68,37%

M070	Distale interphalangeale Arthritis psoriatica	223	0,1%	0,32%
M0700	Distale interphalangeale Arthritis psoriatica: Mehrere Lokalisationen	544	0,3%	0,78%
M0704	Distale interphalangeale Arthritis psoriatica: Hand [Finger, Handwurzel, Mittelhand, Gelenke zwischen diesen Knochen]	205	0,1%	0,29%
M0707	Distale interphalangeale Arthritis psoriatica: Knöchel und Fuß [Fußwurzel, Mittelfuß, Zehen, Sprunggelenk, sonstige Gelenke des Fußes]	74	0,0%	0,11%
M0709	Distale interphalangeale Arthritis psoriatica: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen	282	0,2%	0,40%
M071	Arthritis mutilans	30	0,0%	0,04%
M0710	Arthritis mutilans: Mehrere Lokalisationen	227	0,1%	0,32%
M0711	Arthritis mutilans: Schulterregion [Klavikula, Skapula, Akromioklavikular-, Schulter-, Sternoklavikulargelenk]	30	0,0%	0,04%
M0712	Arthritis mutilans: Oberarm [Humerus, Ellenbogengelenk]	30	0,0%	0,04%
M0713	Arthritis mutilans: Unterarm [Radius, Ulna, Handgelenk]	30	0,0%	0,04%
M0714	Arthritis mutilans: Hand [Finger, Handwurzel, Mittelhand, Gelenke zwischen diesen Knochen]	37	0,0%	0,05%
M0715	Arthritis mutilans: Beckenregion und Oberschenkel [Becken, Femur, Gesäß, Hüfte, Hüftgelenk, Iliosakralgelenk]	30	0,0%	0,04%
M0716	Arthritis mutilans: Unterschenkel [Fibula, Tibia, Kniegelenk]	30	0,0%	0,04%
M0717	Arthritis mutilans: Knöchel und Fuß [Fußwurzel, Mittelfuß, Zehen, Sprunggelenk, sonstige Gelenke des Fußes]	30	0,0%	0,04%
M0718	Arthritis mutilans: Sonstige [Hals, Kopf, Rippen, Rumpf, Schädel, Wirbelsäule]	30	0,0%	0,04%
M0719	Arthritis mutilans: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen	90	0,0%	0,13%
M072	Spondylitis psoriatica	464	0,3%	0,66%
M073	Sonstige psoriatische Arthritiden	464	0,3%	0,66%
M0730	Sonstige psoriatische Arthritiden: Mehrere Lokalisationen	3109	1,7%	4,45%
M0731	Sonstige psoriatische Arthritiden: Schulterregion [Klavikula, Skapula, Akromioklavikular-, Schulter-, Sternoklavikulargelenk]	43	0,0%	0,06%
M0732	Sonstige psoriatische Arthritiden: Oberarm [Humerus, Ellenbogengelenk]	30	0,0%	0,04%
M0733	Sonstige psoriatische Arthritiden: Unterarm [Radius, Ulna, Handgelenk]	41	0,0%	0,06%
M0734	Sonstige psoriatische Arthritiden: Hand [Finger, Handwurzel, Mittelhand, Gelenke zwischen diesen Knochen]	184	0,1%	0,26%

M0735	Sonstige psoriatische Arthritiden: Beckenregion und Oberschenkel [Becken, Femur, Gesäß, Hüfte, Hüftgelenk, Iliosakralgelenk]	55	0,0%	0,08%
M0736	Sonstige psoriatische Arthritiden: Unterschenkel [Fibula, Tibia, Kniegelenk]	121	0,1%	0,17%
M0737	Sonstige psoriatische Arthritiden: Knöchel und Fuß [Fußwurzel, Mittelfuß, Zehen, Sprunggelenk, sonstige Gelenke des Fußes]	107	0,1%	0,15%
M0738	Sonstige psoriatische Arthritiden: Sonstige [Hals, Kopf, Rippen, Rumpf, Schädel, Wirbelsäule]	105	0,1%	0,15%
M0739	Sonstige psoriatische Arthritiden: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen	5732	3,1%	8,21%
			182112	
			ILU total	69859

3.5.11.2.4 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen

Als Mindestalter wurden 18 Jahre angenommen. Gemäß Tabellen 3.5.11.2.2.1 und 3.5.11.2.4.1 waren, soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung zulässt, Etwa 0,3% der Patienten jünger als 18 Jahre entsprechend 222 bis 251 Patienten.

Tabelle 3.5.11.2.4.1: Verordnung von Leflunomid im Alter von <18 Jahren (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	ILU+OLU
< 1 min	0,00135%	0,00000%	0,00134%	0,001%
1 < 14 min	0,06900%	0,04550%	0,08029%	0,126%
14 < 18 min	0,07441%	0,08431%	0,08564%	0,170%
< 1 max	0,04056%	0,00000%	0,04011%	0,040%
1 < 14 max	0,06895%	0,04546%	0,08023%	0,126%
14 < 18 max	0,07435%	0,08424%	0,08558%	0,170%
AGEGROUP	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	ILU+OLU
0 < 18 min	0,14477%	0,12980%	0,16727%	0,297%
0 < 18 max	0,18386%	0,12970%	0,20592%	0,336%

3.5.11.2.5 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen nach Geschlecht

Als Mindestalter wurden 18 Jahre angenommen. Gemäß Tab. 3.5.11.2.2.1 und Tab. 3.5.11.2.5.1 wurde das Alter von 18 Jahren bei beiden Geschlechtern in vergleichbarem Maße unterschritten, soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung erlaubte.

Tabelle 3.5.11.2.5.1: Verordnung von Leflunomid bei Kindern und Jugendlichen als Anteil aller Verordnungen gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU), differenziert nach Geschlecht (max/min gemäß Datenschutzregelung; 1=w, 2=m).

AGEGROUP	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**
< 1 min	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,005%	0,000%	0,005%
1 < 14 min	1	0,065%	0,002%	0,078%	2	0,005%	0,005%	0,005%
14 < 18 min	1	0,075%	0,094%	0,085%	2	0,005%	0,005%	0,005%
< 1 max	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,147%	0,000%	0,145%
1 < 14 max	1	0,065%	0,055%	0,078%	2	0,147%	0,145%	0,145%
14 < 18 max	1	0,075%	0,094%	0,085%	2	0,147%	0,145%	0,145%
AGEGROUP	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**
0 < 18 min	1	0,140%	0,096%	0,163%	2	0,015%	0,010%	0,015%
0 < 18 max	1	0,140%	0,150%	0,162%	2	0,441%	0,289%	0,434%

3.5.11.2.6 Analyse der Diagnosen in der Off-Label-Gruppe

In der OLU-Gruppe waren 600 Diagnosen mit 84.451 Nennungen zu sichten. An Rang 2 fand sich der Kode L405 (Psoriasis-Arthropathie) mit 26,2% der OLU-Gruppe, an Rang 11 der Kode L409 (Psoriasis, nicht näher bezeichnet) mit 15,1% der OLU-Gruppe, an Rang 13 der Kode L400 (Psoriasis vulgaris) mit 14,9% der OLU-Gruppe, an Rang 27 der Kode M130 (Polyarthritis, nicht näher bezeichnet) mit 14,9% der OLU-Gruppe (Tab. 3.5.11.2.6.1). Der Kode L405 würde einem In-Label-Use entsprechen, wenn man unvollständiges Kodieren akzeptiert. Die beiden weiteren Kodes L400 und M130 könnten zwar als Signal eines In-Label-Use (wenn auch als Fehlkodierung) interpretiert werden, sind gegenüber dem Kode L405 nicht disjunkt, so daß die Anteile nicht als additiv interpretiert werden konnten. Damit würde sich der Off-Label-Use um mindestens 26,2% auf 4,8% reduzieren.

Tabelle 3.5.11.2.6.1: Verordnung von Leflunomid außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): die 20 am häufigsten genannten quantifizierten Diagnosen (361% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
I1090	Essentielle Hypertonie, nicht näher bezeichnet: Ohne Angabe einer hypertensiven Krise	2319	2,7%	47,6%
L405	Psoriasis-Arthropathie	1279	1,5%	26,2%
I1000	Benigne essentielle Hypertonie: Ohne Angabe einer hypertensiven Krise	1186	1,4%	24,3%
M7909	Rheumatismus, nicht näher bezeichnet: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen	1148	1,4%	23,5%
H522	Astigmatismus	1074	1,3%	22,0%
H524	Presbyopie	894	1,1%	18,3%
E780	Reine Hypercholesterinämie	849	1,0%	17,4%
Z129	Spezielle Verfahren zur Untersuchung auf Neubildung, nicht näher bezeichnet	802	0,9%	16,4%

E1190	Nicht primär insulinabhängiger Diabetes mellitus [Typ-2-Diabetes]: Ohne Komplikationen: Nicht als entgleist bezeichnet	795	0,9%	16,3%
H520	Hypermetropie	794	0,9%	16,3%
L409	Psoriasis, nicht näher bezeichnet	738	0,9%	15,1%
Z251	Notwendigkeit der Impfung gegen Grippe [Influenza]	733	0,9%	15,0%
L400	Psoriasis vulgaris	727	0,9%	14,9%
F329	Depressive Episode, nicht näher bezeichnet	716	0,8%	14,7%
E785	Hyperlipidämie, nicht näher bezeichnet	648	0,8%	13,3%
M8199	Osteoporose, nicht näher bezeichnet: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen	647	0,8%	13,3%
M353	Polymyalgia rheumatica	604	0,7%	12,4%
M179	Gonarthrose, nicht näher bezeichnet	578	0,7%	11,9%
E790	Hyperurikämie ohne Zeichen von entzündlicher Arthritis oder tophischer Gicht	541	0,6%	11,1%
M512	Sonstige näher bezeichnete Bandscheibenverlagerung	537	0,6%	11,0%

Weitere disjunkte, spezifische Kodes zu Autoimmungkrankheiten wie systemischer Lupus erythematodes, Wegener-Granulomatose, Riesenzellarteriitiden, Panarteriitis nodosa u.a.m. (Tab. 3.5.11.2.6.2) konnten etwa 49% des Off-Label-Use aufklären. Dabei handelt es sich um seltene Krankheiten.

Tabelle 3.5.11.2.6.2: Verordnung von Leflunomid außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): quantifizierte Diagnosen zu Autoimmunkrankheiten (193% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
G635	Polyneuropathie bei Systemkrankheiten des Bindegewebes	31	0,3%	0,6%
I776	Arteriitis, nicht näher bezeichnet	267	2,9%	5,5%
L400	Psoriasis vulgaris	727	8,0%	14,9%
L403	Psoriasis pustulosa palmoplantaris	33	0,4%	0,7%
L405	Psoriasis-Arthropathie	1279	14,1%	26,2%
L408	Sonstige Psoriasis	152	1,7%	3,1%
L409	Psoriasis, nicht näher bezeichnet	738	8,1%	15,1%
L930	Diskoider Lupus erythematodes	175	1,9%	3,6%
M083	Juvenile chronische Arthritis (seronegativ), polyartikuläre Form	118	1,3%	2,4%
M0840	Juvenile chronische Arthritis, oligoartikuläre Form: Mehrere Lokalisationen	47	0,5%	1,0%
M0899	Juvenile Arthritis, nicht näher bezeichnet: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen	96	1,1%	2,0%
M130	Polyarthritis, nicht näher bezeichnet	449	4,9%	9,2%
M1316	Monarthritis, anderenorts nicht klassifiziert: Unterschenkel [Fibula, Tibia, Kniegelenk]	36	0,4%	0,7%

M1380	Sonstige näher bezeichnete Arthritis: Mehrere Lokalisationen	30	0,3%	0,6%
M139	Arthritis, nicht näher bezeichnet	41	0,5%	0,8%
M1390	Arthritis, nicht näher bezeichnet: Mehrere Lokalisationen	35	0,4%	0,7%
M1399	Arthritis, nicht näher bezeichnet: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen	419	4,6%	8,6%
M301	Panarteriitis mit Lungenbeteiligung	35	0,4%	0,7%
M313	Wegener-Granulomatose	366	4,0%	7,5%
M314	Aortenbogen-Syndrom [Takayasu-Syndrom]	30	0,3%	0,6%
M315	Riesenzellarteriitis bei Polymyalgia rheumatica	114	1,3%	2,3%
M316	Sonstige Riesenzellarteriitis	175	1,9%	3,6%
M321	Systemischer Lupus erythematodes mit Beteiligung von Organen oder Organsystemen	62	0,7%	1,3%
M328	Sonstige Formen des systemischen Lupus erythematodes	42	0,5%	0,9%
M329	Systemischer Lupus erythematodes, nicht näher bezeichnet	104	1,1%	2,1%
M340	Progressive systemische Sklerose	39	0,4%	0,8%
M341	CR(E)ST-Syndrom	33	0,4%	0,7%
M349	Systemische Sklerose, nicht näher bezeichnet	64	0,7%	1,3%
M350	Sicca-Syndrom [Sjögren-Syndrom]	233	2,6%	4,8%
M351	Sonstige Overlap-Syndrome	109	1,2%	2,2%
M353	Polymyalgia rheumatica	604	6,6%	12,4%
M358	Sonstige näher bezeichnete Krankheiten mit Systembeteiligung des Bindegewebes	37	0,4%	0,8%
M359	Krankheit mit Systembeteiligung des Bindegewebes, nicht näher bezeichnet	287	3,2%	5,9%
M450	Spondylitis ankylosans	66	0,7%	1,4%
M4500	Spondylitis ankylosans: Mehrere Lokalisationen der Wirbelsäule	148	1,6%	3,0%
M4509	Spondylitis ankylosans: Nicht näher bezeichnete Lokalisation	370	4,1%	7,6%
M790	Rheumatismus, nicht näher bezeichnet	169	1,9%	3,5%
M7900	Rheumatismus, nicht näher bezeichnet: Mehrere Lokalisationen	130	1,4%	2,7%
M7909	Rheumatismus, nicht näher bezeichnet: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen	1148	12,6%	23,5%
M797	Fibromyalgie	31	0,3%	0,6%
M7970	Fibromyalgie: Mehrere Lokalisationen	228	2,5%	4,7%
N085	Glomeruläre Krankheiten bei Systemkrankheiten des Bindegewebes	98	1,1%	2,0%
			9097	4876

Beim Vergleich der Häufigkeiten (Anteil an der Gruppe) der Nennungen aller ICD-Kodes der OLU-Gruppe mit den Häufigkeiten derselben Kodes der ILU-Gruppe wurden 5 Kodes der OLU-Gruppe in der ILU-Gruppe nicht angetroffen. Die angetroffenen Kodes bedeuten, daß in der ILU-Gruppe diese Diagnosen als Komorbiditäten oder Diagnosewechsel im Beobachtungszeitraum vertreten waren, die in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use hätten motiviert haben können, sofern es sich nicht um scheinbaren Off-Label-Use infolge unvollständiger Kodierung handelte. 112 Kodes

(einschließlich der in der ILU-Gruppe nicht angetroffenen) waren in der OLU-Gruppe häufiger als in der ILU-Gruppe, 488 Kodes in der ILU-Gruppe (Abb. 3.5.11.6.1). Formallogisch kann nicht davon ausgegangen werden, nur die in der OLU-Gruppe häufigeren Diagnosen kämen als Motiv für einen Off-Label-Use in Frage, denn z.B. eine Komorbidität in der ILU-Gruppe kann sehr wohl in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use initiiert haben. Ist ein Kode aber in der OLU-Gruppe häufiger vertreten, so darf dies als einen beabsichtigten Off-Label-Use stützend interpretiert werden. Zahlreiche der identifizierten seltenen Krankheiten waren in der OLU-Gruppe häufiger als in der ILU-Gruppe (Tab. 3.5.11.2.6.3).

Tabelle 3.5.11.2.6.3: Verordnung von Leflunomid außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Vergleich mit den Häufigkeiten in der ILU-Gruppe (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe): Die 60 Diagnosen mit den größten Differenzen (99% der ILU-Gruppe, 223% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	Differenz Anteil in OLU-Gruppe minus ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an ILU total	ErsterWert von Anteil an OLU-Gruppe	ErsterWert von ICD_TITEL_2010/2011
L405	10,67%	15,56%	26,23%	Psoriasis-Arthropathie
M313	7,22%	0,29%	7,51%	Wegener-Granulomatose
M353	7,14%	5,25%	12,39%	Polymyalgia rheumatica
L409	6,07%	9,06%	15,14%	Psoriasis, nicht näher bezeichnet
M4509	5,57%	2,02%	7,59%	Spondylitis ankylosans: Nicht näher bezeichnete Lokalisation
L400	5,05%	9,86%	14,91%	Psoriasis vulgaris
I776	4,48%	0,99%	5,48%	Arteriitis, nicht näher bezeichnet
Z940	4,10%	0,00%	4,10%	Zustand nach Nierentransplantation
N185	3,74%	0,36%	4,10%	Chronische Nierenkrankheit, Stadium 5
D638	3,28%	1,17%	4,45%	Anämie bei sonstigen chronischen, anderenorts klassifizierten Krankheiten
M316	3,14%	0,45%	3,59%	Sonstige Riesenzellarteriitis
M359	3,00%	2,88%	5,89%	Krankheit mit Systembeteiligung des Bindegewebes, nicht näher bezeichnet
N258	2,84%	0,54%	3,38%	Sonstige Krankheiten infolge Schädigung der tubulären Nierenfunktion
L930	2,82%	0,77%	3,59%	Diskoider Lupus erythematodes
J991	2,57%	0,18%	2,75%	Krankheiten der Atemwege bei sonstigen diffusen Bindegewebskrankheiten
D90	2,57%	1,41%	3,98%	Immunkompromittierung nach Bestrahlung, Chemotherapie und sonstigen immunsuppressiven Maßnahmen
M4500	2,27%	0,76%	3,04%	Spondylitis ankylosans: Mehrere Lokalisationen der Wirbelsäule
Z992	2,16%	0,20%	2,36%	Langzeitige Abhängigkeit von Dialyse bei Niereninsuffizienz
N184	2,16%	1,35%	3,51%	Chronische Nierenkrankheit, Stadium 4
I1510	2,04%	0,22%	2,26%	Hypertonie als Folge von sonstigen Nierenkrankheiten: Ohne Angabe einer hypertensiven Krise

N19	1,96%	5,67%	7,63%	Nicht näher bezeichnete Niereninsuffizienz
M315	1,95%	0,39%	2,34%	Riesenzellarteriitis bei Polymyalgia rheumatica
N085	1,91%	0,10%	2,01%	Glomeruläre Krankheiten bei Systemkrankheiten des Bindegewebes
M083	1,85%	0,57%	2,42%	Juvenile chronische Arthritis (seronegativ), polyartikuläre Form
M329	1,65%	0,49%	2,13%	Systemischer Lupus erythematodes, nicht näher bezeichnet
M0899	1,56%	0,41%	1,97%	Juvenile Arthritis, nicht näher bezeichnet: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen
N189	1,46%	3,56%	5,02%	Chronische Nierenkrankheit, nicht näher bezeichnet
T8610	1,44%	0,00%	1,44%	Akute Funktionsverschlechterung eines Nierentransplantates
E211	1,36%	0,63%	1,99%	Sekundärer Hyperparathyreoidismus, anderenorts nicht klassifiziert
M351	1,36%	0,88%	2,24%	Sonstige Overlap-Syndrome
Z491	1,30%	0,16%	1,46%	Extrakorporale Dialyse
E875	1,26%	1,06%	2,32%	Hyperkaliämie
N059	1,21%	0,35%	1,56%	Nicht näher bezeichnetes nephritisches Syndrom: Art der morphologischen Veränderung nicht näher bezeichnet
N183	1,21%	6,22%	7,42%	Chronische Nierenkrankheit, Stadium 3
H209	1,14%	0,57%	1,70%	Iridozyklitis, nicht näher bezeichnet
M321	1,08%	0,20%	1,27%	Systemischer Lupus erythematodes mit Beteiligung von Organen oder Organsystemen
M450	1,07%	0,28%	1,35%	Spondylitis ankylosans
Z019	1,04%	0,95%	1,99%	Spezielle Untersuchung, nicht näher bezeichnet
M349	0,97%	0,34%	1,31%	Systemische Sklerose, nicht näher bezeichnet
T8611	0,92%	0,00%	0,92%	Chronische Funktionsverschlechterung eines Nierentransplantates
M461	0,91%	1,19%	2,09%	Sakroiliitis, anderenorts nicht klassifiziert
Y579	0,90%	2,87%	3,77%	Komplikationen durch Arzneimittel oder Drogen
M0840	0,79%	0,18%	0,96%	Juvenile chronische Arthritis, oligoartikuläre Form: Mehrere Lokalisationen
M2550	0,75%	2,94%	3,69%	Gelenkschmerz: Mehrere Lokalisationen
J039	0,73%	1,34%	2,07%	Akute Tonsillitis, nicht näher bezeichnet
L408	0,73%	2,39%	3,12%	Sonstige Psoriasis
M340	0,71%	0,09%	0,80%	Progressive systemische Sklerose
B349	0,70%	1,79%	2,48%	Virusinfektion, nicht näher bezeichnet
M301	0,67%	0,04%	0,72%	Panarteriitis mit Lungenbeteiligung
I730	0,67%	1,58%	2,26%	Raynaud-Syndrom
M328	0,65%	0,21%	0,86%	Sonstige Formen des systemischen Lupus erythematodes

T8619	0,64%	0,00%	0,64%	Sonstige und nicht näher bezeichnete Funktionsstörung, Versagen und Abstoßung eines Nierentransplantates
I1200	0,62%	0,78%	1,39%	Hypertensive Nierenkrankheit mit Niereninsuffizienz: Ohne Angabe einer hypertensiven Krise
M314	0,62%	0,00%	0,62%	Aortenbogen-Syndrom [Takayasu-Syndrom]
E872	0,61%	0,36%	0,96%	Azidose
G635	0,55%	0,09%	0,64%	Polyneuropathie bei Systemkrankheiten des Bindegewebes
N40	0,53%	6,45%	6,97%	Prostatahyperplasie
M148	0,51%	0,31%	0,82%	Arthropathien bei sonstigen näher bezeichneten, anderenorts klassifizierten Krankheiten
I1500	0,51%	0,19%	0,70%	Renovaskuläre Hypertonie: Ohne Angabe einer hypertensiven Krise
M341	0,51%	0,17%	0,68%	CR(E)ST-Syndrom

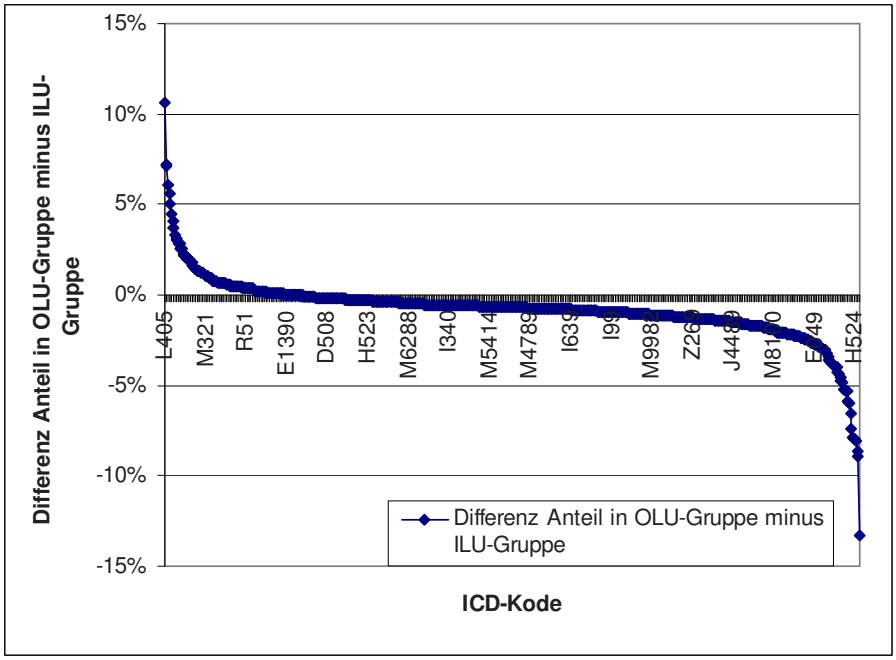


Abbildung 3.5.11.2.6.1: Verordnung von Leflunomid außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) der Diagnosen

3.5.11.3 Bewertung:

Der Off-Label-Use von Leflunomid belief sich nach Rekonstruktion für unvollständiges Kodieren auf 4,8%. Dieser Off-Label-Use konnte durch den Einsatz bei zahlreichen Autoimmunkrankheiten erklärt werden. Es musste aber offen bleiben, wie vollständig der Off-Label-Use dadurch aufgeklärt wurde.

Das weibliche Geschlecht hatte einen Anteil von etwa 72% (Datenschutzregelung), was mit der Geschlechtswendigkeit u.a. der rheumatoiden Arthritis vereinbar wäre.

Das Mindestalter von 18 Jahren wurde bei etwa 0,3% entsprechend 222 bis 251 Patienten unterschritten, soweit die Datenschutzregelung eine Aussage erlaubte.

3.5.11.3.1 OLU-Relevanz aus Perspektive seltener Krankheiten

Als seltenen Krankheiten konnten zahlreiche Autoimmunkrankheiten identifiziert werden, die den Off-Label-Use motiviert haben könnten.

3.5.11.3.2 OLU-Relevanz aus quantitativer Perspektive

Der Off-Label-Use von Leflunomid belief sich formal auf 4,8%.

3.5.12 Lenalidomid (L04AX04)

3.5.12.1 Anwendungsgebiete (2007/2017):

Multiples Myelom

Revlimid als Monotherapie ist indiziert für die Erhaltungstherapie von erwachsenen Patienten mit neu diagnostiziertem multiplem Myelom nach einer autologen

Stammzelltransplantation.

Revlimid als Kombinationstherapie (siehe Abschnitt 4.2) ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit unbehandeltem multiplem Myelom, die nicht transplantierbar sind.

Revlimid ist in Kombination mit Dexamethason indiziert für die Behandlung des multiplen Myeloms bei erwachsenen Patienten, die mindestens eine vorausgegangene Therapie erhalten haben.

Myelodysplastische Syndrome

Revlimid als Monotherapie ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit transfusionsabhängiger Anämie infolge myelodysplastischer Syndrome mit Niedrig- oder lntermediär-1-Risiko in Verbindung mit einer isolierten Deletion 5q als zytogenetische Anomalie, wenn andere Behandlungsoptionen nicht ausreichend oder nicht angemessen sind.

Mantelzell-Lymphom

Revlimid als Monotherapie ist indiziert für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem Mantelzell-Lymphom

Die optimale Behandlungsdauer ist nicht festgeschrieben.

Als Mindestalter wurden 18 Jahre angenommen („Revlimid darf bei Kindern und Jugendlichen von der Geburt bis zu einem Alter von < 18 Jahren nicht angewendet werden, da Bedenken hinsichtlich der Sicherheit bestehen“).

Operationalisierung der Anwendungsgebiete:

- C90.0- Multiples Myelom
- C83.1 Mantelzell-Lymphom (ICD-10 2011)
- D46.6 Myelodysplastisches Syndrom mit isolierter del(5q)-Chromosomenanomalie
- D63.-* Anämie bei chronischen, anderenorts klassifizierten Krankheiten
- Z51.3 Bluttransfusion ohne angegebene Diagnose

Kritik der Operationalisierung

Die Operationalisierung wurde nur als gut bewertet, weil die Nebenbedingungen unzureichend gewürdigt werden konnten. Die Zulassung der Indikation Mantelzell-Lymphom erfolgte 2016, stellte also im Beobachtungszeitraum Off-Label-Use dar.

3.5.12.2. Ergebnisse:

3.5.12.2.1 Übersicht: Verordnungen nach Altersgruppen

Mit Lenalidomid wurden n=4.102 (OLU+ILU) bzw. n=4.004 (ILU+IOLU) Patienten behandelt (Tab. 3.5.12.2.1.1). Bei 99,88% der Patienten standen der Auswertung ambulant und ggf. anläßlich eines stationären Aufenthaltes im Beobachtungszeitraum kodierte Diagnosen, bei dem Rest ausschließlich anläßlich eines stationären Aufenthaltes kodierte Diagnosen zur Verfügung. Patienten mit IOLU machten 61% der OLU-Patienten aus. In erster Betrachtung gemäß Operationalisierung betrug ILU 96%, OLU 4% und IOLU 2%.

Tabelle 3.5.12.2.1.1: Verordnung von Lenalidomid im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU)

	CNT_D_PSID **_IOLU**	CNT_D_PSID **_ILU**	CNT_D_PSID **_OLU**	Anteil IOLU an OLU	Anteil ambulant
	90	3954	148	60,81%	
total	4044		4102		
total	2,2%	96,4%	3,6%		
ambulant	155	3866	231	67,10%	
	4021		4097		
	3,9%	94,4%	5,6%		99,88%

Die Altersverteilungen der drei Gruppen (ILU, OLU, IOLU) waren vergleichbar mit Gipfeln in der 8. Dekade (Tab. 3.5.12.2.1.2, Abb. 3.5.12.2.2.1), soweit die Datenschutzregelung eine Einschätzung erlaubte.

Tabelle 3.5.12.2.1.2: Verordnung von Lenalidomid im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	CNT_D_PSID **_IOLU**	CNT_D_PSID **_ILU**	CNT_D_PSID **_OLU**
< 1			
1 < 14		30	
14 < 18			
18 < 30	30	30	30
30 < 40	30	30	30
40 < 50	30	200	30
50 < 60	30	599	30
60 < 70	30	1235	30
70 < 80	33	1557	57
80 < 90	30	336	30
90 < 100		30	
>= 100			
subtotal min	39	3931	63
subtotal max	213	4047	237
total min	3970		3994

total max	4260		4284
total min	1,0%	98,4%	1,6%
total max	5,0%	94,5%	5,5%

3.5.12.2.2 Übersicht: Verordnungen nach Geschlecht und Altersgruppen

Bei einem Anteil von etwa 46% (Datenschutzregelung) des weiblichen Geschlechtes („1“) war die Quote des OLU bezüglich des Anwendungsgebietes bei beiden Geschlechtern vergleichbar (Tab. 3.5.12.2.2.1, Abb. 3.5.12.2.2.1), soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung erlaubte.

Tabelle 3.5.12.2.2.1: Verordnung von Lenalidomid im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht (1=w, 2=m)

AGEGROUP	SEX	CNT_D_PSID_**IOLU**	CNT_D_PSID_**ILU**	CNT_D_PSID_**OLU**	SEX	CNT_D_PSID_**IOLU**	CNT_D_PSID_**ILU**	CNT_D_PSID_**OLU**
< 1	1				2	0	0	0
1 < 14	1		30		2	0	0	0
14 < 18	1				2	0	0	0
18 < 30	1				2	30	30	30
30 < 40	1	30	30	30	2	0	30	30
40 < 50	1	30	79	30	2	30	121	30
50 < 60	1	30	248	30	2	30	351	30
60 < 70	1	30	547	30	2	30	688	30
70 < 80	1	30	734	36	2	30	823	30
80 < 90	1	30	175	30	2	30	161	30
90 < 100	1		30		2	0	30	0
>= 100	1				2	0	0	0
subtotal min		6	1786	41		6	2147	7
subtotal max		180	1873	186		180	2234	210
total min		1792		1827		2153		2154
total max		2053		2059		2414		2444
total min		0,3%	97,8%	2,2%		0,3%	99,7%	0,3%
total max		8,8%	91,0%	9,0%		7,5%	91,4%	8,6%
total min								3981
total max								4503
total min				45,9%				54,1%
total max				45,7%				54,3%

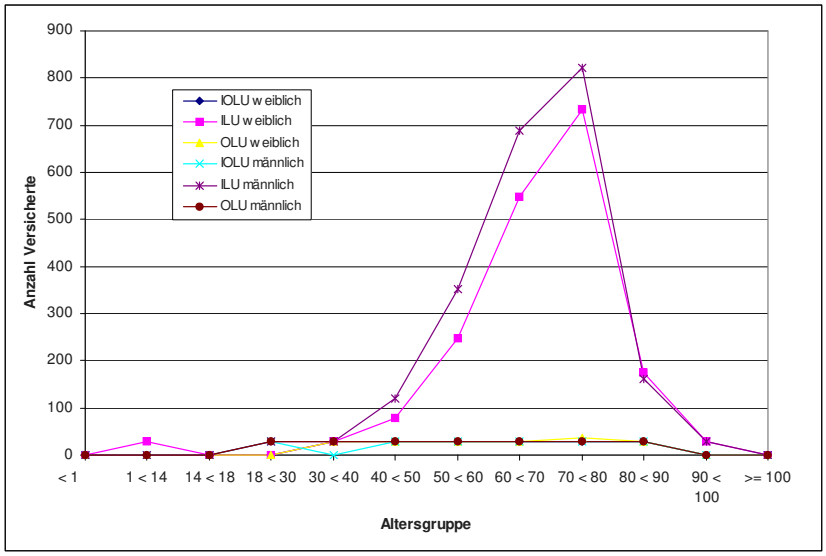


Abbildung 3.5.12.2.2.1: Verordnung von Lenalidomid im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht

3.5.12.2.3 Analyse der Diagnosen in der In-Label-Gruppe

In der ILU-Gruppe fanden sich 6.940 Nennungen von 7 Kodes gemäß Operationalisierung, also die Größe der ILU-Gruppe 1,7fach übersteigend (Tab. 3.5.12.2.3.1). Ursachen können nur Mehrfachkodierungen sein, also Komorbiditäten und oder infolge zwischen Ärzten und über die Quartale variierender Kodiergewohnheiten wechselnde Kodes, auch unterschiedliche Kodes zum selben Sachverhalt. Dennoch ist sicher, daß jedem Versicherten der ILU-Gruppe mindestens einmal einer dieser In-Label-Kodes zugeordnet wurde. Führend war das multiple Myelom.

Tabelle 3.5.12.2.3.1: Verordnung von Lenalidomid im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU): Versicherte mit Nennung der Indikationen

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen	Anteil an ILU total
C900	Plasmozytom [Multiples Myelom]	1342	19,3%	33,94%
C9000	Plasmozytom [Multiples Myelom]: Ohne Angabe einer kompletten Remission	3848	55,4%	97,32%
C9001	Plasmozytom [Multiples Myelom]: In kompletter Remission	227	3,3%	5,74%
D466	Myelodysplastisches Syndrom mit isolierter del(5q)-Chromosomenanomalie	30	0,4%	0,76%
D630	Anämie bei Neubildungen	1195	17,2%	30,22%
D638	Anämie bei sonstigen chronischen, anderenorts klassifizierten Krankheiten	220	3,2%	5,56%
Z513	Bluttransfusion ohne angegebene Diagnose	78	1,1%	1,97%
			6940	
			ILU total	3954

3.5.12.2.4 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen

Als Mindestalter wurden 18 Jahre angenommen. Gemäß Tabellen 3.5.12.2.2.1 und 3.5.12.2.4.1 waren, soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung zulässt, 0,03% bis 0,7% der Patienten jünger als 18 Jahre entsprechend 1 bis 30 Patienten.

Tabelle 3.5.12.2.4.1: Verordnung von Lenalidomid im Alter von <18 Jahren (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	ILU+OLU
< 1 min	0,00000%	0,00000%	0,00000%	0,000%
1 < 14 min	0,00000%	0,02504%	0,00000%	0,025%
14 < 18 min	0,00000%	0,00000%	0,00000%	0,000%
< 1 max	0,00000%	0,00000%	0,00000%	0,000%
1 < 14 max	0,00000%	0,70028%	0,00000%	0,700%
14 < 18 max	0,00000%	0,00000%	0,00000%	0,000%
AGEGROUP	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	ILU+OLU
0 < 18 min	0,00000%	0,02504%	0,00000%	0,025%
0 < 18 max	0,00000%	0,70028%	0,00000%	0,700%

3.5.12.2.5 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen nach Geschlecht

Als Mindestalter wurden 18 Jahre angenommen. Gemäß Tab. 3.5.12.2.2.1 und Tab. 3.5.12.2.5.1 wurde das Alter von 18 Jahren nur beim weiblichen Geschlecht unterschritten, soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung erlaubte.

Tabelle 3.5.12.2.5.1: Verordnung von Lenalidomid bei Kindern und Jugendlichen als Anteil aller Verordnungen gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU), differenziert nach Geschlecht (max/min gemäß Datenschutzregelung; 1=w, 2=m).

AGEGROUP	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**
< 1 min	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%
1 < 14 min	1	0,000%	0,055%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%
14 < 18 min	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%
< 1 max	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%
1 < 14 max	1	0,000%	1,457%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%
14 < 18 max	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%
AGEGROUP	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**
0 < 18 min	1	0,000%	0,055%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%
0 < 18 max	1	0,000%	1,457%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%

3.5.12.2.6 Analyse der Diagnosen in der Off-Label-Gruppe

In der OLU-Gruppe waren 3 Diagnosen mit 134 Nennungen zu sichten. An Rang 1 fand sich der unspezifische Kode D469 (Myelodysplastisches Syndrom, nicht näher bezeichnet) mit 37,8% der OLU-Gruppe (Tab. 3.5.12.2.6.1). Hinter diesem Kode könnte sich In-Label-Use verbergen, sofern man die Vorschrift spezifischst möglichen Kodierens ignoriert.

Tabelle 3.5.12.2.6.1: Verordnung von Lenalidomid außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): die quantifizierten Diagnosen (91% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
D469	Myelodysplastisches Syndrom, nicht näher bezeichnet	56	41,8%	37,8%
D649	Anämie, nicht näher bezeichnet	32	23,9%	21,6%
I1090	Essentielle Hypertonie, nicht näher bezeichnet: Ohne Angabe einer hypertensiven Krise	46	34,3%	31,1%
Gesamt Ergebnis		134	134	148

Unter den nicht quantifizierten Diagnosen fanden sich einige, die den Off-Label-Use motiviert haben könnten (Tab. 3.5.12.2.6.2), darunter auch seltene Krankheiten.

Tabelle 3.5.12.2.6.2: Verordnung von Lenalidomid außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): unquantifizierte Diagnosen

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011
C810	Hodgkin-Krankheit [Lymphogranulomatose]: Lymphozytenreiche Form
C812	Hodgkin-Krankheit [Lymphogranulomatose]: Gemischtzellige Form
C819	Hodgkin-Krankheit, nicht näher bezeichnet
C829	Follikuläres Non-Hodgkin-Lymphom, nicht näher bezeichnet
C831	Non-Hodgkin-Lymphom: Kleinzellig, gekerbt (diffus)
C833	Non-Hodgkin-Lymphom: Großzellig (diffus)
C838	Sonstige Typen des diffusen Non-Hodgkin-Lymphoms
C839	Diffuses Non-Hodgkin-Lymphom, nicht näher bezeichnet
C851	B-Zell-Lymphom, nicht näher bezeichnet
C857	Sonstige näher bezeichnete Typen des Non-Hodgkin-Lymphoms
C859	Non-Hodgkin-Lymphom, Typ nicht näher bezeichnet
C9110	Chronische lymphatische Leukämie: Ohne Angabe einer kompletten Remission
D467	Sonstige myelodysplastische Syndrome
D469	Myelodysplastisches Syndrom, nicht näher bezeichnet
D471	Chronische myeloproliferative Krankheit
D474	Osteomyelofibrose
D6110	Aplastische Anämie infolge zytostatischer Therapie
D648	Sonstige näher bezeichnete Anämien
D649	Anämie, nicht näher bezeichnet

Der Vergleich der Häufigkeiten (Anteil an der Gruppe) der Nennungen aller ICD-Kodes der OLU-Gruppe mit den Häufigkeiten derselben Kodes der ILU-Gruppe konnte infolge der Datenschutzregelung nicht sinnvoll gelingen. Immerhin wurde der Kode D469 in der OLU-Gruppe mit 37,8% deutlich häufiger als in der ILU-Gruppe mit 3% angetroffen.

3.5.12.3 Bewertung:

Der Off-Label-Use von Lenalidomid belief sich auf 3,6%. Dieser Off-Label-Use konnte infolge der Datenschutzregelung nicht quantifizierend aufgeklärt werden. Andere myelodysplastische Syndrome und Non-Hodgkin-Lymphome könnten Motiv für den Off-Label-Use gewesen sein, wobei es sich um seltene Krankheiten handelt. Dazu gehörten Mantelzell-Lymphome, für die Lenalidomd im Beobachtungszeitraum noch nicht zugelassen war.

Das weibliche Geschlecht hatte einen Anteil von etwa 46% (Datenschutzregelung), was mit der Geschlechtswendigkeit des Multiplen Myeloms vereinbar wäre.

Das Mindestalter von 18 Jahren wurde bei 0,03% bis 0,7% entsprechend 1 bis 30 Patienten unterschritten, soweit die Datenschutzregelung eine Aussage erlaubte.

3.5.12.3.1 OLU-Relevanz aus Perspektive seltener Krankheiten

Als seltenen Krankheiten konnten myelodysplastische Syndrome und Non-Hodgkin-Lymphome identifiziert werden, die den Off-Label-Use motiviert haben könnten.

3.5.12.3.2 OLU-Relevanz aus quantitativer Perspektive

Der Off-Label-Use von Lenalidomid belief sich formal auf 3,6%.

3.5.13 Methotrexat (L01BA01, L04AX03, M01CX01)

3.5.13.1 Anwendungsgebiete (1991/2007/2016):

ATC L01BA01 (Antineoplastische Mittel)

Methotrexat in niedriger (Einzeldosis < 100 mg/m2 Körperoberfläche [KOF]) und mittelhoher Dosierung (Einzeldosis 100-1000 mg/m2 KOF) ist angezeigt bei folgenden onkologischen Erkrankungen:

Maligne Trophoblasttumoren

- als Monochemotherapie bei Patientinnen mit guter Prognose („low risk")
- in Kombination mit anderen zytostatischen Arzneimitteln bei Patientinnen mit schlechter Prognose („high risk")

Mammakarzinome

- in Kombination mit anderen zytostatischen Arzneimitteln zur adjuvanten Therapie nach Resektion des Tumors oder Mastektomie sowie zur palliativen Therapie im fortgeschrittenen Stadium

Karzinome im Kopf-Hals-Bereich

- zur palliativen Monotherapie im metastasierten Stadium oder bei Rezidiven

Non-Hodgkin-Lymphome

- im Erwachsenenalter:

  Zur Behandlung von Non-Hodgkin-Lymphomen von intermediärem oder hohem Malignitätsgrad in Kombination mit anderen zytostatischen Arzneimitteln

- im Kindesalter:

  in Kombination mit anderen zytostatischen Arzneimitteln

Akute lymphatische Leukämien (ALL)

Methotrexat in niedriger Dosierung wird angewendet zur Behandlung akuter lymphatischer Leukämien im Kindes- und Erwachsenenalter im Rahmen komplexer Therapieprotokolle in Kombination mit anderen zytostatischen Arzneimitteln zur remissionserhaltenden Therapie (bei systemischer Anwendung).

ATC L04AX03 (Immunsuppressiva)

- schwere Formen der aktiven rheumatoiden Arthritis (chronische Polyarthritis)
  a) wenn eine Therapie mit anderen Basistherapeutika oder mit nichtsteroidalen Antiphlogistika (nonsteroidal antiinflammatory drugs, NSAID) nicht ausreichend wirksam ist oder nicht vertragen wird
  b) bei primär besonders aggressiv verlaufenden („malignen") Formen der rheumatoiden Arthritis (chronische Polyarthritis)
- polyarthritische Formen der schweren aktiven juvenilen idiopathischen Arthritis (JIA) ab dem 3. Lebensjahr bei mangelndem Ansprechen auf NSAR
- schwere Formen der Psoriasis vulgaris, insbesondere vom Plaque-Typ, und der Psoriasis arthropathica, die mit einer konventionellen Therapie nicht ausreichend behandelbar sind

ATC M01CX01 (spezifische Antirheumatika)

- schwere Formen der aktiven rheumatoiden Arthritis (chronische Polyarthritis)
  a) wenn eine Therapie mit anderen Basistherapeutika oder mit nichtsteroidalen Antiphlogistika (nonsteroidal antiinflammatory drugs, NSAID) nicht ausreichend wirksam ist oder nicht vertragen wird
  b) bei primär besonders aggressiv verlaufenden („malignen") Formen der rheumatoiden Arthritis (chronische Polyarthritis)
- polyarthritische Formen der schweren aktiven juvenilen idiopathischen Arthritis (JIA) ab dem 3. Lebensjahr bei mangelndem Ansprechen auf NSAR
- schwere Formen der Psoriasis vulgaris, insbesondere vom Plaque-Typ, und der Psoriasis arthropathica, die mit einer konventionellen Therapie nicht ausreichend behandelbar sind

Die verschiedenen Fertigarzneimittel unterscheiden sich – auch bei gleichem ATC-Kode - in ihren Anwendungsgebieten.

Die optimale Behandlungsdauer ist nicht festgeschrieben.

Als Mindestalter wurden 4 Jahre angenommen („Bei der Anwendung von Methotrexat bei Kindern ist mit besonderer Vorsicht und nach den entsprechenden Therapieprotokollen vorzugehen.“).

Operationalisierung der Anwendungsgebiete:

- C00.- Bösartige Neubildung der Lippe
- C01 Bösartige Neubildung des Zungengrundes
- C02.- Bösartige Neubildung sonstiger und nicht näher bezeichneter Teile der Zunge
- C03.- Bösartige Neubildung des Zahnfleisches
- C04.- Bösartige Neubildung des Mundbodens
- C05.- Bösartige Neubildung des Gaumens
- C06.- Bösartige Neubildung sonstiger und nicht näher bezeichneter Teile des Mundes
- C07 Bösartige Neubildung der Parotis
- C08.- Bösartige Neubildung sonstiger und nicht näher bezeichneter großer Speicheldrüsen
- C09.- Bösartige Neubildung der Tonsille
- C10.- Bösartige Neubildung des Oropharynx
- C11.- Bösartige Neubildung des Nasopharynx
- C12 Bösartige Neubildung des Recessus piriformis
- C13.- Bösartige Neubildung des Hypopharynx
- C14.- Bösartige Neubildung sonstiger und ungenau bezeichneter Lokalisationen der Lippe, der Mundhöhle und des Pharynx
- C40.- Bösartige Neubildung des Knochens und des Gelenkknorpels der Extremitäten
- C41.- Bösartige Neubildung des Knochens und des Gelenkknorpels sonstiger und nicht näher bezeichneter Lokalisationen
- C50.- Bösartige Neubildung der Brustdrüse [Mamma]
- C79.3 Sekundäre bösartige Neubildung des Gehirns und der Hirnhäute
- C82.- Follikuläres Lymphom
- C83.- Nicht follikuläres Lymphom
- C84.- Reifzellige T/NK-Zell-Lymphome
- C85.- Sonstige und nicht näher bezeichnete Typen des Non-Hodgkin-Lymphoms
- C91.0- Akute lymphatische Leukämie [ALL]
- L40.- Psoriasis

- M05.- Seropositive chronische Polyarthritis
- M06.- Sonstige chronische Polyarthritis
- M07.- Arthritis psoriatica und Arthritiden bei gastrointestinalen Grundkrankheiten
- M08.- Juvenile Arthritis
- O01.9 Blasenmole, nicht näher bezeichnet

Kritik der Operationalisierung

Die Operationalisierung wurde nur als ausreichend bewertet, weil die Nebenbedingungen nicht gewürdigt werden konnten und zum Teil die ICD nur eine unscharfe Abbildung zulässt. Da ein Off-Label-Use auf Ebene der Fertigarzneimittel nicht Gegenstand der Untersuchung war, wurde für alle drei ATC-Kodes dieselbe Operationalisierung zugrunde gelegt. Zwar wurde der Off-Label-Use für jeden der ATC-Kodes getrennt erfasst, dann aber die Daten zusammengefasst. Sofern einem Fertigarzneimittel (definiert durch die eindeutige PZN) mehr als ein ATC-Kode zugewiesen werden könnte oder im Beobachtungszeitraum ein Patient mit unterschiedlichen Methotrexat-haltigen Fertigarzneimitteln mit unterschiedlichen ATC-Kodes behandelt worden sein sollte, so würden daraus Überschätzungen der Anzahl behandelter Patienten resultieren. Deshalb werden diese Zahlen zusätzlich für jeden der drei ATC-Kodes präsentiert.

3.5.13.2. Ergebnisse:

3.5.13.2.1 Übersicht: Verordnungen nach Altersgruppen

Mit Methotrexat wurden n=412.776 (OLU+ILU) bzw. n=405.684 (ILU+IOLU) Patienten behandelt (Tab. 3.5.13.2.1.1a). Bei 99,96% der Patienten standen der Auswertung ambulant und ggf. anläßlich eines stationären Aufenthaltes im Beobachtungszeitraum kodierte Diagnosen, bei dem Rest ausschließlich anläßlich eines stationären Aufenthaltes kodierte Diagnosen zur Verfügung. Patienten mit IOLU machten 83% der OLU-Patienten aus. In erster Betrachtung gemäß Operationalisierung betrug ILU 90%, OLU 10% und IOLU 9%.

Tabelle 3.5.13.2.1.1a: Verordnung von Methotrexat insgesamt im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU)

	CNT_D_PSID **_IOLU**	CNT_D_PSID **_ILU**	CNT_D_PSID **_OLU**	Anteil IOLU an OLU	Anteil ambulant
	35216	370468	42308	83,24%	
total	405684		412776		
total	8,7%	89,8%	10,2%		
ambulant	38811	365997	46606	83,27%	
	404808		412603		
	9,6%	88,7%	11,3%		99,96%

Tabelle 3.5.13.2.1.1b: Verordnung von Methotrexat ATC L01BA01 im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU)

	CNT_D_PSID **_IOLU**	CNT_D_PSID **_ILU**	CNT_D_PSID **_OLU**	Anteil IOLU an OLU	Anteil ambulant

	2478	18196	3179	77,95%	
total	20674		21375		
total	0,6%	85,1%	14,9%		
ambulant	2803	17763	3598	77,90%	
	20566		21361		
	0,7%	83,2%	16,8%		99,93%

Tabelle 3.5.13.2.1.1c: Verordnung von Methotrexat ATC L04AX03 im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU)

	CNT_D_PSID **_IOLU**	CNT_D_PSID **_ILU**	CNT_D_PSID **_OLU**	Anteil IOLU an OLU	Anteil ambulant
	9225	78735	9796	94,17%	
total	87960		88531		
total	10,5%	88,9%	11,1%		
ambulant	10315	77574	10940	94,29%	
	87889		88514		
	11,7%	87,6%	12,4%		99,98%

Tabelle 3.5.13.2.1.1d: Verordnung von Methotrexat ATC M01CX01 im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU)

	CNT_D_PSID **_IOLU**	CNT_D_PSID **_ILU**	CNT_D_PSID **_OLU**	Anteil IOLU an OLU	Anteil ambulant
	23513	273537	29333	80,16%	
total	297050		302870		
total	7,9%	90,3%	9,7%		
ambulant	25693	270660	32068	80,12%	
	296353		302728		
	8,7%	89,4%	10,6%		99,95%

Die Altersverteilungen der drei Gruppen (ILU, OLU, IOLU) waren vergleichbar mit Gipfeln in der 6. bis 8. Dekade (Tab. 3.5.13.2.1.2, Abb. 3.5.13.2.2.1), soweit die Datenschutzregelung eine Einschätzung erlaubte.

Tabelle 3.5.13.2.1.2: Verordnung von Methotrexat im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	CNT_D_PSID **_IOLU**	CNT_D_PSID **_ILU**	CNT_D_PSID **_OLU**
< 1	30	30	30
1 < 14	569	6258	715
14 < 18	437	2516	531
18 < 30	2031	9271	2477
30 < 40	2745	16864	3304
40 < 50	5343	50988	6459
50 < 60	6609	84423	7913
60 < 70	6602	83806	7931
70 < 80	8097	89736	9678
80 < 90	2646	25557	3140
90 < 100	158	1047	178
>= 100	30	30	30
subtotal min	35239	370468	42328
subtotal max	35297	370526	42386
total min	405707		412796
total max	405823		412912
total min	8,7%	89,7%	10,3%
total max	8,7%	89,7%	10,3%

3.5.13.2.2 Übersicht: Verordnungen nach Geschlecht und Altersgruppen

Bei einem Anteil von etwa 68% (Datenschutzregelung) des weiblichen Geschlechtes („1“) war die Quote des OLU bezüglich des Anwendungsgebietes beim weiblichen Geschlecht um relativ etwa 85% höher (Tab. 3.5.13.2.2.1, Abb. 3.5.13.2.2.1), soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung erlaubte.

Tabelle 3.5.13.2.2.1: Verordnung von Methotrexat im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht (1=w, 2=m)

AGEGROUP	SEX	CNT_D_PSID_**IOLU**	CNT_D_PSID_**ILU**	CNT_D_PSID_**OLU**	SEX	CNT_D_PSID_**IOLU**	CNT_D_PSID_**ILU**	CNT_D_PSID_**OLU**
< 1	1	30	0	30	2	0	30	0
1 < 14	1	298	3908	375	2	278	2350	340
14 < 18	1	213	1615	261	2	242	901	285
18 < 30	1	1237	6103	1515	2	794	3168	962
30 < 40	1	1738	10919	2102	2	1007	5945	1202
40 < 50	1	3276	32547	3980	2	2067	18441	2479
50 < 60	1	4242	56270	5097	2	2367	28153	2816
60 < 70	1	4310	56784	5164	2	2292	27022	2767
70 < 80	1	5511	62747	6600	2	2586	26989	3078
80 < 90	1	1951	19472	2331	2	695	6085	809
90 < 100	1	131	892	148	2	90	175	90
>= 100	1	0	30	0	2	30	0	30

subtotal min		22908	251258	27574		12419	119230	14829
subtotal max		22937	251287	27603		12448	119259	14858
total min		274166		278832		131649		134059
total max		274224		278890		131707		134117
total min		8,4%	90,1%	9,9%		9,4%	42,8%	5,3%
total max		8,4%	90,1%	9,9%		9,5%	42,8%	5,3%
total min								412891
total max								413007
total min				67,5%				32,5%
total max				67,5%				32,5%

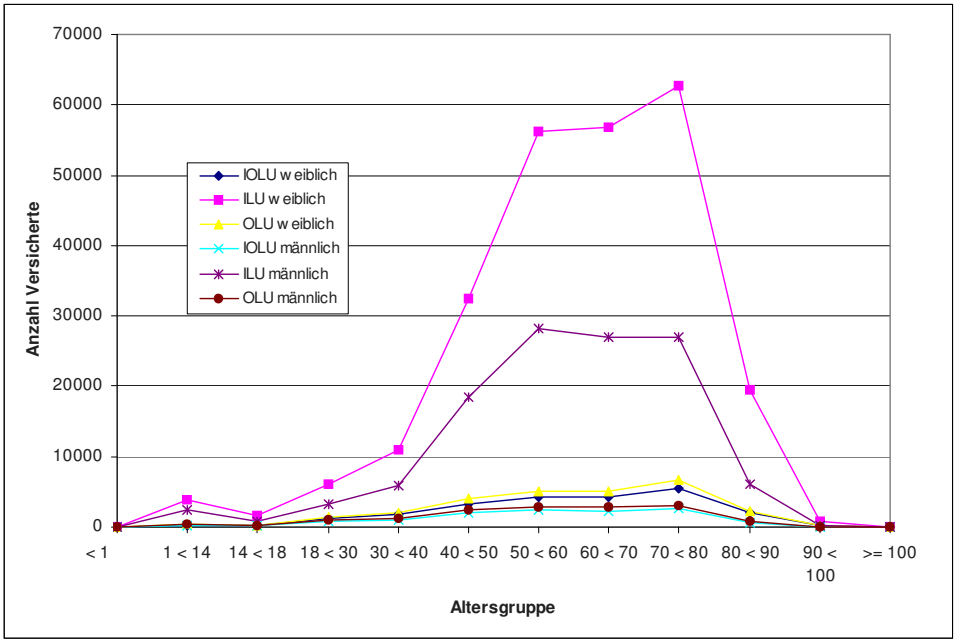


Abbildung 3.5.13.2.2.1: Verordnung von Methotrexat im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht

3.5.13.2.3 Analyse der Diagnosen in der In-Label-Gruppe

In der ILU-Gruppe fanden sich 978.911 Nennungen von 393 Kodes gemäß Operationalisierung, also die Größe der ILU-Gruppe 2,6fach übersteigend (Tab. 3.5.13.2.3.1). Ursachen können nur Mehrfachkodierungen sein, also Komorbiditäten und oder infolge zwischen Ärzten und über die Quartale variierender Kodiergewohnheiten wechselnde Kodes, auch unterschiedliche Kodes zum selben Sachverhalt. Dennoch ist sicher, daß jedem Versicherten der ILU-Gruppe mindestens einmal einer dieser In-Label-Kodes zugeordnet wurde. Führend war mit 55% der ILU-Gruppe der unspezifische Kode M0699 (Chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen), wobei die Häufigkeitsverteilungen in den drei Untergruppen sich sehr ähnelten.

Tabelle 3.5.13.2.3.1: Verordnung von Methotrexat im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU): Versicherte mit Nennung der Indikationen

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	L01BA01	L04AX03	M01CX01	Summe	Anteil an Nennungen	Anteil an ILU total
C000	Bösartige Neubildung: Äußere Oberlippe	30	30	30	90	0,01%	0,02%
C001	Bösartige Neubildung: Äußere Unterlippe	30	30	71	131	0,01%	0,04%
C002	Bösartige Neubildung: Äußere Lippe, nicht näher bezeichnet			30	30	0,00%	0,01%
C003	Bösartige Neubildung: Oberlippe, Innenseite		30	30	60	0,01%	0,02%
C004	Bösartige Neubildung: Unterlippe, Innenseite	30	30	30	90	0,01%	0,02%
C005	Bösartige Neubildung: Lippe, nicht näher bezeichnet, Innenseite	30	30		60	0,01%	0,02%
C006	Bösartige Neubildung: Lippenkommissur			30	30	0,00%	0,01%
C008	Bösartige Neubildung: Lippe, mehrere Teilbereiche überlappend	30	30	30	90	0,01%	0,02%
C009	Bösartige Neubildung: Lippe, nicht näher bezeichnet	30	30	44	104	0,01%	0,03%
C01	Bösartige Neubildung des Zungengrundes	30	30	78	138	0,01%	0,04%
C020	Bösartige Neubildung: Zungenrücken	30	30	30	90	0,01%	0,02%
C021	Bösartige Neubildung: Zungenrand	30	30	39	99	0,01%	0,03%
C022	Bösartige Neubildung: Zungenunterfläche	30	30	30	90	0,01%	0,02%
C023	Bösartige Neubildung: Vordere zwei Drittel der Zunge, Bereich nicht näher bezeichnet	30	30	30	90	0,01%	0,02%
C024	Bösartige Neubildung: Zungentonsille	30		30	60	0,01%	0,02%
C028	Bösartige Neubildung: Zunge, mehrere Teilbereiche überlappend	30	30	30	90	0,01%	0,02%
C029	Bösartige Neubildung: Zunge, nicht näher bezeichnet	30	30	51	111	0,01%	0,03%
C030	Bösartige Neubildung: Oberkieferzahnfleisch	30	30	30	90	0,01%	0,02%
C031	Bösartige Neubildung: Unterkieferzahnfleisch	30	30	30	90	0,01%	0,02%
C039	Bösartige Neubildung: Zahnfleisch, nicht näher bezeichnet	30		30	60	0,01%	0,02%

C040	Bösartige Neubildung: Vorderer Teil des Mundbodens	30	30	30	90	0,01%	0,02%
C041	Bösartige Neubildung: Seitlicher Teil des Mundbodens	30	30	30	90	0,01%	0,02%
C048	Bösartige Neubildung: Mundboden, mehrere Teilbereiche überlappend	30	30	30	90	0,01%	0,02%
C049	Bösartige Neubildung: Mundboden, nicht näher bezeichnet	30	30	66	126	0,01%	0,03%
C050	Bösartige Neubildung: Harter Gaumen	30	30	30	90	0,01%	0,02%
C051	Bösartige Neubildung: Weicher Gaumen	30	30	30	90	0,01%	0,02%
C052	Bösartige Neubildung: Uvula	30	30	30	90	0,01%	0,02%
C058	Bösartige Neubildung: Gaumen, mehrere Teilbereiche überlappend	30	30	30	90	0,01%	0,02%
C059	Bösartige Neubildung: Gaumen, nicht näher bezeichnet	30	30	30	90	0,01%	0,02%
C060	Bösartige Neubildung: Wangenschleimhaut	30	30	42	102	0,01%	0,03%
C061	Bösartige Neubildung: Vestibulum oris		30	30	60	0,01%	0,02%
C062	Bösartige Neubildung: Retromolarregion	30		30	60	0,01%	0,02%
C068	Bösartige Neubildung: Sonstige und nicht näher bezeichnete Teile des Mundes, mehrere Teilbereiche überlappend	30		30	60	0,01%	0,02%
C069	Bösartige Neubildung: Mund, nicht näher bezeichnet	30	30	30	90	0,01%	0,02%
C07	Bösartige Neubildung der Parotis	30	30	112	172	0,02%	0,05%
C080	Bösartige Neubildung: Glandula submandibularis	30	30	30	90	0,01%	0,02%
C081	Bösartige Neubildung: Glandula sublingualis	30			30	0,00%	0,01%
C088	Bösartige Neubildung: Große Speicheldrüsen, mehrere Teilbereiche überlappend	30		30	60	0,01%	0,02%
C089	Bösartige Neubildung: Große Speicheldrüse, nicht näher bezeichnet		30	42	72	0,01%	0,02%
C090	Bösartige Neubildung: Fossa tonsillaris	30	30	30	90	0,01%	0,02%

C091	Bösartige Neubildung: Gaumenbogen (vorderer) (hinterer)	30	30	30	90	0,01%	0,02%
C098	Bösartige Neubildung: Tonsille, mehrere Teilbereiche überlappend	30	30	30	90	0,01%	0,02%
C099	Bösartige Neubildung: Tonsille, nicht näher bezeichnet	30	30	71	131	0,01%	0,04%
C100	Bösartige Neubildung: Vallecula epiglottica			30	30	0,00%	0,01%
C101	Bösartige Neubildung: Vorderfläche der Epiglottis		30	30	60	0,01%	0,02%
C102	Bösartige Neubildung: Seitenwand des Oropharynx	30	30	30	90	0,01%	0,02%
C103	Bösartige Neubildung: Hinterwand des Oropharynx	30	30	30	90	0,01%	0,02%
C108	Bösartige Neubildung: Oropharynx, mehrere Teilbereiche überlappend	30	30	30	90	0,01%	0,02%
C109	Bösartige Neubildung: Oropharynx, nicht näher bezeichnet	30	30	74	134	0,01%	0,04%
C110	Bösartige Neubildung: Obere Wand des Nasopharynx	30	30	30	90	0,01%	0,02%
C111	Bösartige Neubildung: Hinterwand des Nasopharynx	30	30	30	90	0,01%	0,02%
C113	Bösartige Neubildung: Vorderwand des Nasopharynx			30	30	0,00%	0,01%
C118	Bösartige Neubildung: Nasopharynx, mehrere Teilbereiche überlappend		30	30	60	0,01%	0,02%
C119	Bösartige Neubildung: Nasopharynx, nicht näher bezeichnet	30	30	33	93	0,01%	0,03%
C12	Bösartige Neubildung des Recessus piriformis		30	30	60	0,01%	0,02%
C130	Bösartige Neubildung: Regio postcricoidea	30	30	30	90	0,01%	0,02%
C131	Bösartige Neubildung: Aryepiglottische Falte, hypopharyngeale Seite		30	30	60	0,01%	0,02%
C132	Bösartige Neubildung: Hinterwand des Hypopharynx	30	30	30	90	0,01%	0,02%
C138	Bösartige Neubildung: Hypopharynx, mehrere Teilbereiche überlappend	30	30	30	90	0,01%	0,02%
C139	Bösartige Neubildung: Hypopharynx, nicht näher bezeichnet	30	30	40	100	0,01%	0,03%

C140	Bösartige Neubildung: Pharynx, nicht näher bezeichnet	30	30	30	90	0,01%	0,02%
C142	Bösartige Neubildung: Lymphatischer Rachenring [Waldeyer]		30	30	60	0,01%	0,02%
C148	Bösartige Neubildung: Lippe, Mundhöhle und Pharynx, mehrere Teilbereiche überlappend	30	30	30	90	0,01%	0,02%
C400	Bösartige Neubildung des Knochens und des Gelenkknorpels: Skapula und lange Knochen der oberen Extremität	30	30	45	105	0,01%	0,03%
C401	Bösartige Neubildung des Knochens und des Gelenkknorpels: Kurze Knochen der oberen Extremität			30	30	0,00%	0,01%
C402	Bösartige Neubildung des Knochens und des Gelenkknorpels: Lange Knochen der unteren Extremität	30	30	30	90	0,01%	0,02%
C403	Bösartige Neubildung des Knochens und des Gelenkknorpels: Kurze Knochen der unteren Extremität	30		30	60	0,01%	0,02%
C408	Bösartige Neubildung: Knochen und Gelenkknorpel der Extremitäten, mehrere Teilbereiche überlappend			30	30	0,00%	0,01%
C409	Bösartige Neubildung: Knochen und Gelenkknorpel einer Extremität, nicht näher bezeichnet	30	30	30	90	0,01%	0,02%
C410	Bösartige Neubildung des Knochens und des Gelenkknorpels: Knochen des Hirn- und Gesichtsschädels			30	30	0,00%	0,01%
C4101	Bösartige Neubildung des Knochens und des Gelenkknorpels: Kraniofazial		30	30	60	0,01%	0,02%
C4102	Bösartige Neubildung des Knochens und des Gelenkknorpels: Maxillofazial		30	30	60	0,01%	0,02%
C411	Bösartige Neubildung des Knochens und des Gelenkknorpels: Unterkieferknochen	30	30	30	90	0,01%	0,02%

C412	Bösartige Neubildung des Knochens und des Gelenkknorpels: Wirbelsäule	30	30	30	90	0,01%	0,02%
C413	Bösartige Neubildung des Knochens und des Gelenkknorpels: Rippen, Sternum und Klavikula		30	30	60	0,01%	0,02%
C4130	Bösartige Neubildung des Knochens und des Gelenkknorpels: Rippen	30		30	60	0,01%	0,02%
C4131	Bösartige Neubildung des Knochens und des Gelenkknorpels: Sternum	30		30	60	0,01%	0,02%
C4132	Bösartige Neubildung des Knochens und des Gelenkknorpels: Klavikula			30	30	0,00%	0,01%
C414	Bösartige Neubildung des Knochens und des Gelenkknorpels: Beckenknochen	30	30	30	90	0,01%	0,02%
C418	Bösartige Neubildung: Knochen und Gelenkknorpel, mehrere Teilbereiche überlappend	30	30	30	90	0,01%	0,02%
C419	Bösartige Neubildung: Knochen und Gelenkknorpel, nicht näher bezeichnet	30	30	100	160	0,02%	0,04%
C500	Bösartige Neubildung: Brustwarze und Warzenhof	43	47	227	317	0,03%	0,09%
C501	Bösartige Neubildung: Zentraler Drüsenkörper der Brustdrüse	151	114	572	837	0,09%	0,23%
C502	Bösartige Neubildung: Oberer innerer Quadrant der Brustdrüse	82	93	308	483	0,05%	0,13%
C503	Bösartige Neubildung: Unterer innerer Quadrant der Brustdrüse	42	35	153	230	0,02%	0,06%
C504	Bösartige Neubildung: Oberer äußerer Quadrant der Brustdrüse	302	283	1147	1732	0,18%	0,47%
C505	Bösartige Neubildung: Unterer äußerer Quadrant der Brustdrüse	63	64	238	365	0,04%	0,10%
C506	Bösartige Neubildung: Recessus axillaris der Brustdrüse	64	96	458	618	0,06%	0,17%
C508	Bösartige Neubildung: Brustdrüse, mehrere Teilbereiche überlappend	221	165	648	1034	0,11%	0,28%

C509	Bösartige Neubildung: Brustdrüse, nicht näher bezeichnet	991	1739	6595	9325	0,95%	2,52%
C793	Sekundäre bösartige Neubildung des Gehirns und der Hirnhäute	161	46	150	357	0,04%	0,10%
C820	Non-Hodgkin-Lymphom: Kleinzellig, gekerbt, follikulär	30	30	30	90	0,01%	0,02%
C821	Non-Hodgkin-Lymphom: Gemischt klein- und großzellig, gekerbt, follikulär	30	30	32	92	0,01%	0,02%
C822	Non-Hodgkin-Lymphom: Großzellig, follikulär	30	30	54	114	0,01%	0,03%
C823	(empty)	30	30	30	90	0,01%	0,02%
C824	(empty)	30	30	30	90	0,01%	0,02%
C825	(empty)			30	30	0,00%	0,01%
C827	Sonstige Typen des follikulären Non-Hodgkin-Lymphoms	30	30	33	93	0,01%	0,03%
C829	Follikuläres Non-Hodgkin-Lymphom, nicht näher bezeichnet	34	30	113	177	0,02%	0,05%
C830	Non-Hodgkin-Lymphom: Kleinzellig (diffus)	32	30	111	173	0,02%	0,05%
C831	Non-Hodgkin-Lymphom: Kleinzellig, gekerbt (diffus)	30	30	30	90	0,01%	0,02%
C832	Non-Hodgkin-Lymphom: Gemischt klein- und großzellig (diffus)	30	30	30	90	0,01%	0,02%
C833	Non-Hodgkin-Lymphom: Großzellig (diffus)	194	55	186	435	0,04%	0,12%
C834	Non-Hodgkin-Lymphom: Immunoblastisch (diffus)	30	30	30	90	0,01%	0,02%
C835	Non-Hodgkin-Lymphom: Lymphoblastisch (diffus)	45	57	94	196	0,02%	0,05%
C836	Non-Hodgkin-Lymphom: Undifferenziert (diffus)	30	30	30	90	0,01%	0,02%
C837	Burkitt-Tumor	30	30	30	90	0,01%	0,02%
C838	Sonstige Typen des diffusen Non-Hodgkin-Lymphoms	30	30	66	126	0,01%	0,03%
C839	Diffuses Non-Hodgkin-Lymphom, nicht näher bezeichnet	33	30	81	144	0,01%	0,04%
C840	Mycosis fungoides	30	73	247	350	0,04%	0,09%
C841	Sézary-Syndrom	30	30	40	100	0,01%	0,03%
C842	T-Zonen-Lymphom	30	30	30	90	0,01%	0,02%
C843	Lymphoepitheloides Lymphom	30		30	60	0,01%	0,02%
C844	T-Zell-Lymphom, peripher	40	39	118	197	0,02%	0,05%

C845	Sonstige und nicht näher bezeichnete T-Zell-Lymphome	44	62	210	316	0,03%	0,09%
C846	(empty)	30	30	30	90	0,01%	0,02%
C847	(empty)	30		30	60	0,01%	0,02%
C848	(empty)	30	30	51	111	0,01%	0,03%
C849	(empty)	30	30	30	90	0,01%	0,02%
C850	Lymphosarkom	30		30	60	0,01%	0,02%
C851	B-Zell-Lymphom, nicht näher bezeichnet	153	77	307	537	0,05%	0,14%
C852	(empty)	30	30	30	90	0,01%	0,02%
C857	Sonstige näher bezeichnete Typen des Non-Hodgkin-Lymphoms	68	49	161	278	0,03%	0,08%
C859	Non-Hodgkin-Lymphom, Typ nicht näher bezeichnet	337	315	1209	1861	0,19%	0,50%
C910	Akute lymphoblastische Leukämie	85	94	129	308	0,03%	0,08%
C9100	Akute lymphoblastische Leukämie: Ohne Angabe einer kompletten Remission	428	780	1052	2260	0,23%	0,61%
C9101	Akute lymphoblastische Leukämie: In kompletter Remission	147	424	545	1116	0,11%	0,30%
L400	Psoriasis vulgaris	2237	11334	42842	56413	5,76%	15,23%
L401	Generalisierte Psoriasis pustulosa	120	484	2002	2606	0,27%	0,70%
L402	Akrodermatitis continua suppurativa [Hallopeau]	30	48	148	226	0,02%	0,06%
L403	Psoriasis pustulosa palmoplantaris	202	912	3647	4761	0,49%	1,29%
L404	Psoriasis guttata	66	297	1094	1457	0,15%	0,39%
L405	Psoriasis-Arthropathie	2478	11745	48606	62829	6,42%	16,96%
L408	Sonstige Psoriasis	559	2451	10248	13258	1,35%	3,58%
L409	Psoriasis, nicht näher bezeichnet	2128	9849	38626	50603	5,17%	13,66%
M050	Felty-Syndrom	30	65	204	299	0,03%	0,08%
M0500	Felty-Syndrom: Mehrere Lokalisationen	43	216	812	1071	0,11%	0,29%
M0501	Felty-Syndrom: Schulterregion [Klavikula, Skapula, Akromioklavikular-, Schulter-, Sternoklavikulargelenk]	30	30	30	90	0,01%	0,02%
M0502	Felty-Syndrom: Oberarm [Humerus, Ellenbogengelenk]	30	30	30	90	0,01%	0,02%
M0503	Felty-Syndrom: Unterarm [Radius, Ulna, Handgelenk]	30	30	30	90	0,01%	0,02%
M0504	Felty-Syndrom: Hand [Finger, Handwurzel, Mittelhand,	30	30	59	119	0,01%	0,03%

	Gelenke zwischen diesen Knochen]						
M0505	Felty-Syndrom: Beckenregion und Oberschenkel [Becken, Femur, Gesäß, Hüfte, Hüftgelenk, Iliosakralgelenk]	30	30	30	90	0,01%	0,02%
M0506	Felty-Syndrom: Unterschenkel [Fibula, Tibia, Kniegelenk]	30	30	30	90	0,01%	0,02%
M0507	Felty-Syndrom: Knöchel und Fuß [Fußwurzel, Mittelfuß, Zehen, Sprunggelenk, sonstige Gelenke des Fußes]	30	30	30	90	0,01%	0,02%
M0508	Felty-Syndrom: Sonstige [Hals, Kopf, Rippen, Rumpf, Schädel, Wirbelsäule]	30	74	304	408	0,04%	0,11%
M0509	Felty-Syndrom: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen	30	114	427	571	0,06%	0,15%
M051	Lungenmanifestation der seropositiven chronischen Polyarthritis	30	30	83	143	0,01%	0,04%
M0510	Lungenmanifestation der seropositiven chronischen Polyarthritis: Mehrere Lokalisationen	30	81	387	498	0,05%	0,13%
M0511	Lungenmanifestation der seropositiven chronischen Polyarthritis: Schulterregion [Klavikula, Skapula, Akromioklavikular-, Schulter-, Sternoklavikulargelenk]	30		30	60	0,01%	0,02%
M0512	Lungenmanifestation der seropositiven chronischen Polyarthritis: Oberarm [Humerus, Ellenbogengelenk]	30	30	30	90	0,01%	0,02%
M0513	Lungenmanifestation der seropositiven chronischen Polyarthritis: Unterarm [Radius, Ulna, Handgelenk]	30	30	30	90	0,01%	0,02%
M0514	Lungenmanifestation der seropositiven chronischen Polyarthritis: Hand [Finger, Handwurzel, Mittelhand, Gelenke zwischen diesen Knochen]	30	30	95	155	0,02%	0,04%
M0516	Lungenmanifestation der seropositiven chronischen Polyarthritis: Unterschenkel [Fibula, Tibia, Kniegelenk]		30	30	60	0,01%	0,02%
M0518	Lungenmanifestation der seropositiven chronischen Polyarthritis: Sonstige [Hals,	30	30	35	95	0,01%	0,03%

	Kopf, Rippen, Rumpf, Schädel, Wirbelsäule]						
M0519	Lungenmanifestation der seropositiven chronischen Polyarthritis: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen	30	38	168	236	0,02%	0,06%
M052	Vaskulitis bei seropositiver chronischer Polyarthritis	30	49	272	351	0,04%	0,09%
M0520	Vaskulitis bei seropositiver chronischer Polyarthritis: Mehrere Lokalisationen	38	137	566	741	0,08%	0,20%
M0521	Vaskulitis bei seropositiver chronischer Polyarthritis: Schulterregion [Klavikula, Skapula, Akromioklavikular-, Schulter-, Sternoklavikulargelenk]		30	30	60	0,01%	0,02%
M0522	Vaskulitis bei seropositiver chronischer Polyarthritis: Oberarm [Humerus, Ellenbogengelenk]		30	30	60	0,01%	0,02%
M0523	Vaskulitis bei seropositiver chronischer Polyarthritis: Unterarm [Radius, Ulna, Handgelenk]	30	30	30	90	0,01%	0,02%
M0524	Vaskulitis bei seropositiver chronischer Polyarthritis: Hand [Finger, Handwurzel, Mittelhand, Gelenke zwischen diesen Knochen]	30	30	44	104	0,01%	0,03%
M0525	Vaskulitis bei seropositiver chronischer Polyarthritis: Beckenregion und Oberschenkel [Becken, Femur, Gesäß, Hüfte, Hüftgelenk, Iliosakralgelenk]		30	30	60	0,01%	0,02%
M0526	Vaskulitis bei seropositiver chronischer Polyarthritis: Unterschenkel [Fibula, Tibia, Kniegelenk]	30	30	38	98	0,01%	0,03%
M0527	Vaskulitis bei seropositiver chronischer Polyarthritis: Knöchel und Fuß [Fußwurzel, Mittelfuß, Zehen, Sprunggelenk, sonstige Gelenke des Fußes]	30	30	44	104	0,01%	0,03%
M0528	Vaskulitis bei seropositiver chronischer Polyarthritis: Sonstige [Hals, Kopf, Rippen, Rumpf, Schädel, Wirbelsäule]	30	30	37	97	0,01%	0,03%
M0529	Vaskulitis bei seropositiver chronischer Polyarthritis:	30	89	400	519	0,05%	0,14%

	Nicht näher bezeichnete Lokalisationen						
M053	Seropositive chronische Polyarthritis mit Beteiligung sonstiger Organe und Organsysteme	47	230	806	1083	0,11%	0,29%
M0530	Seropositive chronische Polyarthritis mit Beteiligung sonstiger Organe und Organsysteme: Mehrere Lokalisationen	194	788	3311	4293	0,44%	1,16%
M0531	Seropositive chronische Polyarthritis mit Beteiligung sonstiger Organe und Organsysteme: Schulterregion [Klavikula, Skapula, Akromioklavikular-, Schulter-, Sternoklavikulargelenk]	30	38	126	194	0,02%	0,05%
M0532	Seropositive chronische Polyarthritis mit Beteiligung sonstiger Organe und Organsysteme: Oberarm [Humerus, Ellenbogengelenk]	30	30	40	100	0,01%	0,03%
M0533	Seropositive chronische Polyarthritis mit Beteiligung sonstiger Organe und Organsysteme: Unterarm [Radius, Ulna, Handgelenk]	30	33	101	164	0,02%	0,04%
M0534	Seropositive chronische Polyarthritis mit Beteiligung sonstiger Organe und Organsysteme: Hand [Finger, Handwurzel, Mittelhand, Gelenke zwischen diesen Knochen]	30	94	355	479	0,05%	0,13%
M0535	Seropositive chronische Polyarthritis mit Beteiligung sonstiger Organe und Organsysteme: Beckenregion und Oberschenkel [Becken, Femur, Gesäß, Hüfte, Hüftgelenk, Iliosakralgelenk]	30	30	69	129	0,01%	0,03%
M0536	Seropositive chronische Polyarthritis mit Beteiligung sonstiger Organe und Organsysteme: Unterschenkel [Fibula, Tibia, Kniegelenk]	30	31	92	153	0,02%	0,04%
M0537	Seropositive chronische Polyarthritis mit Beteiligung sonstiger Organe und Organsysteme: Knöchel und Fuß [Fußwurzel, Mittelfuß,	30	41	143	214	0,02%	0,06%

	Zehen, Sprunggelenk, sonstige Gelenke des Fußes]						
M0538	Seropositive chronische Polyarthritis mit Beteiligung sonstiger Organe und Organsysteme: Sonstige [Hals, Kopf, Rippen, Rumpf, Schädel, Wirbelsäule]	71	272	980	1323	0,14%	0,36%
M0539	Seropositive chronische Polyarthritis mit Beteiligung sonstiger Organe und Organsysteme: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen	93	312	1331	1736	0,18%	0,47%
M058	Sonstige seropositive chronische Polyarthritis	254	1159	6177	7590	0,78%	2,05%
M0580	Sonstige seropositive chronische Polyarthritis: Mehrere Lokalisationen	2779	10882	44865	58526	5,98%	15,80%
M0581	Sonstige seropositive chronische Polyarthritis: Schulterregion [Klavikula, Skapula, Akromioklavikular-, Schulter-, Sternoklavikulargelenk]	42	75	331	448	0,05%	0,12%
M0582	Sonstige seropositive chronische Polyarthritis: Oberarm [Humerus, Ellenbogengelenk]	30	44	173	247	0,03%	0,07%
M0583	Sonstige seropositive chronische Polyarthritis: Unterarm [Radius, Ulna, Handgelenk]	31	138	527	696	0,07%	0,19%
M0584	Sonstige seropositive chronische Polyarthritis: Hand [Finger, Handwurzel, Mittelhand, Gelenke zwischen diesen Knochen]	105	495	1902	2502	0,26%	0,68%
M0585	Sonstige seropositive chronische Polyarthritis: Beckenregion und Oberschenkel [Becken, Femur, Gesäß, Hüfte, Hüftgelenk, Iliosakralgelenk]	30	44	238	312	0,03%	0,08%
M0586	Sonstige seropositive chronische Polyarthritis: Unterschenkel [Fibula, Tibia, Kniegelenk]	41	140	616	797	0,08%	0,22%
M0587	Sonstige seropositive chronische Polyarthritis: Knöchel und Fuß [Fußwurzel, Mittelfuß, Zehen,	65	240	1155	1460	0,15%	0,39%

	Sprunggelenk, sonstige Gelenke des Fußes]						
M0588	Sonstige seropositive chronische Polyarthritis: Sonstige [Hals, Kopf, Rippen, Rumpf, Schädel, Wirbelsäule]	31	113	584	728	0,07%	0,20%
M0589	Sonstige seropositive chronische Polyarthritis: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen	222	1409	5517	7148	0,73%	1,93%
M059	Seropositive chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet	346	1797	8126	10269	1,05%	2,77%
M0590	Seropositive chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Mehrere Lokalisationen	1635	8300	34911	44846	4,58%	12,11%
M0591	Seropositive chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Schulterregion [Klavikula, Skapula, Akromioklavikular-, Schulter-, Sternoklavikulargelenk]	30	46	195	271	0,03%	0,07%
M0592	Seropositive chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Oberarm [Humerus, Ellenbogengelenk]	30	30	54	114	0,01%	0,03%
M0593	Seropositive chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Unterarm [Radius, Ulna, Handgelenk]	30	58	226	314	0,03%	0,08%
M0594	Seropositive chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Hand [Finger, Handwurzel, Mittelhand, Gelenke zwischen diesen Knochen]	51	278	1405	1734	0,18%	0,47%
M0595	Seropositive chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Beckenregion und Oberschenkel [Becken, Femur, Gesäß, Hüfte, Hüftgelenk, Iliosakralgelenk]	30	30	70	130	0,01%	0,04%
M0596	Seropositive chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Unterschenkel [Fibula, Tibia, Kniegelenk]	30	39	184	253	0,03%	0,07%
M0597	Seropositive chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Knöchel und Fuß [Fußwurzel, Mittelfuß, Zehen,	30	75	298	403	0,04%	0,11%

	Sprunggelenk, sonstige Gelenke des Fußes]						
M0598	Seropositive chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Sonstige [Hals, Kopf, Rippen, Rumpf, Schädel, Wirbelsäule]	30	134	527	691	0,07%	0,19%
M0599	Seropositive chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen	996	4445	16746	22187	2,27%	5,99%
M060	Seronegative chronische Polyarthritis	250	1492	6226	7968	0,81%	2,15%
M0600	Seronegative chronische Polyarthritis: Mehrere Lokalisationen	2108	9451	38180	49739	5,08%	13,43%
M0601	Seronegative chronische Polyarthritis: Schulterregion [Klavikula, Skapula, Akromioklavikular-, Schulter-, Sternoklavikulargelenk]	30	34	178	242	0,02%	0,07%
M0602	Seronegative chronische Polyarthritis: Oberarm [Humerus, Ellenbogengelenk]	30	30	73	133	0,01%	0,04%
M0603	Seronegative chronische Polyarthritis: Unterarm [Radius, Ulna, Handgelenk]	30	50	219	299	0,03%	0,08%
M0604	Seronegative chronische Polyarthritis: Hand [Finger, Handwurzel, Mittelhand, Gelenke zwischen diesen Knochen]	68	406	1470	1944	0,20%	0,52%
M0605	Seronegative chronische Polyarthritis: Beckenregion und Oberschenkel [Becken, Femur, Gesäß, Hüfte, Hüftgelenk, Iliosakralgelenk]	30	30	126	186	0,02%	0,05%
M0606	Seronegative chronische Polyarthritis: Unterschenkel [Fibula, Tibia, Kniegelenk]	30	57	277	364	0,04%	0,10%
M0607	Seronegative chronische Polyarthritis: Knöchel und Fuß [Fußwurzel, Mittelfuß, Zehen, Sprunggelenk, sonstige Gelenke des Fußes]	30	74	310	414	0,04%	0,11%
M0608	Seronegative chronische Polyarthritis: Sonstige [Hals, Kopf, Rippen, Rumpf, Schädel, Wirbelsäule]	30	103	413	546	0,06%	0,15%
M0609	Seronegative chronische Polyarthritis: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen	492	2629	9930	13051	1,33%	3,52%

M061	Adulte Form der Still-Krankheit	30	37	163	230	0,02%	0,06%
M0610	Adulte Form der Still-Krankheit: Mehrere Lokalisationen	44	125	594	763	0,08%	0,21%
M0611	Adulte Form der Still-Krankheit: Schulterregion [Klavikula, Skapula, Akromioklavikular-, Schulter-, Sternoklavikulargelenk]	30	30	30	90	0,01%	0,02%
M0613	Adulte Form der Still-Krankheit: Unterarm [Radius, Ulna, Handgelenk]			30	30	0,00%	0,01%
M0614	Adulte Form der Still-Krankheit: Hand [Finger, Handwurzel, Mittelhand, Gelenke zwischen diesen Knochen]		30	30	60	0,01%	0,02%
M0616	Adulte Form der Still-Krankheit: Unterschenkel [Fibula, Tibia, Kniegelenk]	30		30	60	0,01%	0,02%
M0617	Adulte Form der Still-Krankheit: Knöchel und Fuß [Fußwurzel, Mittelfuß, Zehen, Sprunggelenk, sonstige Gelenke des Fußes]	30	30	30	90	0,01%	0,02%
M0618	Adulte Form der Still-Krankheit: Sonstige [Hals, Kopf, Rippen, Rumpf, Schädel, Wirbelsäule]	30	30	30	90	0,01%	0,02%
M0619	Adulte Form der Still-Krankheit: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen	30	41	203	274	0,03%	0,07%
M062	Bursitis bei chronischer Polyarthritis	30	36	140	206	0,02%	0,06%
M0620	Bursitis bei chronischer Polyarthritis: Mehrere Lokalisationen	30	34	141	205	0,02%	0,06%
M0621	Bursitis bei chronischer Polyarthritis: Schulterregion [Klavikula, Skapula, Akromioklavikular-, Schulter-, Sternoklavikulargelenk]	30	30	106	166	0,02%	0,04%
M0622	Bursitis bei chronischer Polyarthritis: Oberarm [Humerus, Ellenbogengelenk]	30	31	161	222	0,02%	0,06%
M0623	Bursitis bei chronischer Polyarthritis: Unterarm [Radius, Ulna, Handgelenk]	30	30	30	90	0,01%	0,02%
M0624	Bursitis bei chronischer Polyarthritis: Hand [Finger, Handwurzel, Mittelhand,	30	30	34	94	0,01%	0,03%

	Gelenke zwischen diesen Knochen]						
M0625	Bursitis bei chronischer Polyarthritis: Beckenregion und Oberschenkel [Becken, Femur, Gesäß, Hüfte, Hüftgelenk, Iliosakralgelenk]	30	30	51	111	0,01%	0,03%
M0626	Bursitis bei chronischer Polyarthritis: Unterschenkel [Fibula, Tibia, Kniegelenk]	30	30	84	144	0,01%	0,04%
M0627	Bursitis bei chronischer Polyarthritis: Knöchel und Fuß [Fußwurzel, Mittelfuß, Zehen, Sprunggelenk, sonstige Gelenke des Fußes]	30	45	172	247	0,03%	0,07%
M0628	Bursitis bei chronischer Polyarthritis: Sonstige [Hals, Kopf, Rippen, Rumpf, Schädel, Wirbelsäule]		30	30	60	0,01%	0,02%
M0629	Bursitis bei chronischer Polyarthritis: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen	30	43	210	283	0,03%	0,08%
M063	Rheumaknoten	37	108	582	727	0,07%	0,20%
M0630	Rheumaknoten: Mehrere Lokalisationen	107	412	2048	2567	0,26%	0,69%
M0631	Rheumaknoten: Schulterregion [Klavikula, Skapula, Akromioklavikular-, Schulter-, Sternoklavikulargelenk]	30	30	39	99	0,01%	0,03%
M0632	Rheumaknoten: Oberarm [Humerus, Ellenbogengelenk]	30	64	301	395	0,04%	0,11%
M0633	Rheumaknoten: Unterarm [Radius, Ulna, Handgelenk]	30	41	181	252	0,03%	0,07%
M0634	Rheumaknoten: Hand [Finger, Handwurzel, Mittelhand, Gelenke zwischen diesen Knochen]	70	255	1089	1414	0,14%	0,38%
M0635	Rheumaknoten: Beckenregion und Oberschenkel [Becken, Femur, Gesäß, Hüfte, Hüftgelenk, Iliosakralgelenk]	30	30	34	94	0,01%	0,03%
M0636	Rheumaknoten: Unterschenkel [Fibula, Tibia, Kniegelenk]	30	30	53	113	0,01%	0,03%
M0637	Rheumaknoten: Knöchel und Fuß [Fußwurzel, Mittelfuß, Zehen, Sprunggelenk, sonstige Gelenke des Fußes]	30	101	480	611	0,06%	0,16%

M0638	Rheumaknoten: Sonstige [Hals, Kopf, Rippen, Rumpf, Schädel, Wirbelsäule]	30	30	48	108	0,01%	0,03%
M0639	Rheumaknoten: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen	41	151	618	810	0,08%	0,22%
M064	Entzündliche Polyarthropathie	30	90	421	541	0,06%	0,15%
M0640	Entzündliche Polyarthropathie: Mehrere Lokalisationen	173	650	2705	3528	0,36%	0,95%
M0641	Entzündliche Polyarthropathie: Schulterregion [Klavikula, Skapula, Akromioklavikular-, Schulter-, Sternoklavikulargelenk]	30	30	43	103	0,01%	0,03%
M0642	Entzündliche Polyarthropathie: Oberarm [Humerus, Ellenbogengelenk]	30	30	30	90	0,01%	0,02%
M0643	Entzündliche Polyarthropathie: Unterarm [Radius, Ulna, Handgelenk]	30	30	52	112	0,01%	0,03%
M0644	Entzündliche Polyarthropathie: Hand [Finger, Handwurzel, Mittelhand, Gelenke zwischen diesen Knochen]	30	86	329	445	0,05%	0,12%
M0645	Entzündliche Polyarthropathie: Beckenregion und Oberschenkel [Becken, Femur, Gesäß, Hüfte, Hüftgelenk, Iliosakralgelenk]	30	30	39	99	0,01%	0,03%
M0646	Entzündliche Polyarthropathie: Unterschenkel [Fibula, Tibia, Kniegelenk]	30	30	72	132	0,01%	0,04%
M0647	Entzündliche Polyarthropathie: Knöchel und Fuß [Fußwurzel, Mittelfuß, Zehen, Sprunggelenk, sonstige Gelenke des Fußes]	30	33	135	198	0,02%	0,05%
M0648	Entzündliche Polyarthropathie: Sonstige [Hals, Kopf, Rippen, Rumpf, Schädel, Wirbelsäule]	30	30	60	120	0,01%	0,03%
M0649	Entzündliche Polyarthropathie: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen	56	273	1233	1562	0,16%	0,42%
M068	Sonstige näher bezeichnete chronische Polyarthritis	108	399	1940	2447	0,25%	0,66%

M0680	Sonstige näher bezeichnete chronische Polyarthritis: Mehrere Lokalisationen	752	2880	10867	14499	1,48%	3,91%
M0681	Sonstige näher bezeichnete chronische Polyarthritis: Schulterregion [Klavikula, Skapula, Akromioklavikular-, Schulter-, Sternoklavikulargelenk]	30	30	88	148	0,02%	0,04%
M0682	Sonstige näher bezeichnete chronische Polyarthritis: Oberarm [Humerus, Ellenbogengelenk]	30	30	45	105	0,01%	0,03%
M0683	Sonstige näher bezeichnete chronische Polyarthritis: Unterarm [Radius, Ulna, Handgelenk]	30	46	156	232	0,02%	0,06%
M0684	Sonstige näher bezeichnete chronische Polyarthritis: Hand [Finger, Handwurzel, Mittelhand, Gelenke zwischen diesen Knochen]	43	196	743	982	0,10%	0,27%
M0685	Sonstige näher bezeichnete chronische Polyarthritis: Beckenregion und Oberschenkel [Becken, Femur, Gesäß, Hüfte, Hüftgelenk, Iliosakralgelenk]	30	30	95	155	0,02%	0,04%
M0686	Sonstige näher bezeichnete chronische Polyarthritis: Unterschenkel [Fibula, Tibia, Kniegelenk]	30	51	198	279	0,03%	0,08%
M0687	Sonstige näher bezeichnete chronische Polyarthritis: Knöchel und Fuß [Fußwurzel, Mittelfuß, Zehen, Sprunggelenk, sonstige Gelenke des Fußes]	30	81	340	451	0,05%	0,12%
M0688	Sonstige näher bezeichnete chronische Polyarthritis: Sonstige [Hals, Kopf, Rippen, Rumpf, Schädel, Wirbelsäule]	62	368	1487	1917	0,20%	0,52%
M0689	Sonstige näher bezeichnete chronische Polyarthritis: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen	211	894	3205	4310	0,44%	1,16%
M069	Chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet	1738	6603	29614	37955	3,88%	10,25%
M0690	Chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Mehrere Lokalisationen	5912	23424	90307	119643	12,22%	32,30%

M0691	Chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Schulterregion [Klavikula, Skapula, Akromioklavikular-, Schulter-, Sternoklavikulargelenk]	30	100	418	548	0,06%	0,15%
M0692	Chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Oberarm [Humerus, Ellenbogengelenk]	30	45	181	256	0,03%	0,07%
M0693	Chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Unterarm [Radius, Ulna, Handgelenk]	30	130	496	656	0,07%	0,18%
M0694	Chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Hand [Finger, Handwurzel, Mittelhand, Gelenke zwischen diesen Knochen]	117	642	2346	3105	0,32%	0,84%
M0695	Chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Beckenregion und Oberschenkel [Becken, Femur, Gesäß, Hüfte, Hüftgelenk, Iliosakralgelenk]	30	67	265	362	0,04%	0,10%
M0696	Chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Unterschenkel [Fibula, Tibia, Kniegelenk]	39	153	614	806	0,08%	0,22%
M0697	Chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Knöchel und Fuß [Fußwurzel, Mittelfuß, Zehen, Sprunggelenk, sonstige Gelenke des Fußes]	45	215	932	1192	0,12%	0,32%
M0698	Chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Sonstige [Hals, Kopf, Rippen, Rumpf, Schädel, Wirbelsäule]	76	283	1070	1429	0,15%	0,39%
M0699	Chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen	9155	41413	154789	205357	20,98%	55,43%
M070	Distale interphalangeale Arthritis psoriatica	30	141	773	944	0,10%	0,25%
M0700	Distale interphalangeale Arthritis psoriatica: Mehrere Lokalisationen	66	440	2013	2519	0,26%	0,68%
M0704	Distale interphalangeale Arthritis psoriatica: Hand [Finger, Handwurzel,	30	186	879	1095	0,11%	0,30%

	Mittelhand, Gelenke zwischen diesen Knochen]						
M0707	Distale interphalangeale Arthritis psoriatica: Knöchel und Fuß [Fußwurzel, Mittelfuß, Zehen, Sprunggelenk, sonstige Gelenke des Fußes]	30	52	250	332	0,03%	0,09%
M0709	Distale interphalangeale Arthritis psoriatica: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen	30	230	824	1084	0,11%	0,29%
M071	Arthritis mutilans	30	30	62	122	0,01%	0,03%
M0710	Arthritis mutilans: Mehrere Lokalisationen	30	163	701	894	0,09%	0,24%
M0711	Arthritis mutilans: Schulterregion [Klavikula, Skapula, Akromioklavikular-, Schulter-, Sternoklavikulargelenk]	30	30	40	100	0,01%	0,03%
M0712	Arthritis mutilans: Oberarm [Humerus, Ellenbogengelenk]	30	30	30	90	0,01%	0,02%
M0713	Arthritis mutilans: Unterarm [Radius, Ulna, Handgelenk]	30	30	30	90	0,01%	0,02%
M0714	Arthritis mutilans: Hand [Finger, Handwurzel, Mittelhand, Gelenke zwischen diesen Knochen]	30	30	126	186	0,02%	0,05%
M0715	Arthritis mutilans: Beckenregion und Oberschenkel [Becken, Femur, Gesäß, Hüfte, Hüftgelenk, Iliosakralgelenk]	30	30	30	90	0,01%	0,02%
M0716	Arthritis mutilans: Unterschenkel [Fibula, Tibia, Kniegelenk]	30	30	53	113	0,01%	0,03%
M0717	Arthritis mutilans: Knöchel und Fuß [Fußwurzel, Mittelfuß, Zehen, Sprunggelenk, sonstige Gelenke des Fußes]	30	30	69	129	0,01%	0,03%
M0718	Arthritis mutilans: Sonstige [Hals, Kopf, Rippen, Rumpf, Schädel, Wirbelsäule]	30	30	30	90	0,01%	0,02%
M0719	Arthritis mutilans: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen	30	72	385	487	0,05%	0,13%
M072	Spondylitis psoriatica	105	356	1829	2290	0,23%	0,62%
M073	Sonstige psoriatische Arthritiden	81	468	1972	2521	0,26%	0,68%

M0730	Sonstige psoriatische Arthritiden: Mehrere Lokalisationen	569	2125	10343	13037	1,33%	3,52%
M0731	Sonstige psoriatische Arthritiden: Schulterregion [Klavikula, Skapula, Akromioklavikular-, Schulter-, Sternoklavikulargelenk]	30	30	128	188	0,02%	0,05%
M0732	Sonstige psoriatische Arthritiden: Oberarm [Humerus, Ellenbogengelenk]	30	30	87	147	0,02%	0,04%
M0733	Sonstige psoriatische Arthritiden: Unterarm [Radius, Ulna, Handgelenk]	30	36	144	210	0,02%	0,06%
M0734	Sonstige psoriatische Arthritiden: Hand [Finger, Handwurzel, Mittelhand, Gelenke zwischen diesen Knochen]	30	145	650	825	0,08%	0,22%
M0735	Sonstige psoriatische Arthritiden: Beckenregion und Oberschenkel [Becken, Femur, Gesäß, Hüfte, Hüftgelenk, Iliosakralgelenk]	30	41	219	290	0,03%	0,08%
M0736	Sonstige psoriatische Arthritiden: Unterschenkel [Fibula, Tibia, Kniegelenk]	30	93	433	556	0,06%	0,15%
M0737	Sonstige psoriatische Arthritiden: Knöchel und Fuß [Fußwurzel, Mittelfuß, Zehen, Sprunggelenk, sonstige Gelenke des Fußes]	30	76	354	460	0,05%	0,12%
M0738	Sonstige psoriatische Arthritiden: Sonstige [Hals, Kopf, Rippen, Rumpf, Schädel, Wirbelsäule]	30	82	491	603	0,06%	0,16%
M0739	Sonstige psoriatische Arthritiden: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen	979	4783	22119	27881	2,85%	7,53%
M074	Arthritis bei Crohn-Krankheit [Enteritis regionalis]	30	30	54	114	0,01%	0,03%
M0740	Arthritis bei Crohn-Krankheit [Enteritis regionalis]: Mehrere Lokalisationen	30	32	212	274	0,03%	0,07%
M0743	Arthritis bei Crohn-Krankheit [Enteritis regionalis]: Unterarm [Radius, Ulna, Handgelenk]	30	30	30	90	0,01%	0,02%
M0744	Arthritis bei Crohn-Krankheit [Enteritis regionalis]: Hand [Finger, Handwurzel,	30	30	30	90	0,01%	0,02%

	Mittelhand, Gelenke zwischen diesen Knochen]						
M0745	Arthritis bei Crohn-Krankheit [Enteritis regionalis]: Beckenregion und Oberschenkel [Becken, Femur, Gesäß, Hüfte, Hüftgelenk, Iliosakralgelenk]	30	30	30	90	0,01%	0,02%
M0746	Arthritis bei Crohn-Krankheit [Enteritis regionalis]: Unterschenkel [Fibula, Tibia, Kniegelenk]	30		30	60	0,01%	0,02%
M0747	Arthritis bei Crohn-Krankheit [Enteritis regionalis]: Knöchel und Fuß [Fußwurzel, Mittelfuß, Zehen, Sprunggelenk, sonstige Gelenke des Fußes]	30	30	30	90	0,01%	0,02%
M0748	Arthritis bei Crohn-Krankheit [Enteritis regionalis]: Sonstige [Hals, Kopf, Rippen, Rumpf, Schädel, Wirbelsäule]	30	30	30	90	0,01%	0,02%
M0749	Arthritis bei Crohn-Krankheit [Enteritis regionalis]: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen	30	30	168	228	0,02%	0,06%
M075	Arthritis bei Colitis ulcerosa	30	30	35	95	0,01%	0,03%
M0750	Arthritis bei Colitis ulcerosa: Mehrere Lokalisationen	30	30	142	202	0,02%	0,05%
M0751	Arthritis bei Colitis ulcerosa: Schulterregion [Klavikula, Skapula, Akromioklavikular-, Schulter-, Sternoklavikulargelenk]			30	30	0,00%	0,01%
M0752	Arthritis bei Colitis ulcerosa: Oberarm [Humerus, Ellenbogengelenk]			30	30	0,00%	0,01%
M0753	Arthritis bei Colitis ulcerosa: Unterarm [Radius, Ulna, Handgelenk]	30	30	30	90	0,01%	0,02%
M0754	Arthritis bei Colitis ulcerosa: Hand [Finger, Handwurzel, Mittelhand, Gelenke zwischen diesen Knochen]	30	30	30	90	0,01%	0,02%
M0755	Arthritis bei Colitis ulcerosa: Beckenregion und Oberschenkel [Becken, Femur, Gesäß, Hüfte, Hüftgelenk, Iliosakralgelenk]		30	30	60	0,01%	0,02%
M0756	Arthritis bei Colitis ulcerosa: Unterschenkel [Fibula, Tibia, Kniegelenk]		30	30	60	0,01%	0,02%

M0757	Arthritis bei Colitis ulcerosa: Knöchel und Fuß [Fußwurzel, Mittelfuß, Zehen, Sprunggelenk, sonstige Gelenke des Fußes]		30	30	60	0,01%	0,02%
M0758	Arthritis bei Colitis ulcerosa: Sonstige [Hals, Kopf, Rippen, Rumpf, Schädel, Wirbelsäule]	30		30	60	0,01%	0,02%
M0759	Arthritis bei Colitis ulcerosa: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen	30	30	91	151	0,02%	0,04%
M076	Sonstige Arthritiden bei gastrointestinalen Grundkrankheiten		30	30	60	0,01%	0,02%
M0760	Sonstige Arthritiden bei gastrointestinalen Grundkrankheiten: Mehrere Lokalisationen	30	30	30	90	0,01%	0,02%
M0763	Sonstige Arthritiden bei gastrointestinalen Grundkrankheiten: Unterarm [Radius, Ulna, Handgelenk]	30		30	60	0,01%	0,02%
M0764	Sonstige Arthritiden bei gastrointestinalen Grundkrankheiten: Hand [Finger, Handwurzel, Mittelhand, Gelenke zwischen diesen Knochen]			30	30	0,00%	0,01%
M0765	Sonstige Arthritiden bei gastrointestinalen Grundkrankheiten: Beckenregion und Oberschenkel [Becken, Femur, Gesäß, Hüfte, Hüftgelenk, Iliosakralgelenk]			30	30	0,00%	0,01%
M0766	Sonstige Arthritiden bei gastrointestinalen Grundkrankheiten: Unterschenkel [Fibula, Tibia, Kniegelenk]			30	30	0,00%	0,01%
M0767	Sonstige Arthritiden bei gastrointestinalen Grundkrankheiten: Knöchel und Fuß [Fußwurzel, Mittelfuß, Zehen, Sprunggelenk, sonstige Gelenke des Fußes]		30	30	60	0,01%	0,02%
M0769	Sonstige Arthritiden bei gastrointestinalen Grundkrankheiten: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen		30	30	60	0,01%	0,02%

M080	Juvenile chronische Polyarthritis, adulter Typ	30	65	279	374	0,04%	0,10%
M0800	Juvenile chronische Polyarthritis, adulter Typ: Mehrere Lokalisationen	74	193	757	1024	0,10%	0,28%
M0801	Juvenile chronische Polyarthritis, adulter Typ: Schulterregion [Klavikula, Skapula, Akromioklavikular-, Schulter-, Sternoklavikulargelenk]			30	30	0,00%	0,01%
M0802	Juvenile chronische Polyarthritis, adulter Typ: Oberarm [Humerus, Ellenbogengelenk]	30	30	30	90	0,01%	0,02%
M0804	Juvenile chronische Polyarthritis, adulter Typ: Hand [Finger, Handwurzel, Mittelhand, Gelenke zwischen diesen Knochen]	30	30	72	132	0,01%	0,04%
M0805	Juvenile chronische Polyarthritis, adulter Typ: Beckenregion und Oberschenkel [Becken, Femur, Gesäß, Hüfte, Hüftgelenk, Iliosakralgelenk]		30	30	60	0,01%	0,02%
M0807	Juvenile chronische Polyarthritis, adulter Typ: Knöchel und Fuß [Fußwurzel, Mittelfuß, Zehen, Sprunggelenk, sonstige Gelenke des Fußes]	30	30	55	115	0,01%	0,03%
M0808	Juvenile chronische Polyarthritis, adulter Typ: Sonstige [Hals, Kopf, Rippen, Rumpf, Schädel, Wirbelsäule]	30	30	36	96	0,01%	0,03%
M0809	Juvenile chronische Polyarthritis, adulter Typ: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen	42	105	403	550	0,06%	0,15%
M081	Juvenile Spondylitis ankylosans	30	30	81	141	0,01%	0,04%
M0810	Juvenile Spondylitis ankylosans: Mehrere Lokalisationen	30	110	360	500	0,05%	0,13%
M0814	Juvenile Spondylitis ankylosans: Hand [Finger, Handwurzel, Mittelhand, Gelenke zwischen diesen Knochen]	30	30	30	90	0,01%	0,02%
M0815	Juvenile Spondylitis ankylosans: Beckenregion	30	30	30	90	0,01%	0,02%

	und Oberschenkel [Becken, Femur, Gesäß, Hüfte, Hüftgelenk, Iliosakralgelenk]						
M0816	Juvenile Spondylitis ankylosans: Unterschenkel [Fibula, Tibia, Kniegelenk]		30	30	60	0,01%	0,02%
M0818	Juvenile Spondylitis ankylosans: Sonstige [Hals, Kopf, Rippen, Rumpf, Schädel, Wirbelsäule]	30	30	30	90	0,01%	0,02%
M0819	Juvenile Spondylitis ankylosans: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen	30	30	62	122	0,01%	0,03%
M082	Juvenile chronische Arthritis, systemisch beginnende Form	30	33	155	218	0,02%	0,06%
M0820	Juvenile chronische Arthritis, systemisch beginnende Form: Mehrere Lokalisationen	72	149	539	760	0,08%	0,21%
M0822	Juvenile chronische Arthritis, systemisch beginnende Form: Oberarm [Humerus, Ellenbogengelenk]	30		30	60	0,01%	0,02%
M0823	Juvenile chronische Arthritis, systemisch beginnende Form: Unterarm [Radius, Ulna, Handgelenk]		30	30	60	0,01%	0,02%
M0824	Juvenile chronische Arthritis, systemisch beginnende Form: Hand [Finger, Handwurzel, Mittelhand, Gelenke zwischen diesen Knochen]	30	30	30	90	0,01%	0,02%
M0826	Juvenile chronische Arthritis, systemisch beginnende Form: Unterschenkel [Fibula, Tibia, Kniegelenk]	30	30	57	117	0,01%	0,03%
M0827	Juvenile chronische Arthritis, systemisch beginnende Form: Knöchel und Fuß [Fußwurzel, Mittelfuß, Zehen, Sprunggelenk, sonstige Gelenke des Fußes]	30	30	32	92	0,01%	0,02%
M0828	Juvenile chronische Arthritis, systemisch beginnende Form: Sonstige [Hals, Kopf, Rippen, Rumpf, Schädel, Wirbelsäule]	30	30	30	90	0,01%	0,02%
M0829	Juvenile chronische Arthritis, systemisch beginnende Form: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen	86	207	796	1089	0,11%	0,29%
M083	Juvenile chronische Arthritis (seronegativ), polyartikuläre Form	448	948	3338	4734	0,48%	1,28%

M084	Juvenile chronische Arthritis, oligoartikuläre Form	94	192	766	1052	0,11%	0,28%
M0840	Juvenile chronische Arthritis, oligoartikuläre Form: Mehrere Lokalisationen	323	630	2037	2990	0,31%	0,81%
M0841	Juvenile chronische Arthritis, oligoartikuläre Form: Schulterregion [Klavikula, Skapula, Akromioklavikular-, Schulter-, Sternoklavikulargelenk]	30	30	30	90	0,01%	0,02%
M0844	Juvenile chronische Arthritis, oligoartikuläre Form: Hand [Finger, Handwurzel, Mittelhand, Gelenke zwischen diesen Knochen]	30	30	60	120	0,01%	0,03%
M0845	Juvenile chronische Arthritis, oligoartikuläre Form: Beckenregion und Oberschenkel [Becken, Femur, Gesäß, Hüfte, Hüftgelenk, Iliosakralgelenk]	30	34	96	160	0,02%	0,04%
M0846	Juvenile chronische Arthritis, oligoartikuläre Form: Unterschenkel [Fibula, Tibia, Kniegelenk]	114	250	729	1093	0,11%	0,30%
M0847	Juvenile chronische Arthritis, oligoartikuläre Form: Knöchel und Fuß [Fußwurzel, Mittelfuß, Zehen, Sprunggelenk, sonstige Gelenke des Fußes]	30	61	177	268	0,03%	0,07%
M0848	Juvenile chronische Arthritis, oligoartikuläre Form: Sonstige [Hals, Kopf, Rippen, Rumpf, Schädel, Wirbelsäule]	30	30	30	90	0,01%	0,02%
M0849	Juvenile chronische Arthritis, oligoartikuläre Form: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen	109	212	919	1240	0,13%	0,33%
M087	Vaskulitis bei juveniler Arthritis		30	30	60	0,01%	0,02%
M0870	Vaskulitis bei juveniler Arthritis: Mehrere Lokalisationen	30	30	42	102	0,01%	0,03%
M0871	Vaskulitis bei juveniler Arthritis: Schulterregion [Klavikula, Skapula, Akromioklavikular-, Schulter-, Sternoklavikulargelenk]	30		30	60	0,01%	0,02%

M0872	Vaskulitis bei juveniler Arthritis: Oberarm [Humerus, Ellenbogengelenk]			30	30	0,00%	0,01%
M0874	Vaskulitis bei juveniler Arthritis: Hand [Finger, Handwurzel, Mittelhand, Gelenke zwischen diesen Knochen]	30	30	30	90	0,01%	0,02%
M0875	Vaskulitis bei juveniler Arthritis: Beckenregion und Oberschenkel [Becken, Femur, Gesäß, Hüfte, Hüftgelenk, Iliosakralgelenk]			30	30	0,00%	0,01%
M0876	Vaskulitis bei juveniler Arthritis: Unterschenkel [Fibula, Tibia, Kniegelenk]		30	30	60	0,01%	0,02%
M0877	Vaskulitis bei juveniler Arthritis: Knöchel und Fuß [Fußwurzel, Mittelfuß, Zehen, Sprunggelenk, sonstige Gelenke des Fußes]	30	30	30	90	0,01%	0,02%
M0878	Vaskulitis bei juveniler Arthritis: Sonstige [Hals, Kopf, Rippen, Rumpf, Schädel, Wirbelsäule]			30	30	0,00%	0,01%
M0879	Vaskulitis bei juveniler Arthritis: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen	30	30	30	90	0,01%	0,02%
M088	Sonstige juvenile Arthritis	30	30	117	177	0,02%	0,05%
M0880	Sonstige juvenile Arthritis: Mehrere Lokalisationen	65	164	606	835	0,09%	0,23%
M0881	Sonstige juvenile Arthritis: Schulterregion [Klavikula, Skapula, Akromioklavikular-, Schulter-, Sternoklavikulargelenk]		30	30	60	0,01%	0,02%
M0882	Sonstige juvenile Arthritis: Oberarm [Humerus, Ellenbogengelenk]	30	30	30	90	0,01%	0,02%
M0884	Sonstige juvenile Arthritis: Hand [Finger, Handwurzel, Mittelhand, Gelenke zwischen diesen Knochen]		30	44	74	0,01%	0,02%
M0886	Sonstige juvenile Arthritis: Unterschenkel [Fibula, Tibia, Kniegelenk]	30	35	95	160	0,02%	0,04%
M0887	Sonstige juvenile Arthritis: Knöchel und Fuß [Fußwurzel, Mittelfuß, Zehen, Sprunggelenk, sonstige Gelenke des Fußes]	30	30	44	104	0,01%	0,03%

M0888	Sonstige juvenile Arthritis: Sonstige [Hals, Kopf, Rippen, Rumpf, Schädel, Wirbelsäule]	30	30	30	90	0,01%	0,02%
M0889	Sonstige juvenile Arthritis: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen	30	51	148	229	0,02%	0,06%
M089	Juvenile Arthritis, nicht näher bezeichnet	64	159	634	857	0,09%	0,23%
M0890	Juvenile Arthritis, nicht näher bezeichnet: Mehrere Lokalisationen	56	225	731	1012	0,10%	0,27%
M0892	Juvenile Arthritis, nicht näher bezeichnet: Oberarm [Humerus, Ellenbogengelenk]	30	30	30	90	0,01%	0,02%
M0894	Juvenile Arthritis, nicht näher bezeichnet: Hand [Finger, Handwurzel, Mittelhand, Gelenke zwischen diesen Knochen]	30	30	43	103	0,01%	0,03%
M0895	Juvenile Arthritis, nicht näher bezeichnet: Beckenregion und Oberschenkel [Becken, Femur, Gesäß, Hüfte, Hüftgelenk, Iliosakralgelenk]	30	30	30	90	0,01%	0,02%
M0896	Juvenile Arthritis, nicht näher bezeichnet: Unterschenkel [Fibula, Tibia, Kniegelenk]	30	30	108	168	0,02%	0,05%
M0897	Juvenile Arthritis, nicht näher bezeichnet: Knöchel und Fuß [Fußwurzel, Mittelfuß, Zehen, Sprunggelenk, sonstige Gelenke des Fußes]	30	30	58	118	0,01%	0,03%
M0899	Juvenile Arthritis, nicht näher bezeichnet: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen	332	835	2966	4133	0,42%	1,12%
O019	Blasenmole, nicht näher bezeichnet	54	30	30	114	0,01%	0,03%
		18196	78735	273537	978911	100,00%	370468

3.5.13.2.4 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen

Als Mindestalter wurden 4 Jahre angenommen. Diese Altersgrenze konnte aus methodischen Gründen nicht gewürdigt werden. Gemäß Tabellen 3.5.13.2.2.1 und 3.5.13.2.4.1 waren, soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung zulässt, etwa 1,7% der Patienten jünger als 14 Jahre entsprechend 6.975 bis 7.033 Patienten.

Tabelle 3.5.13.2.4.1: Verordnung von Methotrexat im Alter von <18 Jahren (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	ILU+OLU
< 1 min	0,00025%	0,00024%	0,00024%	0,000%

1 < 14 min	0,14025%	1,51600%	0,17321%	1,689%
14 < 18 min	0,10771%	0,60950%	0,12863%	0,738%
< 1 max	0,00739%	0,00727%	0,00727%	0,015%
1 < 14 max	0,14021%	1,51558%	0,17316%	1,689%
14 < 18 max	0,10768%	0,60933%	0,12860%	0,738%
AGEGROUP	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	ILU+OLU
0 < 18 min	0,24821%	2,12575%	0,30209%	2,428%
0 < 18 max	0,25528%	2,13217%	0,30902%	2,441%

3.5.13.2.5 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen nach Geschlecht

Als Mindestalter wurden 4 Jahre angenommen. Diese Altersgrenze konnte aus methodischen Gründen nicht gewürdigt werden. Gemäß Tab. 3.5.13.2.2.1 und Tab. 3.5.13.2.5.1 wurde das Alter von 14 Jahren beim männlichen Geschlecht etwa dreifach häufiger unterschritten, soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung erlaubte.

Tabelle 3.5.13.2.5.1: Verordnung von Methotrexat bei Kindern und Jugendlichen als Anteil aller Verordnungen gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU), differenziert nach Geschlecht (max/min gemäß Datenschutzregelung; 1=w, 2=m).

AGEGROUP	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**
< 1 min	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%
1 < 14 min	1	0,109%	1,402%	0,134%	2	0,015%	4,036%	0,462%
14 < 18 min	1	0,078%	0,579%	0,094%	2	0,015%	0,879%	0,015%
< 1 max	1	0,011%	0,000%	0,011%	2	0,000%	0,000%	0,000%
1 < 14 max	1	0,109%	1,401%	0,134%	2	0,453%	3,968%	0,454%
14 < 18 max	1	0,078%	0,579%	0,094%	2	0,453%	0,864%	0,439%
AGEGROUP	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**
0 < 18 min	1	0,187%	1,981%	0,228%	2	0,031%	4,915%	0,477%
0 < 18 max	1	0,197%	1,980%	0,239%	2	0,906%	4,832%	0,893%

3.5.13.2.6 Analyse der Diagnosen in der Off-Label-Gruppe

In der OLU-Gruppe waren 2.075 Diagnosen mit 828.878 Nennungen zu sichten. An Rang 4 fand sich der Kode M353 (Polymyalgia rheumatica) mit 20,5% der OLU-Gruppe, an Rang 27 der Kode K509 (Crohn-Krankheit, nicht näher bezeichnet) mit 8,2% (Tab. 3.5.13.2.6.1). Darüber hinaus fanden sich zahlreiche weitere – auch seltene - Autoimmunkrankheiten, die entsprechend in der Literatur diskutiert werden. Diese Diagnosen könnten den Off-Label-Use vollständig aufklären.

Tabelle 3.5.13.2.6.1: Verordnung von Methotrexat außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): ausgewählte Diagnosen (188% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	L01BA01	L04AX03	M01CX01	Summe	Anteil an Nennungen	Anteil an OLU-Gruppe
D690	Purpura anaphylactoides		56	378	434	0,55%	1,03%
D693	Idiopathische thrombozytopenische Purpura			34	34	0,04%	0,08%
D860	Sarkoidose der Lunge		171	418	589	0,74%	1,39%

D861	Sarkoidose der Lymphknoten			37	37	0,05%	0,09%
D862	Sarkoidose der Lunge mit Sarkoidose der Lymphknoten		37	134	171	0,21%	0,40%
D863	Sarkoidose der Haut			108	108	0,14%	0,26%
D868	Sarkoidose an sonstigen und kombinierten Lokalisationen		117	377	494	0,62%	1,17%
D869	Sarkoidose, nicht näher bezeichnet	44	241	707	992	1,25%	2,34%
E063	Autoimmunthyreoiditis	87	266	1031	1384	1,74%	3,27%
G350	Erstmanifestation einer multiplen Sklerose		34	77	111	0,14%	0,26%
G351	Multiple Sklerose mit vorherrschend schubförmigem Verlauf			39	39	0,05%	0,09%
G3510	Multiple Sklerose mit vorherrschend schubförmigem Verlauf: Ohne Angabe einer akuten Exazerbation oder Progression		43	127	170	0,21%	0,40%
G3511	Multiple Sklerose mit vorherrschend schubförmigem Verlauf: Mit Angabe einer akuten Exazerbation oder Progression			41	41	0,05%	0,10%
G3520	Multiple Sklerose mit primär-chronischem Verlauf: Ohne Angabe einer akuten Exazerbation oder Progression		47	125	172	0,22%	0,41%
G3521	Multiple Sklerose mit primär-chronischem Verlauf: Mit Angabe einer akuten Exazerbation oder Progression			35	35	0,04%	0,08%
G3530	Multiple Sklerose mit sekundär-chronischem Verlauf: Ohne Angabe einer akuten Exazerbation oder Progression		51	126	177	0,22%	0,42%
G3531	Multiple Sklerose mit sekundär-chronischem Verlauf: Mit Angabe einer akuten Exazerbation oder Progression		51	137	188	0,24%	0,44%
G359	Multiple Sklerose, nicht näher bezeichnet		227	460	687	0,86%	1,62%
G700	Myasthenia gravis		124	183	307	0,39%	0,73%
H041	Sonstige Affektionen der Tränendrüse	161	492	1979	2632	3,31%	6,22%
H201	Chronische Iridozyklitis			181	181	0,23%	0,43%
H208	Sonstige Iridozyklitis			112	112	0,14%	0,26%
H209	Iridozyklitis, nicht näher bezeichnet	49	274	997	1320	1,66%	3,12%
H302	Cyclitis posterior		42	201	243	0,31%	0,57%
H309	Chorioretinitis, nicht näher bezeichnet		34	177	211	0,27%	0,50%

I776	Arteriitis, nicht näher bezeichnet	179	445	1768	2392	3,01%	5,65%
J450	Vorwiegend allergisches Asthma bronchiale	65	215	819	1099	1,38%	2,60%
J459	Asthma bronchiale, nicht näher bezeichnet	209	655	2093	2957	3,72%	6,99%
J841	Sonstige interstitielle Lungenkrankheiten mit Fibrose		159	491	650	0,82%	1,54%
K500	Crohn-Krankheit des Dünndarmes	208	226	1090	1524	1,92%	3,60%
K501	Crohn-Krankheit des Dickdarmes	224	216	1086	1526	1,92%	3,61%
K508	Sonstige Crohn-Krankheit			135	135	0,17%	0,32%
K5082	Crohn-Krankheit der Speiseröhre und des Magen-Darm-Traktes, mehrere Teilbereiche betreffend	41	43	361	445	0,56%	1,05%
K5088	Sonstige Crohn-Krankheit	68	38	333	439	0,55%	1,04%
K509	Crohn-Krankheit, nicht näher bezeichnet	461	563	2462	3486	4,38%	8,24%
K518	Sonstige Colitis ulcerosa	72	95	415	582	0,73%	1,38%
K519	Colitis ulcerosa, nicht näher bezeichnet	207	296	1374	1877	2,36%	4,44%
K529	Nichtinfektiöse Gastroenteritis und Kolitis, nicht näher bezeichnet	191	353	1483	2027	2,55%	4,79%
K754	Autoimmune Hepatitis			65	65	0,08%	0,15%
L208	Sonstiges atopisches [endogenes] Ekzem	38	182	688	908	1,14%	2,15%
L209	Atopisches [endogenes] Ekzem, nicht näher bezeichnet		127	473	600	0,75%	1,42%
L303	Ekzematoide Dermatitis		42	247	289	0,36%	0,68%
L309	Dermatitis, nicht näher bezeichnet	151	428	1512	2091	2,63%	4,94%
L930	Diskoider Lupus erythematodes	82	399	1437	1918	2,41%	4,53%
L931	Subakuter Lupus erythematodes cutaneus		30	117	147	0,18%	0,35%
L932	Sonstiger lokalisierter Lupus erythematodes		70	335	405	0,51%	0,96%
L940	Sclerodermia circumscripta [Morphaea]	31	65	335	431	0,54%	1,02%
L941	Lineare oder bandförmige Sklerodermie			74	74	0,09%	0,17%
M300	Panarteriitis nodosa		31	210	241	0,30%	0,57%
M301	Panarteriitis mit Lungenbeteiligung		35	262	297	0,37%	0,70%
M308	Sonstige mit Panarteriitis nodosa verwandte Zustände			74	74	0,09%	0,17%
M313	Wegener-Granulomatose	92	282	1163	1537	1,93%	3,63%
M314	Aortenbogen-Syndrom [Takayasu-Syndrom]		78	314	392	0,49%	0,93%

M315	Riesenzellarteriitis bei Polymyalgia rheumatica	64	261	1084	1409	1,77%	3,33%
M316	Sonstige Riesenzellarteriitis	193	507	1863	2563	3,22%	6,06%
M317	Mikroskopische Polyangiitis			112	112	0,14%	0,26%
M318	Sonstige näher bezeichnete nekrotisierende Vaskulopathien			152	152	0,19%	0,36%
M319	Nekrotisierende Vaskulopathie, nicht näher bezeichnet			59	59	0,07%	0,14%
M321	Systemischer Lupus erythematodes mit Beteiligung von Organen oder Organsystemen	31	121	620	772	0,97%	1,82%
M328	Sonstige Formen des systemischen Lupus erythematodes		103	468	571	0,72%	1,35%
M329	Systemischer Lupus erythematodes, nicht näher bezeichnet	53	323	1205	1581	1,99%	3,74%
M330	Juvenile Dermatomyositis			62	62	0,08%	0,15%
M331	Sonstige Dermatomyositis		148	426	574	0,72%	1,36%
M332	Polymyositis		183	551	734	0,92%	1,73%
M339	Dermatomyositis-Polymyositis, nicht näher bezeichnet		44	229	273	0,34%	0,65%
M340	Progressive systemische Sklerose		132	497	629	0,79%	1,49%
M341	CR(E)ST-Syndrom		94	383	477	0,60%	1,13%
M348	Sonstige Formen der systemischen Sklerose		51	279	330	0,41%	0,78%
M349	Systemische Sklerose, nicht näher bezeichnet	66	288	996	1350	1,70%	3,19%
M350	Sicca-Syndrom [Sjögren-Syndrom]	91	433	1576	2100	2,64%	4,96%
M351	Sonstige Overlap-Syndrome	36	246	822	1104	1,39%	2,61%
M352	Behçet-Krankheit			126	126	0,16%	0,30%
M353	Polymyalgia rheumatica	450	1935	6268	8653	10,88%	20,45%
M354	Eosinophile Fasziitis			44	44	0,06%	0,10%
M358	Sonstige näher bezeichnete Krankheiten mit Systembeteiligung des Bindegewebes		65	323	388	0,49%	0,92%
M359	Krankheit mit Systembeteiligung des Bindegewebes, nicht näher bezeichnet	104	609	2181	2894	3,64%	6,84%
M450	Spondylitis ankylosans		96	431	527	0,66%	1,25%
M4500	Spondylitis ankylosans: Mehrere Lokalisationen der Wirbelsäule	71	236	1053	1360	1,71%	3,21%
M4506	Spondylitis ankylosans: Lumbalbereich			86	86	0,11%	0,20%
M4507	Spondylitis ankylosans: Lumbosakralbereich			101	101	0,13%	0,24%
M4508	Spondylitis ankylosans: Sakral- und Sakrokokzygealbereich			30	30	0,04%	0,07%

M4509	Spondylitis ankylosans: Nicht näher bezeichnete Lokalisation	132	600	2325	3057	3,84%	7,23%
M7909	Rheumatismus, nicht näher bezeichnet: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen	499	1764	5691	7954	10,00%	18,80%
		3179	9796	29333	79549	100,00%	42308

Beim Vergleich der Häufigkeiten (Anteil an der Gruppe) der Nennungen aller ICD-Kodes der OLU-Gruppe mit den Häufigkeiten derselben Kodes der ILU-Gruppe wurden 9 Kodes der OLU-Gruppe in der ILU-Gruppe nicht angetroffen. Dazu gehörte Kode G3521 (Multiple Sklerose mit primär-chronischem Verlauf: Mit Angabe einer akuten Exazerbation oder Progression). Die angetroffenen Kodes bedeuten, daß in der ILU-Gruppe diese Diagnosen als Komorbiditäten oder Diagnosewechsel im Beobachtungszeitraum vertreten waren, die in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use hätten motiviert haben können, sofern es sich nicht um scheinbaren Off-Label-Use infolge unvollständiger Kodierung handelte. 411 Kodes waren in der OLU-Gruppe häufiger als in der ILU-Gruppe, 1.624 Kodes in der ILU-Gruppe (Abb. 3.5.13.6.1). Formallogisch kann nicht davon ausgegangen werden, nur die in der OLU-Gruppe häufigeren Diagnosen kämen als Motiv für einen Off-Label-Use in Frage, denn z.B. eine Komorbidität in der ILU-Gruppe kann sehr wohl in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use initiiert haben. Ist ein Kode aber in der OLU-Gruppe häufiger vertreten, so darf dies als einen beabsichtigten Off-Label-Use stützend interpretiert werden. Zu den Diagnosen mit den größten Differenzen gehörten Polymyalgia rheumatica, Crohn-Krankheit, Riesenzellarteriitiden, Spondylitis ankylosans, Uveitiden, Wegener-Granulomatose und Sarkoidose, also Autoimmunkrankheiten (Tab. 3.5.13.2.6.2).

Tabelle 3.5.13.2.6.2: Verordnung von Methotrexat außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Vergleich mit den Häufigkeiten in der ILU-Gruppe (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe): Die 40 Diagnosen mit den größten Differenzen (35% der ILU-Gruppe, 137% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	Differenz Anteil in OLU-Gruppe minus ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an ILU total	ErsterWert von Anteil an OLU-Gruppe	ErsterWert von ICD_TITEL_2010/2011
M353	14,20%	6,25%	20,45%	Polymyalgia rheumatica
K509	7,50%	0,74%	8,24%	Crohn-Krankheit, nicht näher bezeichnet
M316	5,48%	0,58%	6,06%	Sonstige Riesenzellarteriitis
M4509	4,98%	2,25%	7,23%	Spondylitis ankylosans: Nicht näher bezeichnete Lokalisation
I776	4,76%	0,90%	5,65%	Arteriitis, nicht näher bezeichnet
M359	4,15%	2,69%	6,84%	Krankheit mit Systembeteiligung des Bindegewebes, nicht näher bezeichnet
L930	3,77%	0,77%	4,53%	Diskoider Lupus erythematodes
K519	3,66%	0,77%	4,44%	Colitis ulcerosa, nicht näher bezeichnet
M313	3,36%	0,27%	3,63%	Wegener-Granulomatose
K500	3,34%	0,27%	3,60%	Crohn-Krankheit des D□nndarmes
K501	3,32%	0,28%	3,61%	Crohn-Krankheit des Dickdarmes
M329	3,17%	0,57%	3,74%	Systemischer Lupus erythematodes, nicht näher bezeichnet

M349	2,83%	0,36%	3,19%	Systemische Sklerose, nicht näher bezeichnet
M315	2,80%	0,53%	3,33%	Riesenzellarteriitis bei Polymyalgia rheumatica
M4500	2,35%	0,87%	3,21%	Spondylitis ankylosans: Mehrere Lokalisationen der Wirbelsäule
I730	2,22%	1,39%	3,61%	Raynaud-Syndrom
H209	2,20%	0,92%	3,12%	Iridozyklitis, nicht näher bezeichnet
D869	1,91%	0,43%	2,34%	Sarkoidose, nicht näher bezeichnet
M351	1,81%	0,80%	2,61%	Sonstige Overlap-Syndrome
M321	1,59%	0,23%	1,82%	Systemischer Lupus erythematodes mit Beteiligung von Organen oder Organsystemen
M332	1,51%	0,23%	1,73%	Polymyositis
J991	1,42%	0,14%	1,56%	Krankheiten der Atemwege bei sonstigen diffusen Bindegewebskrankheiten
G359	1,37%	0,25%	1,62%	Multiple Sklerose, nicht näher bezeichnet
E876	1,37%	5,99%	7,36%	Hypokaliämie
M340	1,36%	0,13%	1,49%	Progressive systemische Sklerose
M331	1,24%	0,12%	1,36%	Sonstige Dermatomyositis
H200	1,23%	0,73%	1,96%	Akute und subakute Iridozyklitis
D860	1,17%	0,23%	1,39%	Sarkoidose der Lunge
K518	1,16%	0,21%	1,38%	Sonstige Colitis ulcerosa
K510	1,08%	0,13%	1,21%	Ulzeröse (chronische) Pankolitis
D868	1,03%	0,14%	1,17%	Sarkoidose an sonstigen und kombinierten Lokalisationen
M328	1,01%	0,34%	1,35%	Sonstige Formen des systemischen Lupus erythematodes
K5082	1,01%	0,04%	1,05%	Crohn-Krankheit der Speiseröhre und des Magen-Darm-Traktes, mehrere Teilbereiche betreffend
K5088	0,98%	0,06%	1,04%	Sonstige Crohn-Krankheit
M341	0,93%	0,20%	1,13%	CR(E)ST-Syndrom
L940	0,92%	0,10%	1,02%	Sclerodermia circumscripta [Morphaea]
M450	0,90%	0,34%	1,25%	Spondylitis ankylosans
K529	0,89%	3,90%	4,79%	Nichtinfektiöse Gastroenteritis und Kolitis, nicht näher bezeichnet
M314	0,87%	0,05%	0,93%	Aortenbogen-Syndrom [Takayasu-Syndrom]
M6099	0,86%	0,20%	1,06%	Myositis, nicht näher bezeichnet: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen

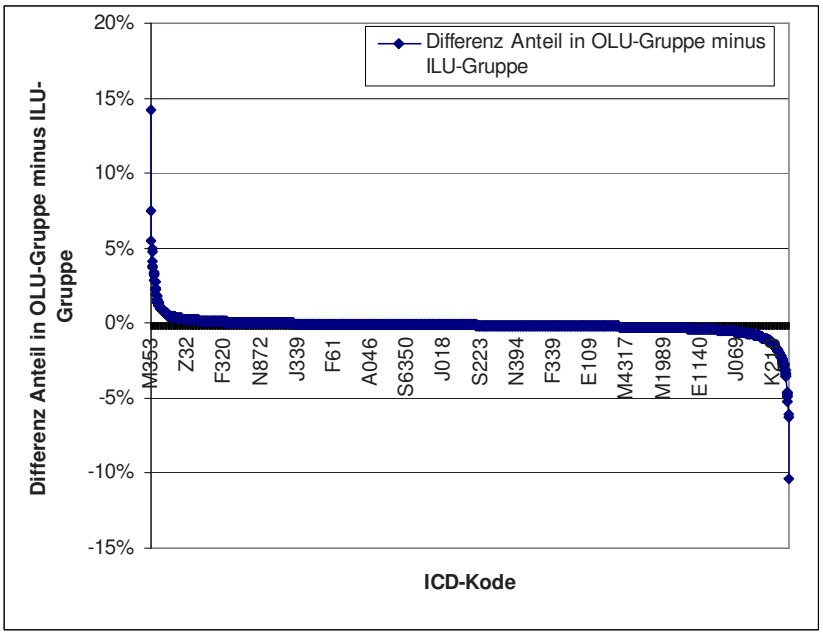


Abbildung 3.5.13.2.6.1: Verordnung von Methotrexat außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) der Diagnosen

3.5.13.3 Bewertung:

Der Off-Label-Use von Methotrexat belief sich auf etwa 10% und erklärte sich durch Einsatz bei einer Vielzahl von – auch seltenen –Autoimmunkrankheiten, hier führend die Polymyalgia rheumatica.

Das weibliche Geschlecht hatte einen Anteil von etwa 67% (Datenschutzregelung), was aufzuklären angesichts der Vielfalt der Indikationen mit unvertretbarem Aufwand verbunden wäre.

Das Mindestalter von 4 Jahren konnte aus methodischen Gründen nicht gewürdigt werden. Das Alter von 14 Jahren wurde bei etwa 1,7% entsprechend 6.975 bis 7.033 Patienten unterschritten, soweit die Datenschutzregelung eine Aussage erlaubte.

3.5.13.3.1 OLU-Relevanz aus Perspektive seltener Krankheiten

Als seltene Krankheiten konnten zahlreiche Autoimmunkrankheiten identifiziert werden, die den Off-Label-Use motiviert haben könnten.

3.5.13.3.2 OLU-Relevanz aus quantitativer Perspektive

Der Off-Label-Use von Methotrexat belief sich auf etwa 10%.

3.5.14 Mycophenolat mofetil, MMF (L04AA06)

3.5.14.1 Anwendungsgebiete (2009):

Mycophenolat ist in Kombination mit Ciclosporin und Corticosteroiden zur Prophylaxe von akuten Transplantatabstoßungsreaktionen bei Patienten mit allogener Nieren-, Herz- oder Lebertransplantation angezeigt.

Die optimale Behandlungsdauer ist nicht formal festgeschrieben.

Mindestalter 2 Jahre

3.5.14.2 Operationalisierung der Anwendungsgebiete:

- Z09.80 Nachuntersuchung nach Organtransplantation
- Z94.0 Zustand nach Nierentransplantation
- Z94.1 Zustand nach Herztransplantation
- Z94.4 Zustand nach Lebertransplantation
- T86.- Versagen und Abstoßung von transplantierten Organen und Geweben

Kritik der Operationalisierung:

Die Kombination mit Ciclosporin (L04AD01) und Corticosteroiden (H02AB-) wurde nicht gewürdigt, weil es aus Effizienzgründen nicht möglich war, Verknüpfungen mit anderen ATC-Kodes in den SQL-Abfragen berücksichtigen, ohne das Prinzip der Standardabfrage in Frage zu stellen. Dies ist für die Fragestellungen nicht bedeutsam. Das wäre aber möglich und wäre nur von Interesse, wenn man die Daten zu Qualitätssicherungszwecken nutzen wollte. Die Operationalisierung wurde als sehr gut bewertet. Die Berücksichtigung von T86.- in der Abfrage als einzige Rechtfertigung der Behandlung mit Mycophenolat wäre allerdings möglicherweise nicht wirklich konform mit der Formulierung des Anwendungsgebietes, falls diese wortgetreu restriktiv zu interpretieren wäre.

3.5.14.2. Ergebnisse:

3.5.14.2.1 Übersicht: Verordnungen nach Altersgruppen

Mit MMF wurden n=42.521 (OLU + ILU) bzw. n=38.646 (OLU + IOLU) Patienten behandelt (Tab. 3.5.14.2.1.1). Bei 99,89% der Patienten standen der Auswertung ambulant und ggf. anläßlich eines stationären Aufenthaltes im Beobachtungszeitraum kodierte Diagnosen, bei dem Rest ausschließlich anläßlich eines stationären Aufenthaltes kodierte Diagnosen zur Verfügung. Patienten mit IOLU machten also etwa 66% der OLU-Patienten aus, weshalb auf gesonderte Sichtung der Diagnosen in der IOLU-Gruppe verzichtet wird. In erster Betrachtung gemäß Operationalisierung betrug ILU 73%, OLU 27% bzw. IOLU 20%. Die Altersverteilung der Gruppen unterschied sich nicht bedeutsam (Tab. 3.5.14.2.1.2, Abb. 3.5.14.2.2.1).

Tabelle 3.5.14.2.1.1: Verordnung von MMF im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU)

	CNT_D_PSID **_IOLU**	CNT_D_PSID **_ILU**	CNT_D_PSID **_OLU**	Anteil IOLU an OLU	Anteil ambulant
	7679	30967	11554	66,46%	

total	38646		42521		
total	19,9%	72,8%	27,2%		
ambulant	8987	29349	13126	68,47%	
	38336		42475		
	23,4%	69,1%	30,9%		99,89%

Tabelle 3.5.14.2.1.2: Verordnung von MMF im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	CNT_D_PSID **_IOLU**	CNT_D_PSID **_ILU**	CNT_D_PSID **_OLU**
< 1	30	30	30
1 < 14	251	670	345
14 < 18	219	361	305
18 < 30	841	1887	1229
30 < 40	852	2847	1244
40 < 50	1368	6575	2130
50 < 60	1494	8061	2214
60 < 70	1295	7128	1982
70 < 80	1040	3291	1604
80 < 90	300	141	473
90 < 100	30	30	30
>= 100			
subtotal min	7662	30963	11528
subtotal max	7720	31021	11586
total min	38625		42491
total max	38741		42607
total min	19,8%	72,9%	27,1%
total max	19,9%	72,8%	27,2%

3.5.14.2.2 Übersicht: Verordnungen nach Geschlecht und Altersgruppen

Bei einem Anteil von etwa 45% Frauen („1“) lag die Quote des OLU bei Männern („2“) bei etwa 19% und bei Frauen bei etwa 38% (Tab. 3.5.14.2.2.1).

Tabelle 3.5.14.2.2.1: Verordnung von MMF im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht (1=w, 2=m) (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	SEX	CNT_D_PSID_**IOLU**	CNT_D_PSID_**ILU**	CNT_D_PSID_**OLU**	SEX	CNT_D_PSID_**IOLU**	CNT_D_PSID_**ILU**	CNT_D_PSID_**OLU**
< 1	1		30		2	30	30	30
1 < 14	1	129	290	170	2	122	380	175
14 < 18	1	128	149	175	2	91	212	130
18 < 30	1	560	757	832	2	281	1130	397
30 < 40	1	615	1120	885	2	237	1727	359
40 < 50	1	900	2629	1417	2	468	3946	713

50 < 60	1	898	3065	1353	2	596	4996	861
60 < 70	1	690	2527	1095	2	605	4601	887
70 < 80	1	607	1171	934	2	433	2120	670
80 < 90	1	191	59	304	2	109	82	169
90 < 100	1	30	30	30	2	30	30	30
>= 100	1				2	0	0	0
subtotal min		4719	11769	7166		2944	19196	4363
subtotal max		4748	11827	7195		3002	19254	4421
total min		16488		18935		22140		23559
total max		16575		19022		22256		23675
total min		28,6%	62,2%	37,8%		13,3%	81,5%	18,5%
total max		28,6%	62,2%	37,8%		13,5%	81,3%	18,7%
total min								42494
total max								42697
total min				44,6%				55,4%
total max				44,6%				55,4%

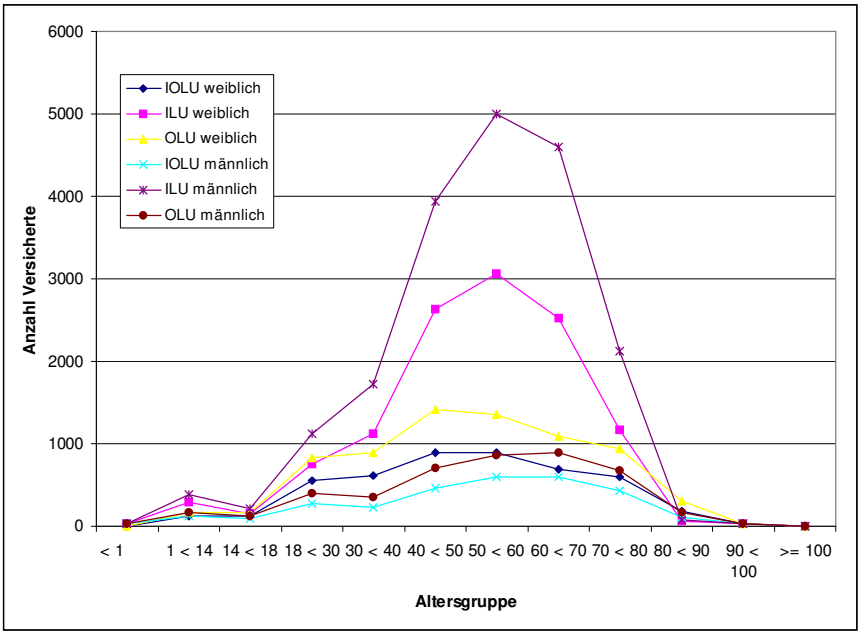


Abbildung 3.5.14.2.2.1: Verordnung von MMF im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht

3.5.14.2.3 Analyse der Diagnosen in der In-Label-Gruppe

In der ILU-Gruppe fanden sich 57.576 Nennungen von Kodes gemäß Operationalisierung (Tab. 3.5.14.2.3.1).

Tabelle 3.5.14.2.3.1: Verordnung von Mycophenolat im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU): Versicherte mit Nennung der Indikationen (max/min gemäß Datenschutzregelung)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	CNT_DISTINCT_PSID	% total min
T860	Versagen eines Transplantates hämatopoetischer Stammzellen und Graft-versus-host-Krankheit	39	0,13%
T8600	Versagen eines Transplantates hämatopoetischer Stammzellen	84	0,27%
T8601	Akute Graft-versus-host-Krankheit, Grad I und II	815	2,63%
T8602	Akute Graft-versus-host-Krankheit, Grad III und IV	299	0,97%
T8603	Chronische Graft-versus-host-Krankheit, begrenzte Form	406	1,31%
T8604	Chronische Graft-versus-host-Krankheit, ausgeprägte Form	557	1,80%
T8609	Graft-versus-host-Krankheit, nicht näher bezeichnet	414	1,34%
T861	Funktionsstörung, Versagen und Abstoßung eines Nierentransplantates	571	1,84%
T8610	Akute Funktionsverschlechterung eines Nierentransplantates	5440	17,57%
T8611	Chronische Funktionsverschlechterung eines Nierentransplantates	3045	9,83%
T8612	Verzögerte Aufnahme der Transplantatfunktion	1188	3,84%
T8619	Sonstige und nicht näher bezeichnete Funktionsstörung, Versagen und Abstoßung eines Nierentransplantates	3819	12,33%
T862	Versagen und Abstoßung eines Herztransplantates	661	2,13%
T863	Versagen und Abstoßung eines Herz-Lungen-Transplantates	133	0,43%
T864	Funktionsstörung, Versagen und Abstoßung eines Lebertransplantates	167	0,54%
T8640	Akute Funktionsverschlechterung eines Lebertransplantates	524	1,69%
T8641	Chronische Funktionsverschlechterung eines Lebertransplantates	606	1,96%
T8649	Sonstige und nicht näher bezeichnete Funktionsstörung, Versagen und Abstoßung eines Lebertransplantates	958	3,09%
T865	Versagen und Abstoßung eines Hauttransplantates	30	0,10%
T8650	Durchblutungsstörung eines Hauttransplantates	30	0,10%
T8651	Nekrose eines Hauttransplantates	30	0,10%
T8652	Verlust eines Hauttransplantates	30	0,10%
T8659	Sonstiges und nicht näher bezeichnetes Versagen und Abstoßung eines Hauttransplantates	30	0,10%
T868	Versagen und Abstoßung sonstiger transplantierter Organe und Gewebe	53	0,17%
T8681	Versagen und Abstoßung: Lungentransplantat	481	1,55%
T8682	Versagen und Abstoßung: Pankreastransplantat	260	0,84%
T8683	Versagen und Abstoßung: Hornhauttransplantat des Auges	397	1,28%
T8688	Versagen und Abstoßung: Sonstige transplantierte Organe und Gewebe	104	0,34%
T869	Versagen und Abstoßung eines nicht näher bezeichneten transplantierten Organes und Gewebes	1338	4,32%
Z0980	Nachuntersuchung nach Organtransplantation	5908	19,08%
Z940	Zustand nach Nierentransplantation	21667	69,98%
Z941	Zustand nach Herztransplantation	2863	9,25%

Z944	Zustand nach Lebertransplantation	4629	14,95%
		57576	30963

Damit hatten fast doppelt so viele Versicherte (1,9fach) der ILU-Gruppe einen Kode gemäß Operationalisierung als der Gruppengröße (30.963 bis 31.021) entsprach. Ursachen können nur Mehrfachkodierungen sein, also Komorbiditäten und oder infolge zwischen Ärzten und über die Quartale variierender Kodiergewohnheiten wechselnde Kodes, auch unterschiedliche Kodes zum selben Sachverhalt. Daraus kann nicht geschlossen werden, jedem Versicherten der ILU-Gruppe wäre mindestens einmal (in-label-use) einer dieser In-Label-Kodes zugeordnet worden; dies kann aber auch nicht ausgeschlossen werden.

Das zugelassene Anwendungsgebiet hebt eindeutig auf Nieren-, Herz- oder Lebertransplantation ab. Damit sind 29.159 Versicherte der ILU-Gruppe erfasst (Tab. 3.5.14.2.3.2). Damit dürfen 94% der ILU-Gruppe als echter in-label-use interpretiert werden. Die Kodes aus dem Kode-Bereich T86.- offenbaren den Einsatz von MMF bei anderen Transplantationen, also Off-Label-Use.

Tabelle 3.5.14.2.3.2: Verordnung von MMF im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU): Versicherte mit Nennung der Indikationen – semiquantitative Synopse mit Anteilen an allen Nennungen und an der ILU-Gruppengröße (max/min gemäß Datenschutzregelung)

Diagnosegruppen	CNT_DISTINCT_PSID	% Nennungen	% total min
Zustand nach Nieren-, Herz- oder Lebertransplantation	29159	50,64%	94,17%
Transplantation hämatopoetischer Stammzellen	2614	4,54%	8,44%
Hauttransplantat	150	0,26%	0,48%
Lungentransplantat	481	0,84%	1,55%
Pankreastransplantat	260	0,45%	0,84%
Hornhauttransplantat des Auges	397	0,69%	1,28%
	33061	57,42%	106,78%

3.5.14.2.4 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen

Das Mindestalter gemäß zugelassenen Anwendungsgebieten liegt implizit bei 2 Jahren. Indem die Standardabfrage aus Effizienzgründen keine Grenze von 2 Jahren enthält, lässt sich das Ausmaß des Einsatzes von MMF unterhalb eines Alters von 2 Jahren nicht ermitteln. Gemäß Tabelle 3.5.14.2.1.1 wurden aber n=3 bis maximal n=90 Neugeborene (< 1 Jahr) mit MMF behandelt, also 0,07%o bis 2,11%o des Gesamtkollektivs (ILU + OLU). Den diesem Off-Label-Use zugrunde liegenden Diagnosen wird in Kapitel 3.5.14.2.5 nachgegangen.

3.5.14.2.5 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen nach Geschlecht

In der OLU-Gruppe im Alter von <1 Jahr waren 74 Diagnosen zu sichten.

Tabelle 3.5.14.2.5.1: Verordnung von MMF im Alter von <1 Jahr (max/min gemäß Datenschutzregelung, OLU-Gruppe kursiv)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	CNT_DISTINCT_PSID max	CNT_DISTINCT_PSID min	SEX
T8640	Akute Funktionsverschlechterung eines Lebertransplantates	30	1	2
T8641	Chronische Funktionsverschlechterung eines Lebertransplantates	30	1	2
T8649	Sonstige und nicht näher bezeichnete Funktionsstörung, Versagen und Abstoßung eines Lebertransplantates	30	1	2
Z0980	Nachuntersuchung nach Organtransplantation	30	1	2
Z944	Zustand nach Lebertransplantation	30	1	2
Z941	Zustand nach Herztransplantation	30	1	1
D761	*Hämophagozytäre Lymphohistiozytose*	*30*	*1*	*2*
D820	*Wiskott-Aldrich-Syndrom*	*30*	*1*	*2*
L120	*Bullöses Pemphigoid*	*30*	*1*	*2*
Q819	*Epidermolysis bullosa, nicht näher bezeichnet*	*30*	*1*	*2*
Z9481	*Zustand nach hämatopoetischer Stammzelltransplantation mit gegenwärtiger Immunsuppression*	*30*	*1*	*2*
		330	11	

In der ILU-Gruppe stand der Off-Label-Use bezüglich der Altersgrenze mit Leber- und Herztransplantationen in Zusammenhang. In der OLU-Gruppe handelte es sich wahrscheinlich um hämatopoetische Stammzelltransplantationen bei Wiskott-Aldrich-Syndrom (ORPHA906) bzw. hämophagozytärer Lymphohistiozytose (ORPHA540) bzw. um immunsuppressive Therapie bei dystropher Epidermolysis bullosa (ORPHA303) bzw. bei bullösem Pemphigoid (ORPHA703).

3.5.14.2.6 Analyse der Diagnosen in der Off-Label-Gruppe

In der OLU-Gruppe waren 8.390 Diagnosen zu sichten; auf eine Auswertung der IOLU-Gruppe wurde verzichtet, obwohl sie nur 67% der OLU-Gruppe ausmachte und folglich eine relevante Anreicherung und damit Erleichterung bei der Sichtung darstellen konnte.

An Rang 5 fand sich L930 Diskoider Lupus erythematodes, an Rang 7 M321 Systemischer Lupus erythematodes mit Beteiligung von Organen oder Organsystemen, an Rang 8 M329 Systemischer Lupus erythematodes, nicht näher bezeichnet, an Rang 20 N085 Glomeruläre Krankheiten bei Systemkrankheiten des Bindegewebes, an Rang 42 N059 Nicht näher bezeichnetes nephritisches Syndrom: Art der morphologischen Veränderung nicht näher bezeichnet, an Rang 50 M359 Krankheit mit Systembeteiligung des Bindegewebes, nicht näher bezeichnet, an Rang 61 M328 Sonstige Formen des systemischen Lupus erythematodes, an Rang 64 M313 Wegener-Granulomatose, an Rang 626 M340 Progressive systemische Sklerose, an Rang 653 M300 Panarteriitis nodosa. Deshalb wurden die Autoimmunerkrankungen mit Affektion des Bindegewebes insgesamt gezielt gesichtet.

An Rang 117 fand sich E063 Autoimmunthyreoiditis, an Rang 191 K754 Autoimmune Hepatitis, an Rang 217 L120 Bullöses Pemphigoid, an Rang 232 D690 Purpura anaphylactoides (Purpura Schönlein-Henoch), an Rang 235 G700 Myasthenia gravis, an Rang 297 D591 Sonstige

autoimmunhämolytische Anämien, an Rang 298 D693 Idiopathische thrombozytopenische Purpura (Morbus Werlhof), an Rang 469 L100 Pemphigus vulgaris.

An den Rängen 181 ff fanden sich Z9481 Zustand nach hämatopoetischer Stammzelltransplantation mit gegenwärtiger Immunsuppression und Z942 Zustand nach Lungentransplantation, an Rang 230 Z947 Zustand nach Keratoplastik, weshalb auch dieser Kode-Bereich gezielt gesichtet wurde.

An Rang 575 ff fanden sich nephritische Syndrome, weshalb auch dieser Kode-Bereich gezielt gesichtet wurde.

Im ICD-Kode-Bereich Z942 ff Zustand nach Transplantationen fanden sich 1.149 bis 4.426 Nennungen (max/min gemäß Datenschutzregelung) zu Lungen-, Herz-Lungen-, Knochen-, Stammzell-, Haut-, Hornhaut- (Keratoplastik) und sonstigen Transplantationen (Tab. 3.5.14.2.6.1). Dieser Off-Label-Use kann 10% bis 38% des Off-Label-Use in der OLU-Gruppe erklären.

Tabelle 3.5.14.2.6.1: Verordnung von MMF außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Kode-Bereich Zustand nach Transplantationen (max/min gemäß Datenschutzregelung)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	CNT_DISTINCT_PSID max	CNT_DISTINCT_PSID min
Z942	Zustand nach Lungentransplantation	653	392
Z943	Zustand nach Herz-Lungen-Transplantation	270	9
Z945	Zustand nach Hauttransplantation	330	11
Z946	Zustand nach Knochentransplantation	210	7
Z947	Zustand nach Keratoplastik	605	199
Z948	Zustand nach sonstiger Organ- oder Gewebetransplantation	270	9
Z9480	Zustand nach hämatopoetischer Stammzelltransplantation ohne gegenwärtige Immunsuppression	502	154
Z9481	Zustand nach hämatopoetischer Stammzelltransplantation mit gegenwärtiger Immunsuppression	656	337
Z9488	Zustand nach sonstiger Organ- oder Gewebetransplantation	450	15
Z949	Zustand nach Organ- oder Gewebetransplantation, nicht näher bezeichnet	480	16
		4426	1149

In der OLU-Gruppe fanden sich 67 Autoimmunkrankheiten, von denen zahlreiche den seltenen Erkrankungen (mit Orpha-Kode) zugeordnet sind (Tab. 3.5.14.2.6.2). Da diese Klassen im wesentlichen als disjunkt anzusehen waren, erschien es zulässig, auch hier den Anteil des dadurch erklärten Off-Label-Use in der OLU-Gruppe zu schätzen (wobei die Unschärfen infolge der Datenschutzregelung in Kauf genommen wurden). In quantitativer Hinsicht ragten davon heraus L930 Diskoider Lupus erythematodes, M329 Systemischer Lupus erythematodes, nicht näher bezeichnet, M321 Systemischer Lupus erythematodes mit Beteiligung von Organen oder Organsystemen, M359 Krankheit mit Systembeteiligung des Bindegewebes, nicht näher bezeichnet, M313 Wegener-Granulomatose, M350 Sicca-Syndrom [Sjögren-Syndrom], M328 Sonstige Formen des systemischen Lupus erythematodes, L932 Sonstiger lokalisierter Lupus erythematodes, E063 Autoimmunthyreoiditis und G700 Myasthenia gravis (Tab. 3.5.14.2.6.2).

Tabelle 3.5.14.2.6.2: Nennungen von Autoimmunkrankheiten in der OLU-Gruppe (min/max gemäß Datenschutzregelung) mit erklärbarem Anteil an der OLU-Gruppe unter Berücksichtigung nur der Minima

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	CNT_DISTINCT_PSID max	CNT_DISTINCT_PSID min	% Nennungen min	% total min
D690	Purpura anaphylactoides	604	198	1,40%	1,79%
D693	Idiopathische thrombozytopenische Purpura	570	19	0,13%	0,17%
D761	Hämophagozytäre Lymphohistiozytose	120	4	0,03%	0,04%
D763	Sonstige Histiozytose-Syndrome	240	8	0,06%	0,07%
D820	Wiskott-Aldrich-Syndrom	90	3	0,02%	0,03%
D821	Di-George-Syndrom	120	4	0,03%	0,04%
E063	Autoimmunthyreoiditis	801	453	3,21%	4,09%
G610	Guillain-Barré-Syndrom	300	10	0,07%	0,09%
G700	Myasthenia gravis	604	401	2,84%	3,62%
K754	Autoimmune Hepatitis	639	262	1,86%	2,36%
L100	Pemphigus vulgaris	535	216	1,53%	1,95%
L101	Pemphigus vegetans	210	7	0,05%	0,06%
L102	Pemphigus foliaceus	420	14	0,10%	0,13%
L104	Pemphigus erythematosus	330	11	0,08%	0,10%
L108	Sonstige Pemphiguskrankheiten	300	10	0,07%	0,09%
L109	Pemphiguskrankheit, nicht näher bezeichnet	493	87	0,62%	0,78%
L120	Bullöses Pemphigoid	612	177	1,25%	1,60%
L123	Erworbene Epidermolysis bullosa	210	7	0,05%	0,06%
L128	Sonstige Pemphigoidkrankheiten	300	10	0,07%	0,09%
L200	Prurigo Besnier	390	13	0,09%	0,12%
L208	Sonstiges atopisches [endogenes] Ekzem	639	204	1,44%	1,84%
L400	Psoriasis vulgaris	512	48	0,34%	0,43%
L401	Generalisierte Psoriasis pustulosa	210	7	0,05%	0,06%
L402	Akrodermatitis continua suppurativa [Hallopeau]	60	2	0,01%	0,02%
L403	Psoriasis pustulosa palmoplantaris	180	6	0,04%	0,05%
L404	Psoriasis guttata	60	2	0,01%	0,02%
L405	Psoriasis-Arthropathie	480	16	0,11%	0,14%
L408	Sonstige Psoriasis	450	15	0,11%	0,14%
L409	Psoriasis, nicht näher bezeichnet	481	46	0,33%	0,42%
L930	Diskoider Lupus erythematodes	2674	2500	17,71%	22,56%
L931	Subakuter Lupus erythematodes cutaneus	457	51	0,36%	0,46%
L932	Sonstiger lokalisierter Lupus erythematodes	890	484	3,43%	4,37%
L940	Sclerodermia circumscripta [Morphaea]	480	16	0,11%	0,14%
L941	Lineare oder bandförmige Sklerodermie	390	13	0,09%	0,12%
M300	Panarteriitis nodosa	488	53	0,38%	0,48%
M301	Panarteriitis mit Lungenbeteiligung	450	15	0,11%	0,14%
M302	Juvenile Panarteriitis	30	1	0,01%	0,01%
M313	Wegener-Granulomatose	1039	778	5,51%	7,02%
M314	Aortenbogen-Syndrom [Takayasu-Syndrom]	240	8	0,06%	0,07%

M315	Riesenzellarteriitis bei Polymyalgia rheumatica	240	8	0,06%	0,07%
M316	Sonstige Riesenzellarteriitis	390	13	0,09%	0,12%
M317	Mikroskopische Polyangiitis	493	203	1,44%	1,83%
M318	Sonstige näher bezeichnete nekrotisierende Vaskulopathien	480	16	0,11%	0,14%
M319	Nekrotisierende Vaskulopathie, nicht näher bezeichnet	390	13	0,09%	0,12%
M321	Systemischer Lupus erythematodes mit Beteiligung von Organen oder Organsystemen	2335	2132	15,10%	19,24%
M328	Sonstige Formen des systemischen Lupus erythematodes	1049	701	4,96%	6,33%
M329	Systemischer Lupus erythematodes, nicht näher bezeichnet	2316	2142	15,17%	19,33%
M330	Juvenile Dermatomyositis	270	9	0,06%	0,08%
M331	Sonstige Dermatomyositis	480	16	0,11%	0,14%
M332	Polymyositis	397	107	0,76%	0,97%
M339	Dermatomyositis-Polymyositis, nicht näher bezeichnet	420	14	0,10%	0,13%
M340	Progressive systemische Sklerose	502	183	1,30%	1,65%
M341	CR(E)ST-Syndrom	360	12	0,08%	0,11%
M348	Sonstige Formen der systemischen Sklerose	420	14	0,10%	0,13%
M349	Systemische Sklerose, nicht näher bezeichnet	689	283	2,00%	2,55%
M350	Sicca-Syndrom [Sjögren-Syndrom]	1012	751	5,32%	6,78%
M351	Sonstige Overlap-Syndrome	761	413	2,92%	3,73%
M352	Behçet-Krankheit	360	12	0,08%	0,11%
M353	Polymyalgia rheumatica	401	53	0,38%	0,48%
M354	Eosinophile Fasziitis	270	9	0,06%	0,08%
M355	Multifokale Fibrosklerose	120	4	0,03%	0,04%
M356	Rezidivierende Pannikulitis [Pfeifer-Weber-Christian-Krankheit]	120	4	0,03%	0,04%
M359	Krankheit mit Systembeteiligung des Bindegewebes, nicht näher bezeichnet	1101	811	5,74%	7,32%
Q810	Epidermolysis bullosa simplex	30	1	0,01%	0,01%
Q812	Epidermolysis bullosa dystrophica	60	2	0,01%	0,02%
Q818	Sonstige Epidermolysis bullosa	150	5	0,04%	0,05%
Q819	Epidermolysis bullosa, nicht näher bezeichnet	300	10	0,07%	0,09%
		34014	14120		127,40%
				OLU total min	11083

95 bis 2850 Nennungen (min/max gemäß Datenschutzregelung) galten der Multiplen Sklerose (Enzephalomyelitis disseminata) und verwandten Krankheiten mit mutmaßlich autoimmunologischem Hintergrund (Tab. 3.5.14.2.6.3). 4378 bis 22909 Nennungen galten verschiedenen Formen der Nephritiden (Kodes N000 ff); diese dürfen untereinander und gegenüber den Autoimmunkrankheiten gemäß Tabelle 3.5.14.2.6.2 nicht durchgehend disjunkt sein. Entsprechendes dürfte für die Polyarthritis (Kodes M0510 ff) gelten (1278 bis 9833

Nennungen). Dennoch erschien es – da es sich ohnehin wegen der Datenschutzregelung nur um Schätzungen handeln kann – grundsätzlich vertretbar, auch diese Krankheitsgruppen bei der Abschätzung der Aufklärungsrate des Off-Label-Use in der OLU-Gruppe zu berücksichtigen.

Tabelle 3.5.14.2.6.3: Nennungen von Multipler Sklerose und verwandten Krankheiten in der OLU-Gruppe (min/max gemäß Datenschutzregelung)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	CNT_DISTINCT_PSID max	CNT_DISTINCT_PSID min
G351	Multiple Sklerose mit vorherrschend schubförmigem Verlauf	180	6
G3510	Multiple Sklerose mit vorherrschend schubförmigem Verlauf: Ohne Angabe einer akuten Exazerbation oder Progression	240	8
G3511	Multiple Sklerose mit vorherrschend schubförmigem Verlauf: Mit Angabe einer akuten Exazerbation oder Progression	210	7
G352	Multiple Sklerose mit primär-chronischem Verlauf	90	3
G3520	Multiple Sklerose mit primär-chronischem Verlauf: Ohne Angabe einer akuten Exazerbation oder Progression	240	8
G3521	Multiple Sklerose mit primär-chronischem Verlauf: Mit Angabe einer akuten Exazerbation oder Progression	60	2
G353	Multiple Sklerose mit sekundär-chronischem Verlauf	30	1
G3530	Multiple Sklerose mit sekundär-chronischem Verlauf: Ohne Angabe einer akuten Exazerbation oder Progression	180	6
G3531	Multiple Sklerose mit sekundär-chronischem Verlauf: Mit Angabe einer akuten Exazerbation oder Progression	120	4
G359	Multiple Sklerose, nicht näher bezeichnet	450	15
G360	Neuromyelitis optica [Devic-Krankheit]	210	7
G369	Akute disseminierte Demyelinisation, nicht näher bezeichnet	150	5
G373	Myelitis transversa acuta bei demyelinisierender Krankheit des Zentralnervensystems	120	4
G378	Sonstige näher bezeichnete demyelinisierende Krankheiten des Zentralnervensystems	210	7
G379	Demyelinisierende Krankheit des Zentralnervensystems, nicht näher bezeichnet	360	12
		2850	95

Mit Einbezug (jeweils der Minima) der Kodes zu Zuständen nach Transplantationen gemäß Tabelle 3.5.14.2.6.1 und der Autoimmunkrankheiten gemäß Tabelle 3.5.14.2.6.2 waren bereits mehr als „110%“ der OLU-Gruppe erklärt (Tab. 3.5.14.2.6.4).

Tabelle 3.5.14.2.6.4: Verordnung von MMF – Abschätzung der Anteile verschiedener Autoimmunkrankheiten etc an der OLU-Gruppe und am Gesamtkollektiv (max/min gemäß Datenschutzregelung)

	IOLU	**ILU**	**OLU**	
subtotal min	7662	30963	11528	
subtotal max	7720	31021	11586	
total min	38625		42491	
total max	38741		42607	
total min	19,8%	72,9%	27,1%	
total max	19,9%	72,8%	27,2%	**min**
Zustand nach Transplantation max/min			4426	1149
Autoimmunkrankheiten max/min			34014	14120
Nephritiden max/min			22909	4378
Polyarthritiden max/min			9833	1278
Multiple Sklerose max/min			2850	95
	IOLU	**ILU**	**OLU**	
subtotal min	7662	30963	-9492	
subtotal max	7720	31021	-62446	
total min	38625		21471	
total max	38741		-31425	
total min	19,8%	144,2%	-44,2%	
total max	19,9%	-98,7%	198,7%	

Folglich erübrigte sich eine weitere Sichtung eigenständig medizinisch plausibler Indikationen als Kandidaten für einen beabsichtigten Off-Label-Use, d.h. die zahlreichen weiteren Diagnosen waren am ehesten als Komorbiditäten zu deuten.

Beim Vergleich der Häufigkeiten (Anteil an der Gruppe) der Nennungen der ICD-Kodes aus allen ICD-Kapiteln der OLU-Gruppe mit den Häufigkeiten derselben Kodes der ILU-Gruppe wurden fast alle (bis auf 80) Kodes der OLU-Gruppe auch in der ILU-Gruppe angetroffen. Das bedeutet, daß in der ILU-Gruppe alle Diagnosen als Komorbiditäten oder Diagnosewechsel im Beobachtungszeitraum vertreten waren, die in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use hätten motiviert haben können, sofern es sich nicht um scheinbaren Off-Label-Use infolge unvollständiger Kodierung handelte. 730 Kodes waren in der OLU-Gruppe häufiger als in der ILU-Gruppe, 831 Kodes in der ILU-Gruppe, 15 in beiden Gruppen gleich häufig (Abb. 3.5.14.2.6.1). Formallogisch kann nicht davon ausgegangen werden, nur die in der OLU-Gruppe häufigeren Diagnosen kämen als Motiv für einen Off-Label-Use in Frage, denn z.B. eine Komorbidität in der ILU-Gruppe kann sehr wohl in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use initiiert haben. Zu den – nicht zwangsläufig disjunkten - Diagnosen mit den größten Unterschieden der Häufigkeiten gehörten zahlreiche bereits oben beschriebene mögliche Indikationen für einen Off-Label-Use einschließlich seltener Krankheiten (Tab. 3.5.14.2.6.5). Jedoch erwies sich diese Strategie der Analyse – wie schon aus theoretischen Gründen zu erwarten - nicht als abschließend aussagefähig, denn auch andere Diagnosen fanden sich.Immerhin lieferte dieser Ansatz eine mittelbare Bestätigung für die „händisch“ identifizierten zahlreichen off-label-Indikationen.

Warum in der ILU-Gruppe Indikationen häufiger als Komorbiditäten – insbesondere Nierenkrankheiten - vertreten sind als sie in der OLU-Gruppe als putative off-label-Indikationen auftreten (Tab. 3.5.14.2.6.6), könnte damit zusammenhängen, daß der Zustand nach Nierentransplantation zu den in-label-Indikationen gehört. Dieser Frage wurde nicht weiter nachgegangen, da keine weiteren Aufschlüsse zu den Fragestellungen zu erwarten waren.

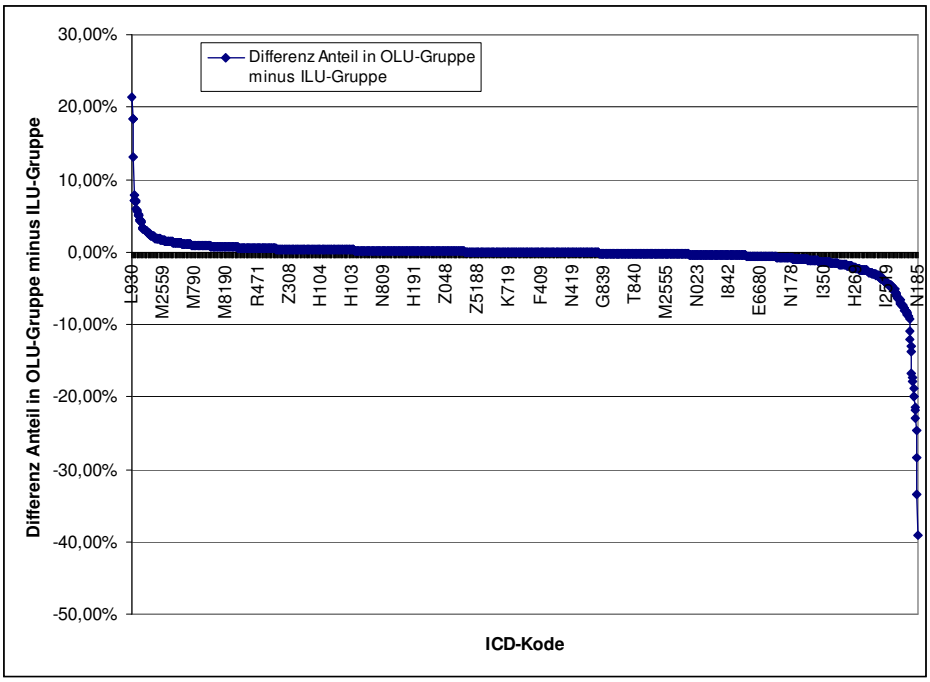


Abbildung 3.5.14.2.6.1: Verordnung von MMF außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) der Diagnosen aus den ICD-Kapitel F und G

Tabelle 3.5.14.2.6.5: Verordnung von MMF außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Die 50 Diagnosen mit den größten Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) der Diagnosen (3,54-Faches der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	Differenz Anteil in OLU-Gruppe minus ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an OLU-Gruppe	ErsterWert von ICD_TITEL_2010/2011
L930	21,27%	0,91%	22,18%	Diskoider Lupus erythematodes
M329	18,42%	0,68%	19,10%	Systemischer Lupus erythematodes, nicht näher bezeichnet
M321	18,29%	0,82%	19,11%	Systemischer Lupus erythematodes mit Beteiligung von Organen oder Organsystemen
N085	13,02%	0,93%	13,95%	Glomeruläre Krankheiten bei Systemkrankheiten des Bindegewebes
M359	7,79%	0,53%	8,32%	Krankheit mit Systembeteiligung des Bindegewebes, nicht näher bezeichnet

M7909	7,14%	0,79%	7,94%	Rheumatismus, nicht näher bezeichnet: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen
I776	7,10%	0,58%	7,68%	Arteriitis, nicht näher bezeichnet
M328	7,04%	0,14%	7,18%	Sonstige Formen des systemischen Lupus erythematodes
M313	6,90%	0,93%	7,83%	Wegener-Granulomatose
N049	5,89%	3,06%	8,96%	Nephrotisches Syndrom: Art der morphologischen Veränderung nicht näher bezeichnet
J991	5,82%	0,11%	5,94%	Krankheiten der Atemwege bei sonstigen diffusen Bindegewebskrankheiten
M0699	5,60%	1,02%	6,62%	Chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen
Z309	5,14%	5,47%	10,61%	Kontrazeptive Ma□nahme, nicht näher bezeichnet
I730	5,11%	0,59%	5,70%	Raynaud-Syndrom
L932	5,04%	0,18%	5,22%	Sonstiger lokalisierter Lupus erythematodes
M350	4,50%	2,80%	7,30%	Sicca-Syndrom [Sjögren-Syndrom]
G700	4,44%		4,44%	Myasthenia gravis
J841	4,24%	1,59%	5,83%	Sonstige interstitielle Lungenkrankheiten mit Fibrose
F329	4,19%	11,16%	15,35%	Depressive Episode, nicht näher bezeichnet
M351	4,12%	0,12%	4,24%	Sonstige Overlap-Syndrome
M349	3,35%	0,27%	3,62%	Systemische Sklerose, nicht näher bezeichnet
H209	3,34%	0,39%	3,73%	Iridozyklitis, nicht näher bezeichnet
E063	3,23%	1,30%	4,54%	Autoimmunthyreoiditis
M8199	3,20%	12,85%	16,05%	Osteoporose, nicht näher bezeichnet: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen
J459	3,13%	4,48%	7,62%	Asthma bronchiale, nicht näher bezeichnet
N059	3,06%	6,83%	9,89%	Nicht näher bezeichnetes nephritisches Syndrom: Art der morphologischen Veränderung nicht näher bezeichnet
L100	3,01%		3,01%	Pemphigus vulgaris
Z512	3,01%	1,62%	4,63%	Andere Chemotherapie
N898	3,00%	8,89%	11,89%	Sonstige näher bezeichnete nichtentz□ndliche Krankheiten der Vagina
M0690	2,93%	0,53%	3,46%	Chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Mehrere Lokalisationen
R80	2,86%	4,59%	7,44%	Isolierte Proteinurie
D686	2,68%	0,45%	3,12%	Sonstige Thrombophilien
I839	2,67%	6,60%	9,27%	Varizen der unteren Extremitäten ohne Ulzeration oder Entz□ndung
K754	2,66%	0,63%	3,29%	Autoimmune Hepatitis
D690	2,53%	0,52%	3,05%	Purpura anaphylactoides
L120	2,48%		2,48%	Bullöses Pemphigoid

M317	2,42%	0,11%	2,53%	Mikroskopische Polyangiitis
M340	2,38%		2,38%	Progressive systemische Sklerose
D688	2,28%	1,71%	3,99%	Sonstige näher bezeichnete Koagulopathien
R522	2,24%	4,56%	6,79%	Sonstiger chronischer Schmerz
N040	2,20%	0,31%	2,51%	Nephrotisches Syndrom: Minimale glomeruläre Läsion
F459	2,15%	4,67%	6,82%	Somatoforme Störung, nicht näher bezeichnet
E049	2,13%	6,27%	8,40%	Nichttoxische Struma, nicht näher bezeichnet
L109	2,12%		2,12%	Pemphiguskrankheit, nicht näher bezeichnet
M7970	2,07%	0,19%	2,27%	Fibromyalgie: Mehrere Lokalisationen
D6110	2,01%	2,53%	4,54%	Aplastische Anämie infolge zytostatischer Therapie
H302	1,95%		1,95%	Cyclitis posterior
G439	1,87%	2,51%	4,38%	Migräne, nicht näher bezeichnet
M300	1,86%		1,86%	Panarteriitis nodosa
Z000	1,86%	11,11%	12,97%	ärztliche Allgemeinuntersuchung

Tabelle 3.5.14.2.6.6: Verordnung von MMF außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Die 10 Diagnosen mit den größten negativen (also in der ILU-Gruppe häufiger) Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) der Diagnosen (44% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	Differenz Anteil in OLU-Gruppe minus ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an OLU-Gruppe	ErsterWert von ICD_TITEL_2010/2011
I1510	-17,82%	22,21%	4,39%	Hypertonie als Folge von sonstigen Nierenkrankheiten: Ohne Angabe einer hypertensiven Krise
D90	-18,81%	32,40%	13,60%	Immunkompromittierung nach Bestrahlung, Chemotherapie und sonstigen immunsuppressiven Ma□nahmen
E211	-19,95%	23,37%	3,42%	Sekundärer Hyperparathyreoidismus, anderenorts nicht klassifiziert
N183	-20,05%	35,44%	15,40%	Chronische Nierenkrankheit, Stadium 3
Z992	-21,41%	24,65%	3,25%	Langzeitige Abhängigkeit von Dialyse bei Niereninsuffizienz
I1090	-21,82%	70,88%	49,06%	Essentielle Hypertonie, nicht näher bezeichnet: Ohne Angabe einer hypertensiven Krise
D638	-22,94%	31,31%	8,37%	Anämie bei sonstigen chronischen, anderenorts klassifizierten Krankheiten
N189	-24,60%	36,80%	12,20%	Chronische Nierenkrankheit, nicht näher bezeichnet

N258	-28,45%	32,93%	4,48%	Sonstige Krankheiten infolge Schädigung der tubulären Nierenfunktion
N19	-33,47%	49,41%	15,94%	Nicht näher bezeichnete Niereninsuffizienz
N185	-39,10%	44,15%	5,05%	Chronische Nierenkrankheit, Stadium 5

3.5.14.3 Bewertung:

Mycophenolat wurde wahrscheinlich mit knapp 40% (inklusive post hoc identifizierten Off-Label-Use in der ILU-Gruppe) off-label verordnet. Die Operationalisierung des zugelassenen Anwendungsgebietes konnte als (fast) sehr gut bestätigt werden, was angesichts des stringent und abschließend formulierten Anwendungsgebietes nicht verwunderlich war. Wahrscheinlich 100% des Off-Label-Use konnten trotz der datenschutzrechtlichen Restriktionen mit medizinisch plausiblen (das bedeutet nicht zwangsläufig wissenschaftlich abgesicherten) Indikationen erklärt werden.

Bei der Verordnung unterhalb des zugelassenen Mindestalters (2 Jahre) konnte aus methodischen Gründen nur die Altersgruppe < 1 Jahr gewürdigt werden; hier konnten wahrscheinlich für alle Betroffenen medizinisch plausible Indikationen identifiziert werden.

Das weibliche Geschlecht hatte einen Anteil von 45% an den Versicherten mit einem um 10% höheren Anteil beim Off-Label-Use. Erklärungen, die am ehesten in Geschlechtswendigkeiten der Krankheiten liegen dürften, zu suchen, würde angesichts der Vielzahl der Indikationen den Rahmen sprengen.

3.5.14.3.1 OLU-Relevanz aus Perspektive seltener Krankheiten

Es wurden in einer Gruppe von 67 Autoimmunkrankheiten zahlreiche seltene Krankheiten als Kandidaten für einen medizinisch plausiblen Off-Label-Use von Mycophenolat identifiziert.

3.5.14.3.2 OLU-Relevanz aus quantitativer Perspektive

Wahrscheinlich knapp 40% der Verordnungen (mindestens eine Dosis an eine Person) gelten dem Off-Label-Use. Dazu gehören – wenn auch nicht quantitativ dominant – Transplantationen anderer als der vom zugelassenen Anwendungsgebiet erfassten Organe, nämlich Transplantationen hämatopoetischer Stammzellen, Hornhauttransplantationen des Auges, Lungen-Transplantationen, Pankreas-Transplantationen und Haut-Transplantationen. Quantitativ dominant war eine Gruppe von 67 Autoimmunkrankheiten, die zahlreiche seltene Krankheiten mit Orpha-Kode einbezieht, mit geringerer quantitativer Relevanz (und geringerer Verlässlichkeit der Bewertung) möglicherweise Autoimmun-Nephritiden und Polyarthritis.

3.5.15 Natalizumab (L04AA23)

3.5.15.1 Anwendungsgebiete (2011):

Natalizumab ist für die krankheitsmodifizierende Monotherapie von hochaktiver, schubförmig remittierend verlaufender Multipler Sklerose (MS) bei folgenden Patientengruppen indiziert:

- Erwachsene Patienten ab 18 Jahren mit hoher Krankheitsaktivität trotz Behandlung mit einem Interferon-beta oder Glatirameracetat, definiert als Patienten, die nicht auf einen vollständigen und angemessenen (normalerweise mindestens ein Jahr dauernden) Zyklus einer Interferon-beta oder Glatirameracetat Therapie angesprochen haben. Bei den Patienten sollte es während der Therapie im vorangegangenen Jahr zu mindestens einem Schub gekommen sein und sie sollten mindestens 9 T2-hyperintense Läsionen in der kranialen Magnetresonanztomographie (MRT) oder mindestens 1 Gadolinium anreichernde Läsion aufweisen. Ein „Non-Responder" ist zu definieren als ein Patient mit einer im Vergleich zum Vorjahr unveränderten oder vermehrten Schubrate oder anhaltend schweren Schüben.

oder

- Erwachsene Patienten ab 18 Jahren mit rasch fortschreitender schubförmig remittierend verlaufender Multipler Sklerose, definiert durch 2 oder mehr Schübe mit Behinderungsprogression in einem Jahr, und mit 1 oder mehr Gadolinium anreichernden Läsionen in der MRT des Gehirns oder mit einer signifikanten Erhöhung der T2-Läsionen im Vergleich zu einer kürzlich durchgeführten MRT.

Die optimale Behandlungsdauer ist nicht formal festgeschrieben. Bei Patienten, die nach 6-monatiger Behandlung noch keinerlei Hinweise auf einen Behandlungserfolg zeigen, ist die Fortsetzung der Therapie sorgfältig zu überdenken. Nach 2-jähriger Behandlung muss eine erneute Aufklärung der Patienten über die Risiken von TYSABRI, insbesondere über das erhöhte Risiko einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML), erfolgen.

Mindestalter 18 Jahre

Operationalisierung der Anwendungsgebiete:

- G35.1- Multiple Sklerose mit vorherrschend schubförmigem Verlauf
- G35.31 Multiple Sklerose mit sekundär-chronischem Verlauf, mit Angabe einer akuten Exazerbation oder Progression

Kritik der Operationalisierung:

Die Operationalisierung wurde als befriedigend bewertet. Die geforderten – unzureichend erfolgreichen – Vorbehandlungen und Vorbedingungen konnten aus Effizienzgründen nicht gewürdigt werden, auch wenn dies grundsätzlich möglich gewesen wäre. Dasselbe gilt für die Kontraindikationen, hier insbesondere bezüglich der Kombinantionsbehandlung mit Interferon-beta oder Glatirameracetat oder immunsuppressiver Behandlung.

3.5.15.2 Ergebnisse:

3.5.15.2.1 Übersicht: Verordnungen nach Altersgruppen

Mit Natalizumab wurden n=6.764 (OLU + ILU) bzw. n=6.237 (ILU + IOLU) behandelt (Tab. 3.5.15.2.1.1). Bei 99,97% der Patienten standen der Auswertung ambulant und ggf. anläßlich eines

stationären Aufenthaltes im Beobachtungszeitraum kodierte Diagnosen, bei dem Rest ausschließlich anläßlich eines stationären Aufenthaltes kodierte Diagnosen zur Verfügung. Patienten mit IOLU machten also etwa 33% der OLU-Patienten aus; gesonderte Sichtung der Diagnosen in der IOLU-Gruppe erfolgt nicht. In erster Betrachtung gemäß Operationalisierung betrug ILU 88%, OLU 12% bzw. IOLU 4%.

Tabelle 3.5.15.2.1.1: Verordnung von Natalizumab im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU)

	CNT_D_PSID **_IOLU**	CNT_D_PSID **_ILU**	CNT_D_PSID **_OLU**	Anteil IOLU an OLU	Anteil ambulant
	262	5975	789	33,21%	
total	6237		6764		
total	4,2%	88,3%	11,7%		
ambulant	430	5642	1120	38,39%	
	6072		6762		
	7,1%	83,4%	16,6%		99,97%

Die drei Gruppen (ILU, OLU, IOLU) wiesen – soweit die Datenschutzregelung dies ermessen lässt - grundsätzlich ähnliche Altersverteilungen mit Häufungen in der 3. bis 5. Dekade auf (Tab. 3.5.15.2.1.2, Abb. 3.6.2.2.1).

Tabelle 3.5.15.2.1.2: Verordnung von Natalizumab im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	CNT_D_PSID **_IOLU**	CNT_D_PSID **_ILU**	CNT_D_PSID **_OLU**
< 1			
1 < 14	30	30	30
14 < 18	30	32	30
18 < 30	41	1338	117
30 < 40	79	1901	205
40 < 50	84	1993	303
50 < 60	33	616	123
60 < 70	30	88	30
70 < 80	30	30	30
80 < 90	30		30
90 < 100	30		30
>= 100			
subtotal min	243	5970	754
subtotal max	417	6028	928
total min	6213		6724
total max	6445		6956
total min	3,9%	88,8%	11,2%
total max	6,5%	86,7%	13,3%
	IOLU	**ILU**	**OLU**
< 1 min	0,00000%	0,00000%	0,00000%

1 < 14 min	0,01610%	0,01487%	0,01487%
14 < 18 min	0,01610%	0,47591%	0,01487%
< 1 max	0,00000%	0,00000%	0,00000%
1 < 14 max	0,46548%	0,43128%	0,43128%
14 < 18 max	0,46548%	0,46003%	0,43128%

3.5.15.2.2 Übersicht: Verordnungen nach Geschlecht und Altersgruppen

Bei einem Anteil von etwa 70% Frauen („1“) lag die Quote des OLU bei Männern („2“) und Frauen ähnlich bei etwa 12% (Tab. 3.6.2.2.1).

Tabelle 3.5.15.2.2.1: Verordnung von Natalizumab im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht (1=w, 2=m) (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	SEX	CNT_D_PSID_**IOLU**	CNT_D_PSID_**ILU**	CNT_D_PSID_**OLU**	SEX	CNT_D_PSID_**IOLU**	CNT_D_PSID_**ILU**	CNT_D_PSID_**OLU**
< 1	1				2	0	0	0
1 < 14	1	30	30	30	2	0	30	0
14 < 18	1		30	30	2	30	30	30
18 < 30	1	30	968	80	2	30	370	37
30 < 40	1	51	1335	141	2	30	566	64
40 < 50	1	59	1440	214	2	30	553	89
50 < 60	1	30	439	85	2	30	177	38
60 < 70	1	30	61	30	2	30	30	30
70 < 80	1	30	30	30	2	30	30	30
80 < 90	1	30		30	2	30	0	30
90 < 100	1	30		30	2	0	0	0
>= 100	1				2	0	0	0
subtotal min		117	4246	526		8	1670	232
subtotal max		320	4333	700		240	1786	348
total min		4363		4772		1678		1902
total max		4653		5033		2026		2134
total min		2,7%	89,0%	11,0%		0,5%	87,8%	12,2%
total max		6,9%	86,1%	13,9%		11,8%	83,7%	16,3%
total min								6674
total max								7167
total min				71,5%				28,5%
total max				70,2%				29,8%
	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**
< 1 min	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%
1 < 14 min	1	0,023%	0,021%	0,021%	2	0,000%	0,053%	0,000%
14 < 18 min	1	0,000%	0,021%	0,021%	2	0,060%	0,053%	0,053%
< 1 max	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%
1 < 14 max	1	0,645%	0,596%	0,596%	2	0,000%	1,406%	0,000%
14 < 18 max	1	0,000%	0,596%	0,596%	2	1,481%	1,406%	1,406%

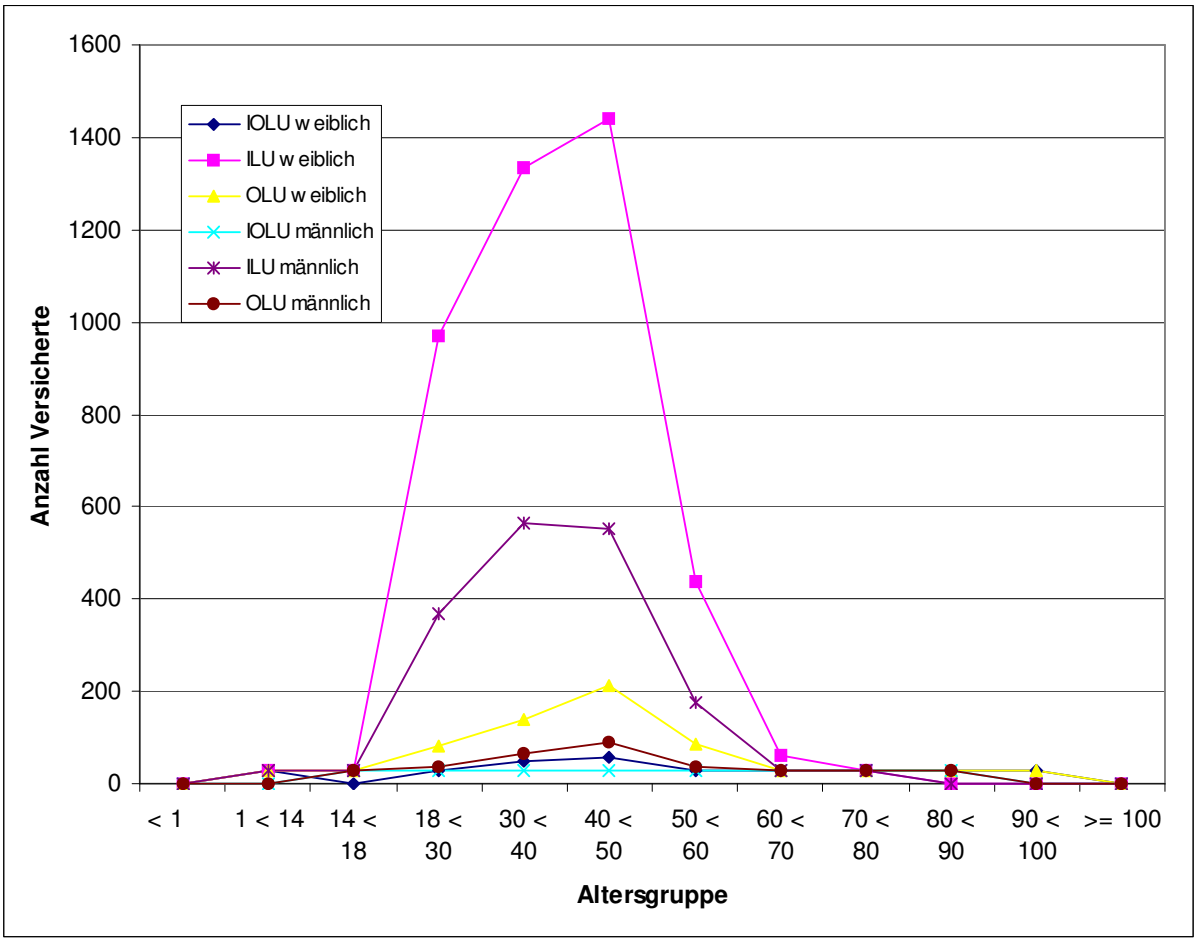


Abbildung 3.5.15.2.2.1: Verordnung von Natalizumab im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht

3.5.15.2.3 Analyse der Diagnosen in der In-Label-Gruppe

In der ILU-Gruppe fanden sich 9.905 Nennungen von Kodes gemäß Operationalisierung, also dem 1,7Fachen der Größe der ILU-Gruppe entsprechend (Tab. 3.5.15.2.3.1).

Tabelle 3.5.15.2.3.1: Verordnung von Natalizumab im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU): Versicherte mit Nennung der Indikationen (max/min gemäß Datenschutzregelung)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen	Anteil an ILU total
G3510	Multiple Sklerose mit vorherrschend schubförmigem Verlauf: Ohne Angabe einer akuten Exazerbation oder Progression	4885	49,3%	81,76%
G3511	Multiple Sklerose mit vorherrschend schubförmigem Verlauf: Mit Angabe einer akuten Exazerbation oder Progression	3214	32,4%	53,79%
G351	Multiple Sklerose mit vorherrschend schubförmigem Verlauf	1266	12,8%	21,19%

G3531	Multiple Sklerose mit sekundär-chronischem Verlauf: Mit Angabe einer akuten Exazerbation oder Progression	540	5,5%	9,04%
		9905		
	ILU total			5975

Iin der Liste der Einzeldiagnosen der ILU-Gruppe fanden sich zahlreiche weitere Nennungen von Kodes nicht nur aus dem Bereich der Multiplen Sklerose (Tab. 3.5.15.2.3.2), insbesondere unspezifische Kodes, jedoch auch Kodes zur primär-chronischen Multiplen Sklerose, die mit den zugelassenen Indikationen unvereinbar wären. Das bedeutet, im Beobachtungszeitraum von 2 Jahren hatten die Patienten entweder Verlaufsänderungen erlebt oder – auch zusätzlich – diagnostische Unsicherheit führten zu wechselnden Diagnosen. Bei etwa 32% hatte die Krankheit in diesem Beobachtungszeitraum begonnen, soweit die möglichen Unschärfen in der Kodierpraxis eine Abschätzung erlauben.

Tabelle 3.5.15.2.3.2: Verordnung von Natalizumab im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU): Versicherte mit Nennung von Diagnosen aus dem Kode-Bereich Multiple Sklerose

ICD CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an ILU-Gruppe
G040	Akute disseminierte Enzephalitis	328	1,6%	5,5%
G048	Sonstige Enzephalitis, Myelitis und Enzephalomyelitis	86	0,4%	1,4%
G049	Enzephalitis, Myelitis und Enzephalomyelitis, nicht näher bezeichnet	755	3,6%	12,6%
G350	Erstmanifestation einer multiplen Sklerose	1900	9,2%	31,8%
G351	Multiple Sklerose mit vorherrschend schubförmigem Verlauf	1266	6,1%	21,2%
G3510	Multiple Sklerose mit vorherrschend schubförmigem Verlauf: Ohne Angabe einer akuten Exazerbation oder Progression	4885	23,6%	81,8%
G3511	Multiple Sklerose mit vorherrschend schubförmigem Verlauf: Mit Angabe einer akuten Exazerbation oder Progression	3214	15,5%	53,8%
G352	Multiple Sklerose mit primär-chronischem Verlauf	199	1,0%	3,3%
G3520	Multiple Sklerose mit primär-chronischem Verlauf: Ohne Angabe einer akuten Exazerbation oder Progression	830	4,0%	13,9%
G3521	Multiple Sklerose mit primär-chronischem Verlauf: Mit Angabe einer akuten Exazerbation oder Progression	238	1,1%	4,0%
G353	Multiple Sklerose mit sekundär-chronischem Verlauf	65	0,3%	1,1%
G3530	Multiple Sklerose mit sekundär-chronischem Verlauf: Ohne Angabe einer akuten Exazerbation oder Progression	622	3,0%	10,4%

G3531	Multiple Sklerose mit sekundär-chronischem Verlauf: Mit Angabe einer akuten Exazerbation oder Progression	540	2,6%	9,0%
G359	Multiple Sklerose, nicht näher bezeichnet	5634	27,2%	94,3%
G379	Demyelinisierende Krankheit des Zentralnervensystems, nicht näher bezeichnet	135	0,7%	2,3%
			20697	5975

3.5.15.2.4 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen

Das Mindestalter gemäß zugelassenen Anwendungsgebieten liegt bei 18 Jahren. Gemäß Tabelle 3.5.15.2.4.1 wurden 0,5% bis 1,8% des Gesamtkollektivs (ILU + OLU) unterhalb dieser Altersgrenze behandelt. In den Gruppen im Alter unter 18 Jahren wurden infolge der Datenschutzregel keine Diagnose-Daten ausgewiesen, so daß den zugrunde liegenden Indikationen nicht nachgegangen werden konnte.

Tabelle 3.5.15.2.4.1: Verordnung von Natalizumab im Alter von <18 Jahren (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	CNT_D_PSID **_IOLU**	CNT_D_PSID **_ILU**	CNT_D_PSID **_OLU**	ILU+OLU
0 < 18 min	0,03219%	0,49078%	0,02974%	0,521%
0 < 18 max	0,93095%	0,89132%	0,86256%	1,754%

3.5.15.2.5 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen nach Geschlecht

In den Gruppen im Alter unter 18 Jahren wurden infolge der Datenschutzregel keine Diagnose-Daten ausgewiesen. In der Häufigkeit des Off-Label-Use in dieser Altersgruppe unterschieden sich die Geschlechter nicht bedeutsam (Tab. 3.5.15.2.5.1).

Tabelle 3.5.15.2.5.1: Verordnung von Natalizumab außerhalb der zugelassenen Altersgruppen als Anteil aller Verordnungen gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU), differenziert nach Geschlecht (max/min gemäß Datenschutzregelung; 1=w, 2=m)

AGEGROUP	SEX	CNT_D_PSID **_IOLU**	CNT_D_PSID **_ILU**	CNT_D_PSID **_OLU**	SEX	CNT_D_PSID **_IOLU**	CNT_D_PSID **_ILU**	CNT_D_PSID **_OLU**
0 < 18 min	1	0,023%	0,042%	0,042%	2	0,060%	0,105%	0,053%
0 < 18 max	1	0,645%	1,192%	1,192%	2	1,481%	2,812%	1,406%

3.5.15.2.6 Analyse der Diagnosen in der Off-Label-Gruppe

In der OLU-Gruppe waren 64 Diagnosen mit 4.649 Nennungen bei einer Gruppengröße von n=789 zu sichten; auf eine Auswertung der IOLU-Gruppe wurde aus Effizienzgründen verzichtet, obwohl sie nur 33% der OLU-Gruppe ausmachte und folglich eine relevante Anreicherung und damit Erleichterung bei der Sichtung darstellen könnte. Da der unspezifische Kode G359 bei 94% der OLU-Gruppe führte, wurde primär Kapitel G der ICD-10-GM (neurologische Krankheiten) gesichtet. Hier fanden sich 7 Diagnosen mit 1.316 Nennungen (Tab. 3.5.15.2.6.1).

Tabelle 3.5.15.2.6.1: Verordnung von Natalizumab außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): die genannten Diagnosen aus ICD-Kapitel G (100% der Nennungen, 1,7-Faches der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
G040	Akute disseminierte Enzephalitis	30	2,3%	3,8%
G049	Enzephalitis, Myelitis und Enzephalomyelitis, nicht näher bezeichnet	99	7,5%	12,5%
G350	Erstmanifestation einer multiplen Sklerose	262	19,9%	33,2%
G3520	Multiple Sklerose mit primär-chronischem Verlauf: Ohne Angabe einer akuten Exazerbation oder Progression	79	6,0%	10,0%
G3530	Multiple Sklerose mit sekundär-chronischem Verlauf: Ohne Angabe einer akuten Exazerbation oder Progression	51	3,9%	6,5%
G359	Multiple Sklerose, nicht näher bezeichnet	740	56,2%	93,8%
G439	Migräne, nicht näher bezeichnet	55	4,2%	7,0%
			1316	789

Daß 94% der OLU-Gruppe mindestens einmal mit dem unspezifischen Kode G35.9 kodiert wurden, kann als unscharfe Kodierung bei wiederholten Arztkontakten im Beobachtungszeitraum interpretiert werden. Das gilt wahrscheinlich auch für weitere Kodes in diesem Kode-Bereich (Tab. 3.5.15.2.6.1), hier aber grundsätzlich nicht für die Kodes zur primär-chronischen Multiplen Sklerose (G35.2-). Die Kodes aus G35.2- (primär-chronische Multiple Sklerose) sind gegenüber den Kodes aus G35.1- eindeutig disjunkt. Zumindest formal haben aber 10% der OLU-Gruppe mindestens einmal im Beobachtungszeitraum einen Kode zur primär-chronischen (primär-progredienten, primary progressive) Multiplen Sklerose erhalten. Akzeptiert man die Hypothese, daß derart grobe Kodierunschärfen auszuschließen sind, dann hätte jedenfalls bei diesen 10% ein echter Off-Label-Use von Natalizumab stattgefunden.

Abgesehen vom Kode G3520 (10%) war bei 56% der OLU-Gruppe im Beobachtunsgzeitraum mindestens einmal ein spezifischer Kode kodiert worden, der entzündlichen Erkrankungen des ZNS galt (Tab. 3.5.15.2.6.1). Kode G3530 (Multiple Sklerose mit sekundär-chronischem Verlauf: Ohne Angabe einer akuten Exazerbation oder Progression) wurde bei 6,5% der OLU-Gruppe genannt und könnte mit einem In-Label-Use vereinbar sein, wenn man postuliert, daß es sich hier um Patienten handelte, die dank und unter Natalizumab im Beobachtungszeitraum keinen Krankheitsschub mehr erlitten hatten. Unter dieser Hypothese würde sich die Rate des Off-Label-Use formal auf 10,9% (statt 11,7%) belaufen. Eine vergleichbare Interpretation des unspezifischen Kode G359 (Multiple Sklerose, nicht näher bezeichnet; 94% der OLU-Gruppe) wäre jedenfalls bei den 33%, bei denen eine Erstmanifestation kodiert wurde, unlogisch.

Unter den 57 weiteren Kodes, die in der OLU-Gruppe angetroffen wurden, fand sich keiner, der den Off-Label-Use hätte motiviert haben können, insbesondere keine seltene Krankheit.

Schließlich wurden die Häufigkeiten (Anteil an der Gruppe) der Nennungen aller ICD-Kodes der OLU-Gruppe mit den Häufigkeiten derselben Kodes der ILU-Gruppe verglichen. Alle 64 Kodes der OLU-Gruppe wurden – soweit die Datenschutzregelung erlaubt - in der ILU-Gruppe angetroffen.

Ansonsten waren in der ILU-Gruppe die Diagnosen als Komorbiditäten oder Diagnosewechsel im Beobachtungszeitraum vertreten, die in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use hätten motiviert haben können, sofern es sich nicht um scheinbaren Off-Label-Use infolge unvollständiger Kodierung handelte. 7 Kodes waren in der OLU-Gruppe häufiger als in der ILU-Gruppe und 57 Kodes in der ILU-Gruppe (Abb. 3.5.15.2.6.1). Formallogisch kann nicht davon ausgegangen werden, nur die in der OLU-Gruppe häufigeren Diagnosen kämen als Motiv für einen Off-Label-Use in Frage, denn z.B. eine Komorbidität in der ILU-Gruppe kann sehr wohl in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use initiiert haben.

Zu den – nicht zwangsläufig disjunkten – Diagnosen mit den größten – wenn auch letztlich kleinen - Unterschieden der Häufigkeiten gehörte unter anderem Erstmanifestationen einer multiplen Sklerose (G350, 33,2% vs. 31,8%; Tab. 3.5.15.2.6.2), die den Off-Label-Use motiviert haben können. Der Beitrag dieser Analysestrategie zur quantitativen Aufklärung des Off-Label-Use blieb gering.

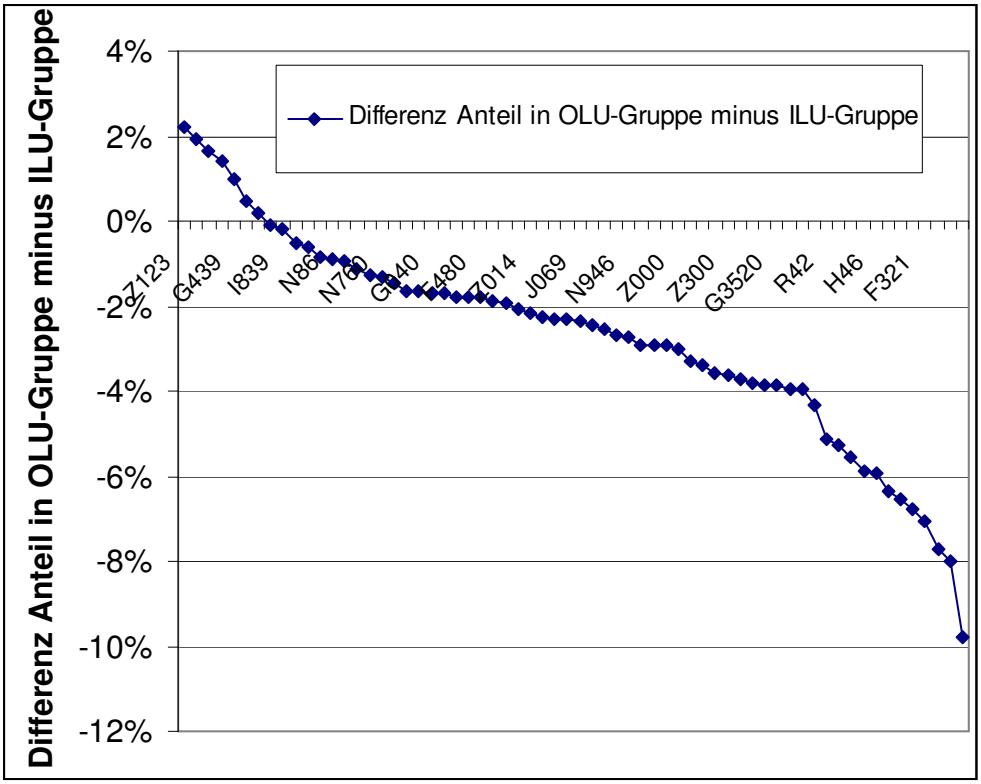


Abbildung 3.5.15.2.6.1: Verordnung von Natalizumab außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) aller Diagnosen der OLU-Gruppe

Tabelle 3.5.15.2.6.2: Verordnung von Natalizumab außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Die 10 Diagnosen mit den größten Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) aller Diagnosen (194% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	Differenz Anteil in OLU-Gruppe minus ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an OLU-Gruppe	ErsterWert von ICD_TITEL_2010/2011
Z123	2,19%	3,51%	5,70%	Spezielle Verfahren zur Untersuchung auf Neubildung der Mamma [Brustdrüse]
N959	1,93%	3,01%	4,94%	Klimakterische Störung, nicht näher bezeichnet
N951	1,67%	2,26%	3,93%	Zustände im Zusammenhang mit der Menopause und dem Klimakterium
G350	1,41%	31,80%	33,21%	Erstmanifestation einer multiplen Sklerose
G439	1,00%	5,97%	6,97%	Migräne, nicht näher bezeichnet
N644	0,49%	3,56%	4,06%	Mastodynie
F329	0,21%	24,25%	24,46%	Depressive Episode, nicht näher bezeichnet
G049	-0,09%	12,64%	12,55%	Enzephalitis, Myelitis und Enzephalomyelitis, nicht näher bezeichnet
I839	-0,21%	4,77%	4,56%	Varizen der unteren Extremitäten ohne Ulzeration oder Entzündung
G359	-0,50%	94,29%	93,79%	Multiple Sklerose, nicht näher bezeichnet

3.5.15.3 Bewertung:

Natalizumab wurde formal mit bis zu 12% bzw. 11%, sofern man den Kode G3530 (Multiple Sklerose mit sekundär-chronischem Verlauf: Ohne Angabe einer akuten Exazerbation oder Progression) als Ausdruck eines Therapieerfolges unter Natalizumab interpretiert, off-label verordnet, davon 10% bei der primär-chronischen (primär-progredienten, primary progressive) Multiplen Sklerose. Angesichts der Häufigkeit der Nennung unspezifischer Kodes – bei 93,8% der OLU-Gruppe G359 (Multiple Sklerose, nicht näher bezeichnet) und bei 12,5% G049 (Enzephalitis, Myelitis und Enzephalomyelitis, nicht näher bezeichnet) – musste offen bleiben, inwieweit der beobachtete Off-Label-Use unscharfem Kodieren oder diagnostischer Unsicherheit zuzuschreiben gewesen sein könnte. Auch in der Gruppe, die formal als in-label-use imponierte, wurde immerhin bei mindestens 14% mindestens einmal im Beobachtungszeitraum eine Multiple Sklerose mit primär-chronischem Verlauf kodiert, bei 94% der unspezifische Kode G359 (Multiple Sklerose, nicht näher bezeichnet).

Inwieweit bei etwa 88% bzw. 89% tatsächlich ein umfassender in-label-use bestand, ließ sich anhand der verfügbaren Daten insbesondere deshalb nicht klären, weil die Qualität der Operationalisierung des zugelassenen Anwendungsgebietes nur befriedigend sein konnte, indem die Operationalisierung weitere Vorbedingungen nicht würdigen konnte.

Bei der im Promille-Bereich liegenden Verordnung unterhalb des zugelassenen Mindestalters (18 Jahre) musste der Versuch einer Analyse der zugrunde liegenden Diagnosen scheitern, weil infolge der Datenschutzregelung keine Daten zur Verfügung standen.

Das weibliche Geschlecht hatte einen Anteil von 70% an den Versicherten, was etablierten Befunden zur Multiplen Sklerose entspricht.

3.5.15.3.1 OLU-Relevanz aus Perspektive seltener Krankheiten

Multiple Sklerose ist keine seltene Krankheit im Sinne internationaler Definitionen. Die primär-chronische (primär-progrediente, primary progressive) Multiplen Sklerose wird traditionell der Multiplen Sklerose subsumiert, ohne daß klar wäre, warum die Krankheit bei diesen Betroffenen einen primär-progredienten Verlauf nimmt. Würde die primär-chronische (primär-progrediente, primary progressive) Multiple Sklerose als eigenständige Entität aufgefasst, so läge ihre Prävalenz unter der Grenze, die internationalen Definitionen für „seltene Krankheiten“ zugrunde liegen.

3.5.15.3.2 OLU-Relevanz aus quantitativer Perspektive

Wahrscheinlich etwa 11% der Verordnungen (mindestens eine Dosis an eine Person) gelten dem Off-Label-Use, etwa 1% (10% des Off-Label-Use) dem Off-Label-Use bei der primär-chronischen (primär-progredienten, primary progressive) Multiplen Sklerose. Die verbleibenden 10% stellen formal eindeutig Off-Label-Use dar, dem aber Unschärfen der Kodierpraxis zugrunde gelegen haben könnten. Solche Unschärfen würden aber angesichts der Risiken von Natalizumab und der daraus resultierenden besonderen Überwachungsgebote erstaunen.

3.5.16 Tacrolimus (L04AD02)

3.5.16.1 Anwendungsgebiete (1998/2007/2015):

Prophylaxe der Transplantatabstoßung bei Leber-, Nieren- oder Herztransplantatempfängern.

Behandlung der Transplantatabstoßung, die sich gegenüber anderen Immunsuppressiva als therapieresistent erweist.

Die optimale Behandlungsdauer ist nicht festgeschrieben.

Als Mindestalter wurden 4 Jahre angenommen („Bei Kindern, die auf Tacrolimus umgestellt wurden, sollen 0,2-0,3 mg/kg/Tag in zwei getrennten Gaben (z.B. morgens und abends) als orale Initialdosis verabreicht werden.“).

Operationalisierung der Anwendungsgebiete:

- T86.- Versagen und Abstoßung von transplantierten Organen und Geweben
- Z09.80 Nachuntersuchung nach Organtransplantation
- Z94.0 Zustand nach Nierentransplantation
- Z94.1 Zustand nach Herztransplantation
- Z94.4 Zustand nach Lebertransplantation

Kritik der Operationalisierung

Die Operationalisierung wurde nur als gut bewertet, weil sich die Indikationen nur unvollständig in der ICD abbilden lassen.

3.5.16.2. Ergebnisse:

3.5.16.2.1 Übersicht: Verordnungen nach Altersgruppen

Mit Tacrolimus wurden n=25.596 (OLU+ILU) bzw. n=24.903 (ILU+IOLU) Patienten behandelt (Tab. 3.5.16.2.1.1). Bei 99,93% der Patienten standen der Auswertung ambulant und ggf. anläßlich eines stationären Aufenthaltes im Beobachtungszeitraum kodierte Diagnosen, bei dem Rest ausschließlich anläßlich eines stationären Aufenthaltes kodierte Diagnosen zur Verfügung. Patienten mit IOLU machten 68% der OLU-Patienten aus. In erster Betrachtung gemäß Operationalisierung betrug ILU 92%, OLU 8% und IOLU 6%.

Tabelle 3.5.16.2.1.1: Verordnung von Tacrolimus im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU)

	CNT_D_PSID **_IOLU**	CNT_D_PSID **_ILU**	CNT_D_PSID **_OLU**	Anteil IOLU an OLU	Anteil ambulant
	1452	23451	2145	67,69%	
total	24903		25596		
total	5,8%	91,6%	8,4%		
ambulant	1946	22809	2769	70,28%	
	24755		25578		
	7,9%	89,2%	10,8%		99,93%

Die Altersverteilungen der drei Gruppen (ILU, OLU, IOLU) waren vergleichbar mit Gipfeln in der 6. Dekade (Tab. 3.5.16.2.1.2, Abb. 3.5.16.2.2.1), soweit die Datenschutzregelung eine Einschätzung erlaubte.

Tabelle 3.5.16.2.1.2: Verordnung von Tacrolimus im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	CNT_D_PSID **_IOLU**	CNT_D_PSID **_ILU**	CNT_D_PSID **_OLU**
< 1	30	30	30
1 < 14	41	613	77
14 < 18	45	337	68
18 < 30	267	1564	363
30 < 40	209	2392	292
40 < 50	295	5308	452
50 < 60	290	6114	435
60 < 70	215	4911	308
70 < 80	69	2142	117
80 < 90	30	60	31
90 < 100		30	
>= 100			
subtotal min	1433	23443	2144
subtotal max	1491	23501	2173
total min	24876		25587
total max	24992		25674
total min	5,8%	91,6%	8,4%
total max	6,0%	91,5%	8,5%

3.5.16.2.2 Übersicht: Verordnungen nach Geschlecht und Altersgruppen

Bei einem Anteil von etwa 41% (Datenschutzregelung) des weiblichen Geschlechtes („1“) war die Quote des OLU bezüglich des Anwendungsgebietes beim weiblichen Geschlecht um relativ 27% bis 34% höher (Tab. 3.5.16.2.2.1, Abb. 3.5.16.2.2.1), soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung erlaubte.

Tabelle 3.5.16.2.2.1: Verordnung von Tacrolimus im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht (1=w, 2=m)

AGEGROUP	SEX	CNT_D_PSID_**IOLU**	CNT_D_PSID_**ILU**	CNT_D_PSID_**OLU**	SEX	CNT_D_PSID_**IOLU**	CNT_D_PSID_**ILU**	CNT_D_PSID_**OLU**
< 1	1	30	30	30	2	30	30	30
1 < 14	1	30	292	30	2	30	321	47
14 < 18	1	30	157	30	2	30	180	39
18 < 30	1	141	683	197	2	126	881	166
30 < 40	1	115	1026	154	2	94	1366	138
40 < 50	1	155	2188	225	2	140	3120	227
50 < 60	1	121	2388	184	2	169	3726	251

60 < 70	1	92	1824	137	2	123	3087	171
70 < 80	1	30	835	57	2	41	1307	60
80 < 90	1	30	30	30	2	30	35	30
90 < 100	1		30		2	0	0	0
>= 100	1				2	0	0	0
subtotal min		629	9396	958		697	14024	1101
subtotal max		774	9483	1074		813	14053	1159
total min		10025		10354		14721		15125
total max		10257		10557		14866		15212
total min		6,3%	90,7%	9,3%		4,7%	92,7%	7,3%
total max		7,5%	89,8%	10,2%		5,5%	92,4%	7,6%
total min								25479
total max								25769
total min				40,6%				59,4%
total max				41,0%				59,0%

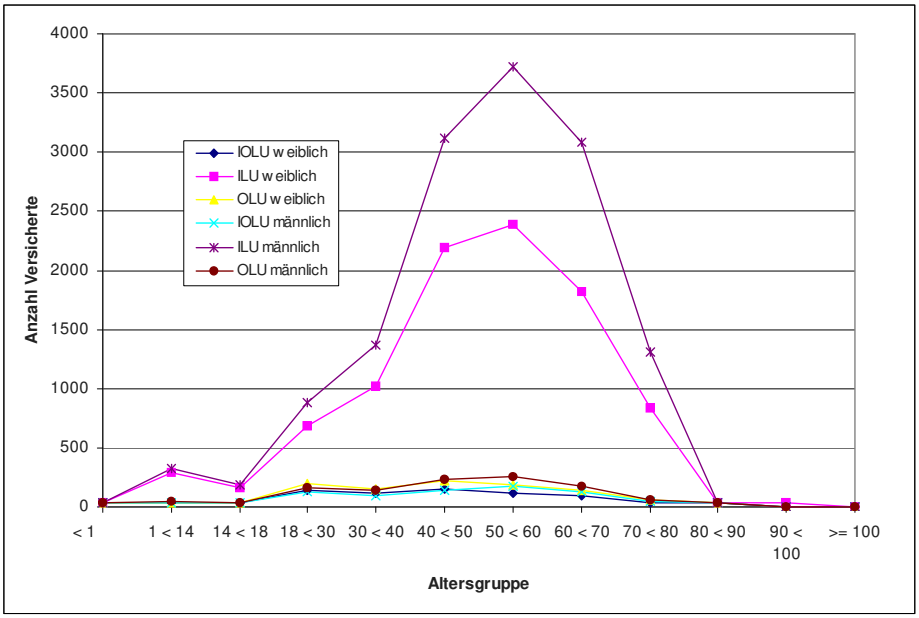


Abbildung 3.5.16.2.2.1: Verordnung von Tacrolimus im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht

3.5.16.2.3 Analyse der Diagnosen in der In-Label-Gruppe

In der ILU-Gruppe fanden sich 45.377 Nennungen von 33 Kodes gemäß Operationalisierung, also die Größe der ILU-Gruppe 2fach übersteigend (Tab. 3.5.16.2.3.1). Ursachen können nur Mehrfachkodierungen sein, also Komorbiditäten und oder infolge zwischen Ärzten und über die Quartale variierender Kodiergewohnheiten wechselnde Kodes, auch unterschiedliche Kodes zum selben Sachverhalt. Dennoch ist sicher, daß jedem Versicherten der ILU-Gruppe mindestens einmal einer dieser In-Label-Kodes zugeordnet wurde. Führend war der unspezifische Kode Z940 (Zustand nach Nierentransplantation).

Tabelle 3.5.16.2.3.1: Verordnung von Tacrolimus im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU): Versicherte mit Nennung der Indikationen

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen	Anteil an ILU total
T860	Versagen eines Transplantates hämatopoetischer Stammzellen und Graft-versus-host-Krankheit	30	0,1%	0,13%
T8600	Versagen eines Transplantates hämatopoetischer Stammzellen	30	0,1%	0,13%
T8601	Akute Graft-versus-host-Krankheit, Grad I und II	271	0,6%	1,16%
T8602	Akute Graft-versus-host-Krankheit, Grad III und IV	107	0,2%	0,46%
T8603	Chronische Graft-versus-host-Krankheit, begrenzte Form	181	0,4%	0,77%
T8604	Chronische Graft-versus-host-Krankheit, ausgeprägte Form	233	0,5%	0,99%
T8609	Graft-versus-host-Krankheit, nicht näher bezeichnet	189	0,4%	0,81%
T861	Funktionsstörung, Versagen und Abstoßung eines Nierentransplantates	421	0,9%	1,80%
T8610	Akute Funktionsverschlechterung eines Nierentransplantates	4354	9,6%	18,57%
T8611	Chronische Funktionsverschlechterung eines Nierentransplantates	2404	5,3%	10,25%
T8612	Verzögerte Aufnahme der Transplantatfunktion	914	2,0%	3,90%
T8619	Sonstige und nicht näher bezeichnete Funktionsstörung, Versagen und Abstoßung eines Nierentransplantates	3210	7,1%	13,69%
T862	Versagen und Abstoßung eines Herztransplantates	368	0,8%	1,57%
T863	Versagen und Abstoßung eines Herz-Lungen-Transplantates	114	0,3%	0,49%
T864	Funktionsstörung, Versagen und Abstoßung eines Lebertransplantates	180	0,4%	0,77%
T8640	Akute Funktionsverschlechterung eines Lebertransplantates	576	1,3%	2,46%
T8641	Chronische Funktionsverschlechterung eines Lebertransplantates	637	1,4%	2,72%
T8649	Sonstige und nicht näher bezeichnete Funktionsstörung, Versagen und Abstoßung eines Lebertransplantates	1084	2,4%	4,62%
T865	Versagen und Abstoßung eines Hauttransplantates	30	0,1%	0,13%
T8650	Durchblutungsstörung eines Hauttransplantates	30	0,1%	0,13%
T8651	Nekrose eines Hauttransplantates	30	0,1%	0,13%
T8652	Verlust eines Hauttransplantates	30	0,1%	0,13%

T8659	Sonstiges und nicht näher bezeichnetes Versagen und Abstoßung eines Hauttransplantates	30	0,1%	0,13%
T868	Versagen und Abstoßung sonstiger transplantierter Organe und Gewebe	30	0,1%	0,13%
T8681	Versagen und Abstoßung: Lungentransplantat	407	0,9%	1,74%
T8682	Versagen und Abstoßung: Pankreastransplantat	278	0,6%	1,19%
T8683	Versagen und Abstoßung: Hornhauttransplantat des Auges	30	0,1%	0,13%
T8688	Versagen und Abstoßung: Sonstige transplantierte Organe und Gewebe	58	0,1%	0,25%
T869	Versagen und Abstoßung eines nicht näher bezeichneten transplantierten Organes und Gewebes	1028	2,3%	4,38%
Z0980	Nachuntersuchung nach Organtransplantation	4994	11,0%	21,30%
Z940	Zustand nach Nierentransplantation	16179	35,7%	68,99%
Z941	Zustand nach Herztransplantation	1745	3,8%	7,44%
Z944	Zustand nach Lebertransplantation	5175	11,4%	22,07%
			45377	
			ILU total	23451

3.5.16.2.4 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen

Als Mindestalter wurden 4 Jahre angenommen. Diese Altersgrenze konnte aus methodischen Gründen nicht gewürdigt werden. Gemäß Tabellen 3.5.16.2.2.1 und 3.5.16.2.4.1 waren, soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung zulässt, etwa 2,8% der Patienten jünger als 14 Jahre entsprechend 690 bis 692 Patienten.

Tabelle 3.5.16.2.4.1: Verordnung von Tacrolimus im Alter von <18 Jahren (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	ILU+OLU
< 1 min	0,00402%	0,00391%	0,00391%	0,008%
1 < 14 min	0,16482%	2,39575%	0,30093%	2,697%
14 < 18 min	0,18090%	1,31708%	0,26576%	1,583%
< 1 max	0,12004%	0,11685%	0,11685%	0,234%
1 < 14 max	0,16405%	2,38763%	0,29991%	2,688%
14 < 18 max	0,18006%	1,31261%	0,26486%	1,577%
AGEGROUP	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	ILU+OLU
0 < 18 min	0,34973%	3,71673%	0,57060%	4,287%
0 < 18 max	0,46415%	3,81709%	0,68162%	4,499%

3.5.16.2.5 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen nach Geschlecht

Als Mindestalter wurden 4 Jahre angenommen. Diese Altersgrenze konnte aus methodischen Gründen nicht gewürdigt werden. Gemäß Tab. 3.5.16.2.2.1 und Tab. 3.5.16.2.5.1 wurde das Alter von 14 Jahren bei beiden Geschlecht in ähnlichem Maße unterschritten, soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung erlaubte.

Tabelle 3.5.16.2.5.1: Verordnung von Tacrolimus bei Kindern und Jugendlichen als Anteil aller Verordnungen gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU), differenziert nach Geschlecht (max/min gemäß Datenschutzregelung; 1=w, 2=m).

AGEGROUP	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**
< 1 min	1	0,010%	0,010%	0,010%	2	0,007%	0,007%	0,007%
1 < 14 min	1	0,010%	2,820%	0,010%	2	0,007%	2,122%	0,311%
14 < 18 min	1	0,010%	1,516%	0,010%	2	0,007%	1,190%	0,258%
< 1 max	1	0,292%	0,284%	0,284%	2	0,202%	0,197%	0,197%
1 < 14 max	1	0,292%	2,766%	0,284%	2	0,202%	2,110%	0,309%
14 < 18 max	1	0,292%	1,487%	0,284%	2	0,202%	1,183%	0,256%
AGEGROUP	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**
0 < 18 min	1	0,030%	4,346%	0,029%	2	0,020%	3,319%	0,575%
0 < 18 max	1	0,877%	4,537%	0,853%	2	0,605%	3,491%	0,763%

3.5.16.2.6 Analyse der Diagnosen in der Off-Label-Gruppe

In der OLU-Gruppe waren 708 Diagnosen mit 95.654 Nennungen zu sichten. An Rang 2 fand sich der Kode K519 (Colitis ulcerosa, nicht näher bezeichnet) mit 28,4% der OLU-Gruppe, an Rang 15 Kode Z942 (Zustand nach Lungentransplantation) mit 13,4% der OLU-Gruppe (Tab. 3.5.16.2.6.1). Darüber hinaus fanden sich zahlreiche weitere – auch seltene Autoimmunkrankheiten, die entsprechend in der Literatur diskutiert werden. Diese Diagnosen könnten den Off-Label-Use vollständig aufklären.

Tabelle 3.5.16.2.6.1: Verordnung von Tacrolimus außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): ausgewählte Diagnosen (193% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
H041	Sonstige Affektionen der Tränendrüse	84	2,0%	3,9%
J450	Vorwiegend allergisches Asthma bronchiale	62	1,5%	2,9%
J459	Asthma bronchiale, nicht näher bezeichnet	137	3,3%	6,4%
K500	Crohn-Krankheit des Dünndarmes	88	2,1%	4,1%
K501	Crohn-Krankheit des Dickdarmes	143	3,5%	6,7%
K5082	Crohn-Krankheit der Speiseröhre und des Magen-Darm-Traktes, mehrere Teilbereiche betreffend	32	0,8%	1,5%
K509	Crohn-Krankheit, nicht näher bezeichnet	242	5,8%	11,3%
K510	Ulzeröse (chronische) Pankolitis	291	7,0%	13,6%
K513	Ulzeröse (chronische) Rektosigmoiditis	94	2,3%	4,4%
K518	Sonstige Colitis ulcerosa	299	7,2%	13,9%
K519	Colitis ulcerosa, nicht näher bezeichnet	610	14,7%	28,4%
K528	Sonstige näher bezeichnete nichtinfektiöse Gastroenteritis und Kolitis	80	1,9%	3,7%

K529	Nichtinfektiöse Gastroenteritis und Kolitis, nicht näher bezeichnet	312	7,5%	14,5%
K754	Autoimmune Hepatitis	33	0,8%	1,5%
L208	Sonstiges atopisches [endogenes] Ekzem	30	0,7%	1,4%
L309	Dermatitis, nicht näher bezeichnet	124	3,0%	5,8%
L930	Diskoider Lupus erythematodes	42	1,0%	2,0%
M321	Systemischer Lupus erythematodes mit Beteiligung von Organen oder Organsystemen	31	0,7%	1,4%
M329	Systemischer Lupus erythematodes, nicht näher bezeichnet	36	0,9%	1,7%
M350	Sicca-Syndrom [Sjögren-Syndrom]	30	0,7%	1,4%
M7909	Rheumatismus, nicht näher bezeichnet: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen	39	0,9%	1,8%
N039	Chronisches nephritisches Syndrom: Art der morphologischen Veränderung nicht näher bezeichnet	33	0,8%	1,5%
N040	Nephrotisches Syndrom: Minimale glomeruläre Läsion	101	2,4%	4,7%
N041	Nephrotisches Syndrom: Fokale und segmentale glomeruläre Läsionen	79	1,9%	3,7%
N042	Nephrotisches Syndrom: Diffuse membranöse Glomerulonephritis	44	1,1%	2,1%
N049	Nephrotisches Syndrom: Art der morphologischen Veränderung nicht näher bezeichnet	281	6,8%	13,1%
Z942	Zustand nach Lungentransplantation	288	7,0%	13,4%
Z9480	Zustand nach hämatopoetischer Stammzelltransplantation ohne gegenwärtige Immunsuppression	109	2,6%	5,1%
Z9481	Zustand nach hämatopoetischer Stammzelltransplantation mit gegenwärtiger Immunsuppression	188	4,5%	8,8%
Z9488	Zustand nach sonstiger Organ- oder Gewebetransplantation	86	2,1%	4,0%
Z949	Zustand nach Organ- oder Gewebetransplantation, nicht näher bezeichnet	90	2,2%	4,2%
Gesamt Ergebnis		33267	4138	2145

Beim Vergleich der Häufigkeiten (Anteil an der Gruppe) der Nennungen aller ICD-Kodes der OLU-Gruppe mit den Häufigkeiten derselben Kodes der ILU-Gruppe wurden 4 Kodes der OLU-Gruppe in der ILU-Gruppe nicht angetroffen. Dazu gehörte Kode K5082 (Crohn-Krankheit der Speiseröhre und des Magen-Darm-Traktes, mehrere Teilbereiche betreffend). Die angetroffenen Kodes bedeuten, daß in der ILU-Gruppe diese Diagnosen als Komorbiditäten oder Diagnosewechsel im Beobachtungszeitraum vertreten waren, die in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use hätten motiviert haben können, sofern es sich nicht um scheinbaren Off-Label-Use infolge unvollständiger Kodierung handelte. 107 Kodes waren in der OLU-Gruppe häufiger als in der ILU-Gruppe, 201 Kodes in der ILU-Gruppe (Abb. 3.5.16.6.1). Formallogisch kann nicht davon ausgegangen werden, nur die in der OLU-Gruppe häufigeren Diagnosen kämen als Motiv für einen

Off-Label-Use in Frage, denn z.B. eine Komorbidität in der ILU-Gruppe kann sehr wohl in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use initiiert haben. Ist ein Kode aber in der OLU-Gruppe häufiger vertreten, so darf dies als einen beabsichtigten Off-Label-Use stützend interpretiert werden. Zu den Kodes mit den größten Differenzen gehörten Lungentransplantation und Autoimmunkrankheiten (Tab. 3.5.16.2.6.2).

Tabelle 3.5.16.2.6.2: Verordnung von Tacrolimus außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Vergleich mit den Häufigkeiten in der ILU-Gruppe (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe): Die 30 Diagnosen mit den größten Differenzen

ICD_CODE	Differenz Anteil in OLU-Gruppe minus ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an ILU total	ErsterWert von Anteil an OLU-Gruppe	ErsterWert von ICD_TITEL_2010/2011
K519	26,64%	1,80%	28,44%	Colitis ulcerosa, nicht näher bezeichnet
K518	13,17%	0,77%	13,94%	Sonstige Colitis ulcerosa
K510	13,11%	0,46%	13,57%	Ulzeröse (chronische) Pankolitis
Z942	10,35%	3,08%	13,43%	Zustand nach Lungentransplantation
K509	10,32%	0,96%	11,28%	Crohn-Krankheit, nicht näher bezeichnet
N049	9,94%	3,16%	13,10%	Nephrotisches Syndrom: Art der morphologischen Veränderung nicht näher bezeichnet
E876	7,44%	16,90%	24,34%	Hypokaliämie
D6110	7,09%	1,39%	8,48%	Aplastische Anämie infolge zytostatischer Therapie
D6958	6,85%	4,15%	11,00%	Sonstige sekundäre Thrombozytopenien, nicht als transfusionsrefraktär bezeichnet
Z9481	6,56%	2,20%	8,76%	Zustand nach hömatopoetischer Stammzelltransplantation mit gegenwärtiger Immunsuppression
K501	6,26%	0,41%	6,67%	Crohn-Krankheit des Dickdarmes
C9200	5,54%	1,04%	6,57%	Akute myeloische Leulämie: Ohne Angabe einer kompletten Remission
R633	4,98%	2,58%	7,55%	Ernährungsprobleme und unsachgemässer Ernähhrung
D630	4,81%	1,16%	5,97%	Anämie bei Neubildungen
J841	4,67%	1,67%	6,34%	Sonstige interstitielle Lungenkrankheiten mit Fibrose
D7011	4,67%	0,93%	5,59%	Arzneimittelinduzierte Agranulozytose und Neutropenie: Kritische Phase 10 Tage bis unter 20 Tage
N040	4,50%	0,20%	4,71%	Nephrotisches Syndrom: Minimale glomeruläre Läsion
K515	4,43%	0,00%	4,43%	Linksseitige Kolitis
K513	4,38%	0,00%	4,38%	Ulzerose (chronische) Rektosigmoiditis
D7012	4,29%	0,65%	4,94%	Arzneimittelinduzierte Agranulozytose und Neutropenie: Kritische Phase 20 Tage und mehr

D500	4,21%	2,09%	6,29%	Eisenmangelanämie nach Blutverlust (chronisch)
Z9480	3,79%	1,29%	5,08%	Zustand nach hömatopoetischer Stammzelltransplantation ohne gegenwärtige Immunsuppression
K500	3,69%	0,41%	4,10%	Crohn-Krankheit des Dünndarmes
R11	3,65%	9,45%	13,10%	-belkeit und Erbrechen
J961	3,37%	1,39%	4,76%	Chronische respiratorische Insuffizienz, anderenorts nicht klassifiziert
K9180	3,26%	0,70%	3,96%	Generalisierte Mukositis bei Immunkompromittierung
N041	3,07%	0,61%	3,68%	Nephrotisches Syndrom: Fokale und segmentale glomeruläre Läsionen
D508	3,05%	4,04%	7,09%	Sonstige Eisenmangelanämien
N050	3,03%	0,00%	3,03%	Nicht näher bezeichnetes nephritisches Syndrom: Minimale glomeruläre Läsion
Z432	2,96%	0,44%	3,40%	Versorgung eines Ileostomas

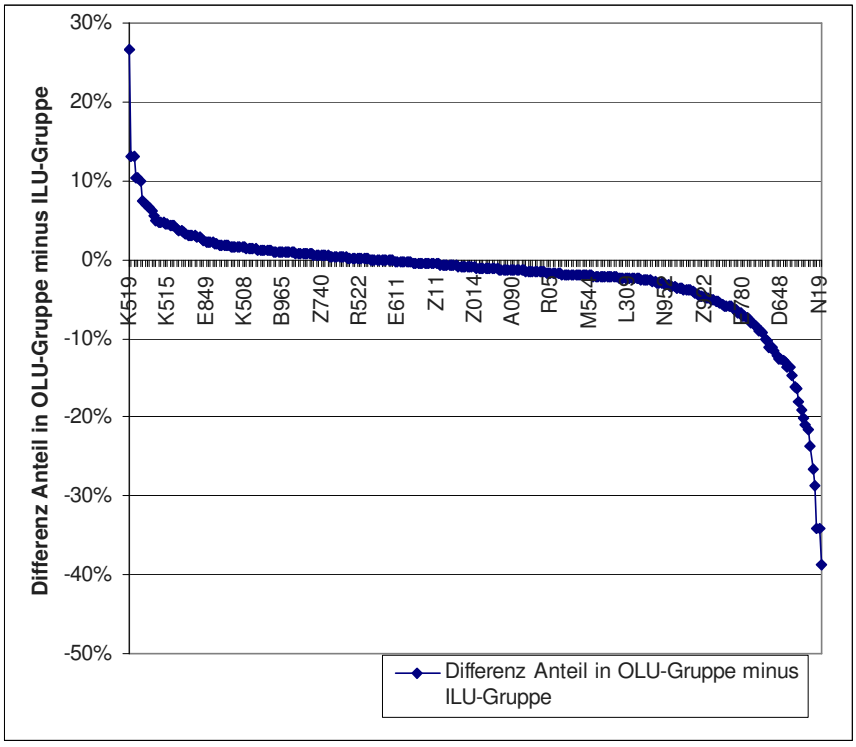


Abbildung 3.5.16.2.6.1: Verordnung von Tacrolimus außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) der Diagnosen

3.5.16.3 Bewertung:

Der Off-Label-Use von Tacrolimus belief sich auf 8,4% und erklärte sich durch Einsatz bei Lungen-, Pankreas-, Darm- und Stammzelltransplantation (insgesamt etwa 30%), sowie durch Einsatz bei einer Vielzahl von – überwiegend seltenen –Autoimmunkrankheiten, hier führend Colitis ulcerosa.

Das weibliche Geschlecht hatte einen Anteil von etwa 41% (Datenschutzregelung), was aufzuklären angesichts der Vielfalt der Indikationen mit unvertretbarem Aufwand verbunden wäre.

Das Mindestalter von 4 Jahren konnte aus methodischen Gründen nicht gewürdigt werden. Das Alter von 14 Jahren wurde bei etwa 2,8% entsprechend 690 bis 692 Patienten unterschritten, soweit die Datenschutzregelung eine Aussage erlaubte.

3.5.16.3.1 OLU-Relevanz aus Perspektive seltener Krankheiten

Als seltene Krankheiten konnten eine Reihe Autoimmunkrankheiten identifiziert werden, die den Off-Label-Use motiviert haben könnten.

3.5.16.3.2 OLU-Relevanz aus quantitativer Perspektive

Der Off-Label-Use von Tacrolimus belief sich auf etwa 8,4%.

3.5.17 Tocilizumab (L04AC07)

3.5.17.1 Anwendungsgebiete (2009/2013/2017):

RoActemra ist, in Kombination mit Methotrexat (MTX), indiziert für:

- die Behandlung der schweren, aktiven und progressiven rheumatoiden Arthritis (RA) bei Erwachsenen, die zuvor nicht mit Methotrexat behandelt worden sind.
- die Behandlung erwachsener Patienten mit mäßiger bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARDs) oder Tumornekrosefaktor(TNF)-Inhibitoren angesprochen oder diese nicht vertragen haben.

RoActemra kann bei diesen Patienten als Monotherapie verabreicht werden, falls eine Methotrexat-Unverträglichkeit vorliegt oder eine Fortsetzung der Therapie mit Methotrexat unangemessen erscheint.

RoActemra vermindert in Kombination mit Methotrexat das Fortschreiten der radiologisch nachweisbaren strukturellen Gelenkschädigungen und verbessert die körperliche Funktionsfähigkeit.

RoActemra ist zur Behandlung von Patienten im Alter von 2 Jahren und älter mit aktiver systemischer juveniler idiopathischer Arthritis (sJIA) angezeigt, die nur unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit nicht steroidalen Antiphlogistika (NSAs) und systemischen Corticosteroiden angesprochen

haben.

RoActemra kann (falls eine Methotrexat-Unverträglichkeit vorliegt oder eine Therapie mit Methotrexat unangemessen erscheint) als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat verabreicht werden.

RoActemra ist in Kombination mit Methotrexat (MTX) zur Behandlung von Patienten

im Alter von 2 Jahren und älter mit polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis (pJIA; Rheumafaktor-positiv oder negativ und erweiterte Oligoarthritis) angezeigt, die nur unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit MTX angesprochen haben.

RoActemra kann als Monotherapie verabreicht werden, falls eine Methotrexat-Unverträglichkeit vorliegt oder eine Fortsetzung der Therapie mit Methotrexat unangemessen erscheint.

Die optimale Behandlungsdauer ist nicht festgeschrieben.

Als Mindestalter wurden 2 Jahre angenommen. Die verschiedenen Fertigarzneimittel unterscheiden sich bezüglich des Mindestalters in ihren Anwendungsgebieten.

Operationalisierung der Anwendungsgebiete:

- M05.- Seropositive chronische Polyarthritis
- M06.- Sonstige chronische Polyarthritis
- M08.2- Juvenile chronische Arthritis, systemisch beginnende Form
- M08.3 Juvenile chronische Arthritis (seronegativ), polyartikuläre Form

Kritik der Operationalisierung

Die Operationalisierung wurde nur als befriedigend bewertet, weil sich die Indikationen nur unvollständig in der ICD abbilden lassen und die Nebenbedingungen nicht gewürdigt werden konnten.

3.5.17.2. Ergebnisse:

3.5.17.2.1 Übersicht: Verordnungen nach Altersgruppen

Mit Tocilizumab wurden n=4.827 (OLU+ILU) bzw. n=4.806 (ILU+IOLU) Patienten behandelt (Tab. 3.5.17.2.1.1). Bei 99,85% der Patienten standen der Auswertung ambulant und ggf. anläßlich eines stationären Aufenthaltes im Beobachtungszeitraum kodierte Diagnosen, bei dem Rest ausschließlich anläßlich eines stationären Aufenthaltes kodierte Diagnosen zur Verfügung. Patienten mit IOLU machten 79% der OLU-Patienten aus. In erster Betrachtung gemäß Operationalisierung betrug ILU 98%, OLU 2% und IOLU 2%.

Tabelle 3.5.17.2.1.1: Verordnung von Tocilizumab im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU)

	CNT_D_PSID **_IOLU**	CNT_D_PSID **_ILU**	CNT_D_PSID **_OLU**	Anteil IOLU an OLU	Anteil ambulant
	80	4726	101	79,21%	
total	4806		4827		
total	1,7%	97,9%	2,1%		
ambulant	101	4695	125	80,80%	
	4796		4820		
	2,1%	97,4%	2,6%		99,85%

Die Altersverteilungen der drei Gruppen (ILU, OLU, IOLU) waren vergleichbar mit Gipfeln in der 6. Dekade (Tab. 3.5.17.2.1.2, Abb. 3.5.17.2.2.1), soweit die Datenschutzregelung eine Einschätzung erlaubte.

Tabelle 3.5.17.2.1.2: Verordnung von Tocilizumab im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	CNT_D_PSID **_IOLU**	CNT_D_PSID **_ILU**	CNT_D_PSID **_OLU**
< 1			
1 < 14	30	30	30
14 < 18	30	30	30
18 < 30	30	217	30
30 < 40	30	340	30
40 < 50	30	908	30
50 < 60	30	1385	30
60 < 70	30	1032	30

70 < 80	30	723	30
80 < 90	30	77	30
90 < 100		30	
>= 100			
subtotal min	9	4685	9
subtotal max	270	4772	270
total min	4694		4694
total max	5042		5042
total min	0,2%	99,8%	0,2%
total max	5,4%	94,6%	5,4%

3.5.17.2.2 Übersicht: Verordnungen nach Geschlecht und Altersgruppen

Bei einem Anteil von 72% bis 75% (Datenschutzregelung) des weiblichen Geschlechtes („1“) war die Quote des OLU bezüglich des Anwendungsgebietes beim männlichen Geschlecht um relativ 162% bis 207% höher (Tab. 3.5.17.2.2.1, Abb. 3.5.17.2.2.1), soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung erlaubte.

Tabelle 3.5.17.2.2.1: Verordnung von Tocilizumab im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht (1=w, 2=m)

AGEGROUP	SEX	CNT_D_PSID_**IOLU**	CNT_D_PSID_**ILU**	CNT_D_PSID_**OLU**	SEX	CNT_D_PSID_**IOLU**	CNT_D_PSID_**ILU**	CNT_D_PSID_**OLU**
< 1	1				2	0	0	0
1 < 14	1		30		2	30	30	30
14 < 18	1	30	30	30	2	0	30	0
18 < 30	1	30	177	30	2	30	40	30
30 < 40	1	30	272	30	2	30	68	30
40 < 50	1	30	677	30	2	30	231	30
50 < 60	1	30	995	30	2	30	390	30
60 < 70	1	30	783	30	2	30	249	30
70 < 80	1	30	559	30	2	30	164	30
80 < 90	1	30	66	30	2	30	30	30
90 < 100	1		30		2	0	0	0
>= 100	1				2	0	0	0
subtotal min		8	3532	8		8	1145	8
subtotal max		240	3619	240		240	1232	240
total min		3540		3540		1153		1153
total max		3859		3859		1472		1472
total min		0,2%	99,8%	0,2%		0,7%	99,3%	0,7%
total max		6,2%	93,8%	6,2%		16,3%	83,7%	16,3%
total min								4693
total max								5331
total min				75,4%				24,6%
total max				72,4%				27,6%

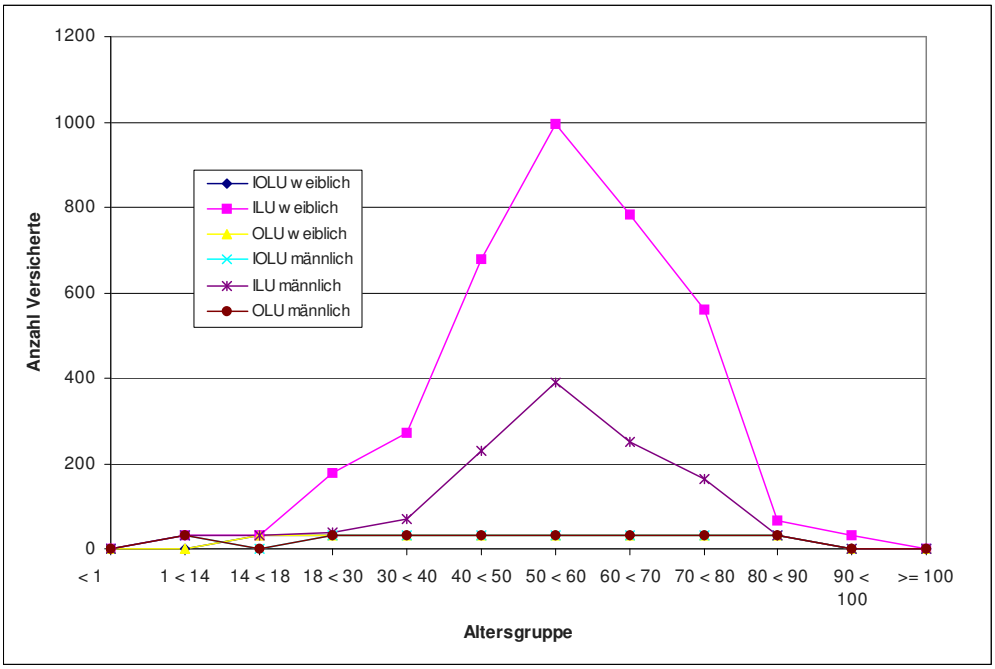


Abbildung 3.5.17.2.2.1: Verordnung von Tocilizumab im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht

3.5.17.2.3 Analyse der Diagnosen in der In-Label-Gruppe

In der ILU-Gruppe fanden sich 16.752 Nennungen von 138 Kodes gemäß Operationalisierung, also die Größe der ILU-Gruppe 3,5fach übersteigend (Tab. 3.5.17.2.3.1). Ursachen können nur Mehrfachkodierungen sein, also Komorbiditäten und oder infolge zwischen Ärzten und über die Quartale variierender Kodiergewohnheiten wechselnde Kodes, auch unterschiedliche Kodes zum selben Sachverhalt. Dennoch ist sicher, daß jedem Versicherten der ILU-Gruppe mindestens einmal einer dieser In-Label-Kodes zugeordnet wurde. Führend war der unspezifische Kode M0699 (Chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen).

Tabelle 3.5.17.2.3.1: Verordnung von Tocilizumab im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU): Versicherte mit Nennung der Indikationen

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen	Anteil an ILU total
M050	Felty-Syndrom	30	0,2%	0,63%
M0500	Felty-Syndrom: Mehrere Lokalisationen	35	0,2%	0,74%
M0502	Felty-Syndrom: Oberarm [Humerus, Ellenbogengelenk]	30	0,2%	0,63%
M0503	Felty-Syndrom: Unterarm [Radius, Ulna, Handgelenk]	30	0,2%	0,63%
M0504	Felty-Syndrom: Hand [Finger, Handwurzel, Mittelhand, Gelenke zwischen diesen Knochen]	30	0,2%	0,63%

M0505	Felty-Syndrom: Beckenregion und Oberschenkel [Becken, Femur, Gesäß, Hüfte, Hüftgelenk, Iliosakralgelenk]	30	0,2%	0,63%
M0506	Felty-Syndrom: Unterschenkel [Fibula, Tibia, Kniegelenk]	30	0,2%	0,63%
M0507	Felty-Syndrom: Knöchel und Fuß [Fußwurzel, Mittelfuß, Zehen, Sprunggelenk, sonstige Gelenke des Fußes]	30	0,2%	0,63%
M0508	Felty-Syndrom: Sonstige [Hals, Kopf, Rippen, Rumpf, Schädel, Wirbelsäule]	30	0,2%	0,63%
M0509	Felty-Syndrom: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen	30	0,2%	0,63%
M051	Lungenmanifestation der seropositiven chronischen Polyarthritis	30	0,2%	0,63%
M0510	Lungenmanifestation der seropositiven chronischen Polyarthritis: Mehrere Lokalisationen	42	0,3%	0,89%
M0511	Lungenmanifestation der seropositiven chronischen Polyarthritis: Schulterregion [Klavikula, Skapula, Akromioklavikular-, Schulter-, Sternoklavikulargelenk]	30	0,2%	0,63%
M0514	Lungenmanifestation der seropositiven chronischen Polyarthritis: Hand [Finger, Handwurzel, Mittelhand, Gelenke zwischen diesen Knochen]	30	0,2%	0,63%
M0518	Lungenmanifestation der seropositiven chronischen Polyarthritis: Sonstige [Hals, Kopf, Rippen, Rumpf, Schädel, Wirbelsäule]	30	0,2%	0,63%
M0519	Lungenmanifestation der seropositiven chronischen Polyarthritis: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen	30	0,2%	0,63%
M052	Vaskulitis bei seropositiver chronischer Polyarthritis	30	0,2%	0,63%
M0520	Vaskulitis bei seropositiver chronischer Polyarthritis: Mehrere Lokalisationen	32	0,2%	0,68%
M0524	Vaskulitis bei seropositiver chronischer Polyarthritis: Hand [Finger, Handwurzel, Mittelhand, Gelenke zwischen diesen Knochen]	30	0,2%	0,63%
M0525	Vaskulitis bei seropositiver chronischer Polyarthritis: Beckenregion und Oberschenkel [Becken, Femur, Gesäß, Hüfte, Hüftgelenk, Iliosakralgelenk]	30	0,2%	0,63%
M0526	Vaskulitis bei seropositiver chronischer Polyarthritis: Unterschenkel [Fibula, Tibia, Kniegelenk]	30	0,2%	0,63%
M0527	Vaskulitis bei seropositiver chronischer Polyarthritis: Knöchel und Fuß [Fußwurzel, Mittelfuß, Zehen, Sprunggelenk, sonstige Gelenke des Fußes]	30	0,2%	0,63%

M0528	Vaskulitis bei seropositiver chronischer Polyarthritis: Sonstige [Hals, Kopf, Rippen, Rumpf, Schädel, Wirbelsäule]	30	0,2%	0,63%
M0529	Vaskulitis bei seropositiver chronischer Polyarthritis: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen	30	0,2%	0,63%
M053	Seropositive chronische Polyarthritis mit Beteiligung sonstiger Organe und Organsysteme	32	0,2%	0,68%
M0530	Seropositive chronische Polyarthritis mit Beteiligung sonstiger Organe und Organsysteme: Mehrere Lokalisationen	161	1,0%	3,41%
M0531	Seropositive chronische Polyarthritis mit Beteiligung sonstiger Organe und Organsysteme: Schulterregion [Klavikula, Skapula, Akromioklavikular-, Schulter-, Sternoklavikulargelenk]	30	0,2%	0,63%
M0532	Seropositive chronische Polyarthritis mit Beteiligung sonstiger Organe und Organsysteme: Oberarm [Humerus, Ellenbogengelenk]	30	0,2%	0,63%
M0533	Seropositive chronische Polyarthritis mit Beteiligung sonstiger Organe und Organsysteme: Unterarm [Radius, Ulna, Handgelenk]	30	0,2%	0,63%
M0534	Seropositive chronische Polyarthritis mit Beteiligung sonstiger Organe und Organsysteme: Hand [Finger, Handwurzel, Mittelhand, Gelenke zwischen diesen Knochen]	30	0,2%	0,63%
M0535	Seropositive chronische Polyarthritis mit Beteiligung sonstiger Organe und Organsysteme: Beckenregion und Oberschenkel [Becken, Femur, Gesäß, Hüfte, Hüftgelenk, Iliosakralgelenk]	30	0,2%	0,63%
M0536	Seropositive chronische Polyarthritis mit Beteiligung sonstiger Organe und Organsysteme: Unterschenkel [Fibula, Tibia, Kniegelenk]	30	0,2%	0,63%
M0537	Seropositive chronische Polyarthritis mit Beteiligung sonstiger Organe und Organsysteme: Knöchel und Fuß [Fußwurzel, Mittelfuß, Zehen, Sprunggelenk, sonstige Gelenke des Fußes]	30	0,2%	0,63%
M0538	Seropositive chronische Polyarthritis mit Beteiligung sonstiger Organe und Organsysteme: Sonstige [Hals, Kopf, Rippen, Rumpf, Schädel, Wirbelsäule]	51	0,3%	1,08%
M0539	Seropositive chronische Polyarthritis mit Beteiligung sonstiger Organe und Organsysteme: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen	45	0,3%	0,95%

M058	Sonstige seropositive chronische Polyarthritis	184	1,1%	3,89%
M0580	Sonstige seropositive chronische Polyarthritis: Mehrere Lokalisationen	1788	10,7%	37,83%
M0581	Sonstige seropositive chronische Polyarthritis: Schulterregion [Klavikula, Skapula, Akromioklavikular-, Schulter-, Sternoklavikulargelenk]	30	0,2%	0,63%
M0582	Sonstige seropositive chronische Polyarthritis: Oberarm [Humerus, Ellenbogengelenk]	30	0,2%	0,63%
M0583	Sonstige seropositive chronische Polyarthritis: Unterarm [Radius, Ulna, Handgelenk]	30	0,2%	0,63%
M0584	Sonstige seropositive chronische Polyarthritis: Hand [Finger, Handwurzel, Mittelhand, Gelenke zwischen diesen Knochen]	68	0,4%	1,44%
M0585	Sonstige seropositive chronische Polyarthritis: Beckenregion und Oberschenkel [Becken, Femur, Gesäß, Hüfte, Hüftgelenk, Iliosakralgelenk]	30	0,2%	0,63%
M0586	Sonstige seropositive chronische Polyarthritis: Unterschenkel [Fibula, Tibia, Kniegelenk]	38	0,2%	0,80%
M0587	Sonstige seropositive chronische Polyarthritis: Knöchel und Fuß [Fußwurzel, Mittelfuß, Zehen, Sprunggelenk, sonstige Gelenke des Fußes]	79	0,5%	1,67%
M0588	Sonstige seropositive chronische Polyarthritis: Sonstige [Hals, Kopf, Rippen, Rumpf, Schädel, Wirbelsäule]	30	0,2%	0,63%
M0589	Sonstige seropositive chronische Polyarthritis: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen	177	1,1%	3,75%
M059	Seropositive chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet	253	1,5%	5,35%
M0590	Seropositive chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Mehrere Lokalisationen	1206	7,2%	25,52%
M0591	Seropositive chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Schulterregion [Klavikula, Skapula, Akromioklavikular-, Schulter-, Sternoklavikulargelenk]	30	0,2%	0,63%
M0592	Seropositive chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Oberarm [Humerus, Ellenbogengelenk]	30	0,2%	0,63%
M0593	Seropositive chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Unterarm [Radius, Ulna, Handgelenk]	30	0,2%	0,63%
M0594	Seropositive chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Hand [Finger, Handwurzel, Mittelhand, Gelenke zwischen diesen Knochen]	55	0,3%	1,16%
M0595	Seropositive chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Beckenregion und Oberschenkel [Becken, Femur, Gesäß, Hüfte, Hüftgelenk, Iliosakralgelenk]	30	0,2%	0,63%

M0596	Seropositive chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Unterschenkel [Fibula, Tibia, Kniegelenk]	30	0,2%	0,63%
M0597	Seropositive chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Knöchel und Fuß [Fußwurzel, Mittelfuß, Zehen, Sprunggelenk, sonstige Gelenke des Fußes]	30	0,2%	0,63%
M0598	Seropositive chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Sonstige [Hals, Kopf, Rippen, Rumpf, Schädel, Wirbelsäule]	30	0,2%	0,63%
M0599	Seropositive chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen	493	2,9%	10,43%
M060	Seronegative chronische Polyarthritis	129	0,8%	2,73%
M0600	Seronegative chronische Polyarthritis: Mehrere Lokalisationen	949	5,7%	20,08%
M0601	Seronegative chronische Polyarthritis: Schulterregion [Klavikula, Skapula, Akromioklavikular-, Schulter-, Sternoklavikulargelenk]	30	0,2%	0,63%
M0603	Seronegative chronische Polyarthritis: Unterarm [Radius, Ulna, Handgelenk]	30	0,2%	0,63%
M0604	Seronegative chronische Polyarthritis: Hand [Finger, Handwurzel, Mittelhand, Gelenke zwischen diesen Knochen]	30	0,2%	0,63%
M0605	Seronegative chronische Polyarthritis: Beckenregion und Oberschenkel [Becken, Femur, Gesäß, Hüfte, Hüftgelenk, Iliosakralgelenk]	30	0,2%	0,63%
M0606	Seronegative chronische Polyarthritis: Unterschenkel [Fibula, Tibia, Kniegelenk]	30	0,2%	0,63%
M0607	Seronegative chronische Polyarthritis: Knöchel und Fuß [Fußwurzel, Mittelfuß, Zehen, Sprunggelenk, sonstige Gelenke des Fußes]	30	0,2%	0,63%
M0608	Seronegative chronische Polyarthritis: Sonstige [Hals, Kopf, Rippen, Rumpf, Schädel, Wirbelsäule]	30	0,2%	0,63%
M0609	Seronegative chronische Polyarthritis: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen	218	1,3%	4,61%
M061	Adulte Form der Still-Krankheit	30	0,2%	0,63%
M0610	Adulte Form der Still-Krankheit: Mehrere Lokalisationen	71	0,4%	1,50%
M0612	Adulte Form der Still-Krankheit: Oberarm [Humerus, Ellenbogengelenk]	30	0,2%	0,63%
M0614	Adulte Form der Still-Krankheit: Hand [Finger, Handwurzel, Mittelhand, Gelenke zwischen diesen Knochen]	30	0,2%	0,63%
M0616	Adulte Form der Still-Krankheit: Unterschenkel [Fibula, Tibia, Kniegelenk]	30	0,2%	0,63%

M0617	Adulte Form der Still-Krankheit: Knöchel und Fuß [Fußwurzel, Mittelfuß, Zehen, Sprunggelenk, sonstige Gelenke des Fußes]	30	0,2%	0,63%
M0618	Adulte Form der Still-Krankheit: Sonstige [Hals, Kopf, Rippen, Rumpf, Schädel, Wirbelsäule]	30	0,2%	0,63%
M0619	Adulte Form der Still-Krankheit: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen	30	0,2%	0,63%
M062	Bursitis bei chronischer Polyarthritis	30	0,2%	0,63%
M0620	Bursitis bei chronischer Polyarthritis: Mehrere Lokalisationen	30	0,2%	0,63%
M0621	Bursitis bei chronischer Polyarthritis: Schulterregion [Klavikula, Skapula, Akromioklavikular-, Schulter-, Sternoklavikulargelenk]	30	0,2%	0,63%
M0622	Bursitis bei chronischer Polyarthritis: Oberarm [Humerus, Ellenbogengelenk]	30	0,2%	0,63%
M0623	Bursitis bei chronischer Polyarthritis: Unterarm [Radius, Ulna, Handgelenk]	30	0,2%	0,63%
M0625	Bursitis bei chronischer Polyarthritis: Beckenregion und Oberschenkel [Becken, Femur, Gesäß, Hüfte, Hüftgelenk, Iliosakralgelenk]	30	0,2%	0,63%
M0626	Bursitis bei chronischer Polyarthritis: Unterschenkel [Fibula, Tibia, Kniegelenk]	30	0,2%	0,63%
M0627	Bursitis bei chronischer Polyarthritis: Knöchel und Fuß [Fußwurzel, Mittelfuß, Zehen, Sprunggelenk, sonstige Gelenke des Fußes]	30	0,2%	0,63%
M0628	Bursitis bei chronischer Polyarthritis: Sonstige [Hals, Kopf, Rippen, Rumpf, Schädel, Wirbelsäule]	30	0,2%	0,63%
M0629	Bursitis bei chronischer Polyarthritis: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen	30	0,2%	0,63%
M063	Rheumaknoten	30	0,2%	0,63%
M0630	Rheumaknoten: Mehrere Lokalisationen	97	0,6%	2,05%
M0631	Rheumaknoten: Schulterregion [Klavikula, Skapula, Akromioklavikular-, Schulter-, Sternoklavikulargelenk]	30	0,2%	0,63%
M0632	Rheumaknoten: Oberarm [Humerus, Ellenbogengelenk]	30	0,2%	0,63%
M0633	Rheumaknoten: Unterarm [Radius, Ulna, Handgelenk]	30	0,2%	0,63%
M0634	Rheumaknoten: Hand [Finger, Handwurzel, Mittelhand, Gelenke zwischen diesen Knochen]	45	0,3%	0,95%
M0635	Rheumaknoten: Beckenregion und Oberschenkel [Becken, Femur, Gesäß, Hüfte, Hüftgelenk, Iliosakralgelenk]	30	0,2%	0,63%
M0636	Rheumaknoten: Unterschenkel [Fibula, Tibia, Kniegelenk]	30	0,2%	0,63%

M0637	Rheumaknoten: Knöchel und Fuß [Fußwurzel, Mittelfuß, Zehen, Sprunggelenk, sonstige Gelenke des Fußes]	30	0,2%	0,63%
M0638	Rheumaknoten: Sonstige [Hals, Kopf, Rippen, Rumpf, Schädel, Wirbelsäule]	30	0,2%	0,63%
M0639	Rheumaknoten: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen	30	0,2%	0,63%
M064	Entzündliche Polyarthropathie	30	0,2%	0,63%
M0640	Entzündliche Polyarthropathie: Mehrere Lokalisationen	63	0,4%	1,33%
M0641	Entzündliche Polyarthropathie: Schulterregion [Klavikula, Skapula, Akromioklavikular-, Schulter-, Sternoklavikulargelenk]	30	0,2%	0,63%
M0643	Entzündliche Polyarthropathie: Unterarm [Radius, Ulna, Handgelenk]	30	0,2%	0,63%
M0644	Entzündliche Polyarthropathie: Hand [Finger, Handwurzel, Mittelhand, Gelenke zwischen diesen Knochen]	30	0,2%	0,63%
M0645	Entzündliche Polyarthropathie: Beckenregion und Oberschenkel [Becken, Femur, Gesäß, Hüfte, Hüftgelenk, Iliosakralgelenk]	30	0,2%	0,63%
M0646	Entzündliche Polyarthropathie: Unterschenkel [Fibula, Tibia, Kniegelenk]	30	0,2%	0,63%
M0647	Entzündliche Polyarthropathie: Knöchel und Fuß [Fußwurzel, Mittelfuß, Zehen, Sprunggelenk, sonstige Gelenke des Fußes]	30	0,2%	0,63%
M0648	Entzündliche Polyarthropathie: Sonstige [Hals, Kopf, Rippen, Rumpf, Schädel, Wirbelsäule]	30	0,2%	0,63%
M0649	Entzündliche Polyarthropathie: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen	30	0,2%	0,63%
M068	Sonstige näher bezeichnete chronische Polyarthritis	51	0,3%	1,08%
M0680	Sonstige näher bezeichnete chronische Polyarthritis: Mehrere Lokalisationen	321	1,9%	6,79%
M0681	Sonstige näher bezeichnete chronische Polyarthritis: Schulterregion [Klavikula, Skapula, Akromioklavikular-, Schulter-, Sternoklavikulargelenk]	30	0,2%	0,63%
M0682	Sonstige näher bezeichnete chronische Polyarthritis: Oberarm [Humerus, Ellenbogengelenk]	30	0,2%	0,63%
M0683	Sonstige näher bezeichnete chronische Polyarthritis: Unterarm [Radius, Ulna, Handgelenk]	30	0,2%	0,63%
M0684	Sonstige näher bezeichnete chronische Polyarthritis: Hand [Finger, Handwurzel, Mittelhand, Gelenke zwischen diesen Knochen]	30	0,2%	0,63%
M0685	Sonstige näher bezeichnete chronische Polyarthritis: Beckenregion und Oberschenkel	30	0,2%	0,63%

	[Becken, Femur, Gesäß, Hüfte, Hüftgelenk, Iliosakralgelenk]			
M0686	Sonstige näher bezeichnete chronische Polyarthritis: Unterschenkel [Fibula, Tibia, Kniegelenk]	30	0,2%	0,63%
M0687	Sonstige näher bezeichnete chronische Polyarthritis: Knöchel und Fuß [Fußwurzel, Mittelfuß, Zehen, Sprunggelenk, sonstige Gelenke des Fußes]	30	0,2%	0,63%
M0688	Sonstige näher bezeichnete chronische Polyarthritis: Sonstige [Hals, Kopf, Rippen, Rumpf, Schädel, Wirbelsäule]	30	0,2%	0,63%
M0689	Sonstige näher bezeichnete chronische Polyarthritis: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen	82	0,5%	1,74%
M069	Chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet	742	4,4%	15,70%
M0690	Chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Mehrere Lokalisationen	2204	13,2%	46,64%
M0691	Chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Schulterregion [Klavikula, Skapula, Akromioklavikular-, Schulter-, Sternoklavikulargelenk]	30	0,2%	0,63%
M0692	Chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Oberarm [Humerus, Ellenbogengelenk]	30	0,2%	0,63%
M0693	Chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Unterarm [Radius, Ulna, Handgelenk]	35	0,2%	0,74%
M0694	Chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Hand [Finger, Handwurzel, Mittelhand, Gelenke zwischen diesen Knochen]	74	0,4%	1,57%
M0695	Chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Beckenregion und Oberschenkel [Becken, Femur, Gesäß, Hüfte, Hüftgelenk, Iliosakralgelenk]	30	0,2%	0,63%
M0696	Chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Unterschenkel [Fibula, Tibia, Kniegelenk]	38	0,2%	0,80%
M0697	Chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Knöchel und Fuß [Fußwurzel, Mittelfuß, Zehen, Sprunggelenk, sonstige Gelenke des Fußes]	53	0,3%	1,12%
M0698	Chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Sonstige [Hals, Kopf, Rippen, Rumpf, Schädel, Wirbelsäule]	33	0,2%	0,70%
M0699	Chronische Polyarthritis, nicht näher bezeichnet: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen	3570	21,3%	75,54%
M082	Juvenile chronische Arthritis, systemisch beginnende Form	30	0,2%	0,63%

M0820	Juvenile chronische Arthritis, systemisch beginnende Form: Mehrere Lokalisationen	58	0,3%	1,23%
M0821	Juvenile chronische Arthritis, systemisch beginnende Form: Schulterregion [Klavikula, Skapula, Akromioklavikular-, Schulter-, Sternoklavikulargelenk]	30	0,2%	0,63%
M0824	Juvenile chronische Arthritis, systemisch beginnende Form: Hand [Finger, Handwurzel, Mittelhand, Gelenke zwischen diesen Knochen]	30	0,2%	0,63%
M0825	Juvenile chronische Arthritis, systemisch beginnende Form: Beckenregion und Oberschenkel [Becken, Femur, Gesäß, Hüfte, Hüftgelenk, Iliosakralgelenk]	30	0,2%	0,63%
M0826	Juvenile chronische Arthritis, systemisch beginnende Form: Unterschenkel [Fibula, Tibia, Kniegelenk]	30	0,2%	0,63%
M0827	Juvenile chronische Arthritis, systemisch beginnende Form: Knöchel und Fuß [Fußwurzel, Mittelfuß, Zehen, Sprunggelenk, sonstige Gelenke des Fußes]	30	0,2%	0,63%
M0828	Juvenile chronische Arthritis, systemisch beginnende Form: Sonstige [Hals, Kopf, Rippen, Rumpf, Schädel, Wirbelsäule]	30	0,2%	0,63%
M0829	Juvenile chronische Arthritis, systemisch beginnende Form: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen	86	0,5%	1,82%
M083	Juvenile chronische Arthritis (seronegativ), polyartikuläre Form	94	0,6%	1,99%
			16752	
			ILU total	4726

3.5.17.2.4 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen

Als Mindestalter wurden 2 Jahre angenommen. Diese Altersgrenze konnte aus methodischen Gründen nicht gewürdigt werden. Gemäß Tabellen 3.5.17.2.2.1 und 3.5.17.2.4.1 waren, soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung zulässt, 0,04% bis 1,2% der Patienten jünger als 14 Jahre entsprechend 2 bis 60 Patienten.

Tabelle 3.5.17.2.4.1: Verordnung von Tocilizumab im Alter von <18 Jahren (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	ILU+OLU
< 1 min	0,00000%	0,00000%	0,00000%	0,000%
1 < 14 min	0,02130%	0,02130%	0,02130%	0,043%
14 < 18 min	0,02130%	0,02130%	0,02130%	0,043%
< 1 max	0,00000%	0,00000%	0,00000%	0,000%
1 < 14 max	0,59500%	0,59500%	0,59500%	1,190%
14 < 18 max	0,59500%	0,59500%	0,59500%	1,190%
AGEGROUP	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	ILU+OLU
0 < 18 min	0,04261%	0,04261%	0,04261%	0,085%

0 < 18 max	1,19000%	1,19000%	1,19000%	2,380%

3.5.17.2.5 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen nach Geschlecht

Als Mindestalter wurden 2 Jahre angenommen. Diese Altersgrenze konnte aus methodischen Gründen nicht gewürdigt werden. Gemäß Tab. 3.5.17.2.2.1 und Tab. 3.5.17.2.5.1 wurde das Alter von 14 Jahren beim männlichen Geschlecht etwa 5fach häufiger unterschritten, soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung erlaubte.

Tabelle 3.5.17.2.5.1: Verordnung von Tocilizumab bei Kindern und Jugendlichen als Anteil aller Verordnungen gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU), differenziert nach Geschlecht (max/min gemäß Datenschutzregelung; 1=w, 2=m).

AGEGROUP	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**
< 1 min	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%
1 < 14 min	1	0,000%	0,028%	0,000%	2	0,087%	0,087%	0,087%
14 < 18 min	1	0,028%	0,028%	0,028%	2	0,000%	0,087%	0,000%
< 1 max	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%
1 < 14 max	1	0,000%	0,777%	0,000%	2	2,038%	2,038%	2,038%
14 < 18 max	1	0,777%	0,777%	0,777%	2	0,000%	2,038%	0,000%
AGEGROUP	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**
0 < 18 min	1	0,028%	0,056%	0,028%	2	0,087%	0,173%	0,087%
0 < 18 max	1	0,777%	1,555%	0,777%	2	2,038%	4,076%	2,038%

3.5.17.2.6 Analyse der Diagnosen in der Off-Label-Gruppe

In der OLU-Gruppe waren infolge der Datenschutzregelung keine Diagnosen zu sichten. Die unquantifizierten Kodes (Tab. 3.5.17.2.6.1) erlaubten – aber eben nicht quantifizierbare – Aufklärung, indem einige – auch seltene - Autoimmunkrankheiten identifiziert wurden, die entsprechend in der Literatur diskutiert werden.

Tabelle 3.5.17.2.6.1: Verordnung von Tocilizumab außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): unquantifizierte Diagnosen

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011
E850	Nichtneuropathische heredofamiliäre Amyloidose
H209	Iridozyklitis, nicht näher bezeichnet
K501	Crohn-Krankheit des Dickdarmes
K509	Crohn-Krankheit, nicht näher bezeichnet
K519	Colitis ulcerosa, nicht näher bezeichnet
L400	Psoriasis vulgaris
L405	Psoriasis-Arthropathie
L405	Psoriasis-Arthropathie
L409	Psoriasis, nicht näher bezeichnet
L930	Diskoider Lupus erythematodes
M0715	Arthritis mutilans: Beckenregion und Oberschenkel [Becken, Femur, Gesäß, Hüfte, Hüftgelenk, Iliosakralgelenk]
M0730	Sonstige psoriatische Arthritiden: Mehrere Lokalisationen
M0739	Sonstige psoriatische Arthritiden: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen

M0740	Arthritis bei Crohn-Krankheit [Enteritis regionalis]: Mehrere Lokalisationen
M0901	Juvenile Arthritis bei Psoriasis: Schulterregion [Klavikula, Skapula, Akromioklavikular-, Schulter-, Sternoklavikulargelenk]
M130	Polyarthritis, nicht näher bezeichnet
M315	Riesenzellarteriitis bei Polymyalgia rheumatica
M316	Sonstige Riesenzellarteriitis
M321	Systemischer Lupus erythematodes mit Beteiligung von Organen oder Organsystemen
M329	Systemischer Lupus erythematodes, nicht näher bezeichnet
M351	Sonstige Overlap-Syndrome
M352	Behçet-Krankheit
M353	Polymyalgia rheumatica
M359	Krankheit mit Systembeteiligung des Bindegewebes, nicht näher bezeichnet
M4500	Spondylitis ankylosans: Mehrere Lokalisationen der Wirbelsäule
M4509	Spondylitis ankylosans: Nicht näher bezeichnete Lokalisation
M7909	Rheumatismus, nicht näher bezeichnet: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen

Der Vergleich der Häufigkeiten (Anteil an der Gruppe) der Nennungen aller ICD-Kodes der OLU-Gruppe mit den Häufigkeiten derselben Kodes der ILU-Gruppe konnte infolge der Datenschutzregelung nicht gelingen.

3.5.17.3 Bewertung:

Der Off-Label-Use von Tocilizumab belief auf etwa 2%. Infolge der Datenschutzregelung konnte eine quantifizierende Aufklärung nicht gelingen. Auf Basis der identifizierten unquantifizierten Diagnosen galt der Off-Label-Use einer Reihe von – auch seltenen - Autoimmunkrankheiten.

Das weibliche Geschlecht hatte einen Anteil von 72% bis 75% (Datenschutzregelung), was aufzuklären angesichts der Vielfalt der Indikationen mit unvertretbarem Aufwand verbunden wäre.

Das Mindestalter von 2 Jahren konnte aus methodischen Gründen nicht gewürdigt werden. Das Alter von 14 Jahren wurde bei 0,04% bis 1,2% entsprechend 2 bis 60 Patienten unterschritten, soweit die Datenschutzregelung eine Aussage erlaubte.

3.5.17.3.1 OLU-Relevanz aus Perspektive seltener Krankheiten

Als seltene Krankheiten konnten eine Reihe Autoimmunkrankheiten identifiziert werden, die den Off-Label-Use motiviert haben könnten.

3.5.17.3.2 OLU-Relevanz aus quantitativer Perspektive

Der Off-Label-Use von Tocilizumab belief sich auf etwa 2%.

Anlage
3.6 Antikonvulsiva - Antiepileptika

3.6.1 Phenobarbital (N03AA02)

3.6.1.1 Anwendungsgebiete (1994/2014)

Verschiedene Formen der Epilepsie (Grand mal, Impulsiv-Petit-mal); Grand mal-Schutz bei Petit mal-Anfällen im Kindesalter.

Hinweis: Phenobarbital ist nicht wirksam bei Absencen sowie zur Prophylaxe und Therapie von Fieberkrämpfen.

Die optimale Behandlungsdauer ist nicht formal festgeschrieben.

Ein Mindestalter ist nicht festgelegt.

Operationalisierung der Anwendungsgebiete:

- G40.- Epilepsie

Kritik der Operationalisierung:

Die Operationalisierbarkeit wurde als nur befriedigend bewertet, insbesondere weil sie wegen der Unschärfe der Formulierung des Anwendungsgebietes überinklusiv bleiben musste. Kontraindikationen konnten – wie generell – aus Gründen der Effizienz nicht berücksichtigt werden.

3.6.1.2 Ergebnisse:

3.6.1.2.1 Übersicht: Verordnungen nach Altersgruppen

Mit Phenobarbital wurden n=16.609 (OLU + ILU) bzw. n=15.887 (ILU + IOLU) Patienten behandelt (Tab. 3.6.1.2.1.1). Bei 99,86% der Patienten standen der Auswertung ambulant und ggf. anläßlich eines stationären Aufenthaltes im Beobachtungszeitraum kodierte Diagnosen, bei dem Rest ausschließlich anläßlich eines stationären Aufenthaltes kodierte Diagnosen zur Verfügung. Patienten mit IOLU machten etwa 76% der OLU-Patienten aus, weshalb auf gesonderte Sichtung der Diagnosen in der IOLU-Gruppe verzichtet wurde. In erster Betrachtung gemäß Operationalisierung betrug ILU 82%, OLU 18%, IOLU 15%, bei ausschließlich ambulant behandelten Patienten ILU 80%, OLU 20%, IOLU 16%. Die Altersverteilung war in den Gruppen vergleichbar (Tab. 3.6.1.2.1.2, Abb. 3.6.1.2.2.1).

Tabelle 3.6.1.2.1.1: Verordnung von Phenobarbital im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU)

	CNT_D_PSID **_IOLU**	CNT_D_PSID **_ILU**	CNT_D_PSID **_OLU**	Anteil IOLU an OLU	Anteil ambulant
	2331	13556	3053	76,35%	
total	15887		16609		
total	14,7%	81,6%	18,4%		

ambulant	2505	13290	3296	76,00%	
	15795		16586		
	15,9%	80,1%	19,9%		99,86%

Die drei Gruppen (ILU, OLU, IOLU) wiesen – soweit die Datenschutzregelung dies ermessen lässt - grundsätzlich ähnliche Altersverteilungen auf (Tab. 3.6.1.2.1.2, Abb. 3.6.1.2.2.1).

Tabelle 3.6.1.2.1.2: Verordnung von Phenobarbital im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	CNT_D_PSID **_IOLU**	CNT_D_PSID **_ILU**	CNT_D_PSID **_OLU**
< 1	356	477	384
1 < 14	408	1606	564
14 < 18	32	324	49
18 < 30	106	1418	151
30 < 40	98	1306	134
40 < 50	166	2372	218
50 < 60	224	2234	286
60 < 70	251	1639	337
70 < 80	427	1577	574
80 < 90	229	553	312
90 < 100	33	50	43
>= 100	30		30
subtotal min	2331	13556	3053
subtotal max	2360	13556	3082
total min	15887		16609
total max	15916		16638
total min	14,7%	81,6%	18,4%
total max	14,8%	81,5%	18,5%

3.6.1.2.2 Übersicht: Verordnungen nach Geschlecht und Altersgruppen

Bei einem Anteil des weiblichen Geschlechts („1“) von knapp 50% lag die Quote des OLU beim männlichen Geschlecht („2“) um etwa relativ 23% niedriger als beim weiblichen Geschlecht (Tab. 3.6.1.2.2.1).

Tabelle 3.6.1.2.2.1: Verordnung von Phenobarbital im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht (1=w, 2=m) (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	SEX	CNT_D_PSID_**IOLU**	CNT_D_PSID_**ILU**	CNT_D_PSID_**OLU**	SEX	CNT_D_PSID_**IOLU**	CNT_D_PSID_**ILU**	CNT_D_PSID_**OLU**
< 1	1	150	200	162	2	206	277	222
1 < 14	1	180	715	251	2	228	891	313
14 < 18	1	30	151	30	2	30	173	30
18 < 30	1	54	651	75	2	52	767	76
30 < 40	1	54	607	75	2	44	699	59

40 < 50	1	91	1076	122	2	75	1296	96
50 < 60	1	123	1056	155	2	101	1178	131
60 < 70	1	154	821	207	2	97	818	130
70 < 80	1	269	864	371	2	158	713	203
80 < 90	1	159	323	227	2	70	230	85
90 < 100	1	30	39	34	2	30	30	30
>= 100	1				2	30	0	30
subtotal min		1236	6503	1680		1034	7043	1318
subtotal max		1294	6503	1709		1121	7072	1405
total min		7739		8183		8077		8361
total max		7797		8212		8193		8477
total min		16,0%	79,5%	20,5%		12,8%	84,2%	15,8%
total max		16,6%	79,2%	20,8%		13,7%	83,4%	16,6%
total min								16544
total max								16689
total min				49,5%				50,5%
total max				49,2%				50,8%

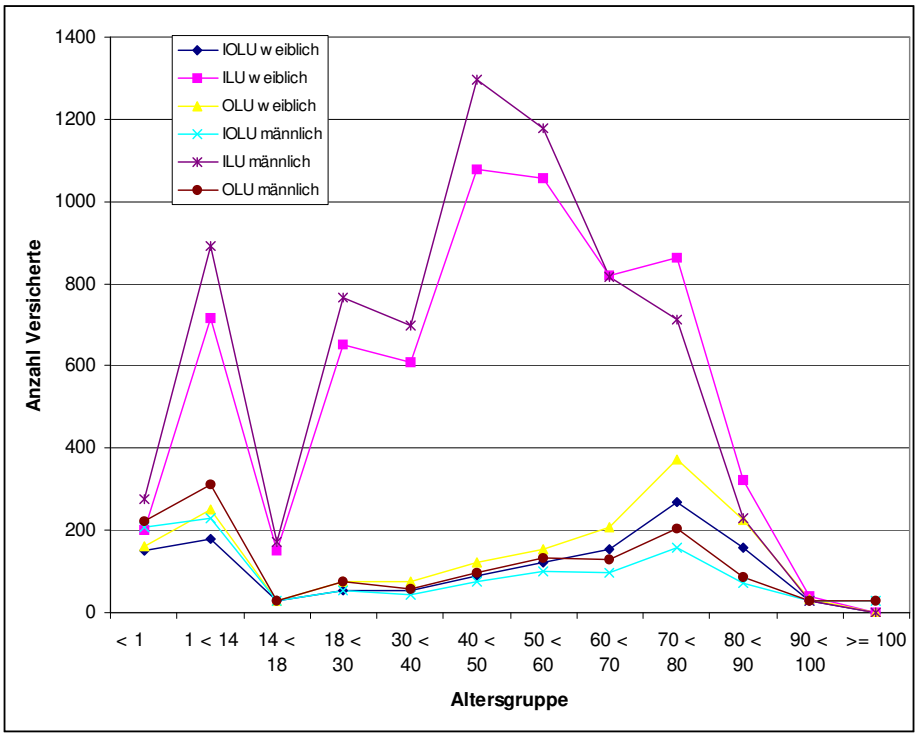


Abbildung 3.6.1.2.2.1: Verordnung von Phenobarbital im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht

3.6.1.2.3 Analyse der Diagnosen in der In-Label-Gruppe

In der ILU-Gruppe fanden sich 29.288 Nennungen von Kodes gemäß Operationalisierung, also mehr als das Doppelte der Größe der ILU-Gruppe (Tab. 3.6.1.2.3.1). Ursachen können nur Mehrfachkodierungen sein, also Komorbiditäten und oder infolge zwischen Ärzten und über die Quartale variierender Kodiergewohnheiten wechselnde Kodes, auch unterschiedliche Kodes zum

selben Sachverhalt. Dennoch ist sicher, daß jedem Versicherten der ILU-Gruppe mindestens einmal einer dieser In-Label-Kodes zugeordnet wurde.

Tabelle 3.6.1.2.3.1: Verordnung von Phenobarbital im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU): Versicherte mit Nennung der Indikationen

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen	Anteil an ILU total
G400	Lokalisationsbezogene (fokale) (partielle) idiopathische Epilepsie und epileptische Syndrome mit fokal beginnenden Anfällen	249	0,9%	1,84%
G4000	Pseudo-Lennox-Syndrom	109	0,4%	0,80%
G4001	CSWS [Continuous spikes and waves during slow-wave sleep]	30	0,1%	0,22%
G4002	Benigne psychomotorische Epilepsie [terror fits]	40	0,1%	0,30%
G4008	Sonstige lokalisationsbezogene (fokale) (partielle) idiopathische Epilepsie und epileptische Syndrome mit fokal beginnenden Anfällen	357	1,2%	2,63%
G4009	Lokalisationsbezogene (fokale) (partielle) idiopathische Epilepsie und epileptische Syndrome mit fokal beginnenden Anfällen, nicht näher bezeichnet	317	1,1%	2,34%
G401	Lokalisationsbezogene (fokale) (partielle) symptomatische Epilepsie und epileptische Syndrome mit einfachen fokalen Anfällen	1790	6,1%	13,20%
G402	Lokalisationsbezogene (fokale) (partielle) symptomatische Epilepsie und epileptische Syndrome mit komplexen fokalen Anfällen	3833	13,1%	28,28%
G403	Generalisierte idiopathische Epilepsie und epileptische Syndrome	3905	13,3%	28,81%
G404	Sonstige generalisierte Epilepsie und epileptische Syndrome	1748	6,0%	12,89%
G405	Spezielle epileptische Syndrome	273	0,9%	2,01%
G406	Grand-mal-Anfälle, nicht näher bezeichnet (mit oder ohne Petit mal)	2274	7,8%	16,77%
G407	Petit-mal-Anfälle, nicht näher bezeichnet, ohne Grand-mal-Anfälle	261	0,9%	1,93%
G408	Sonstige Epilepsien	2160	7,4%	15,93%
G409	Epilepsie, nicht näher bezeichnet	11942	40,8%	88,09%
		29288		
	ILU total			13556
				2,2

Quantitativ führend war der unspezifische Kode „Epilepsie, nicht näher bezeichnet“. Die Dominanz der „Epilepsie, nicht näher bezeichnet“ ist am ehesten einem Trend zu unspezifischem Kodieren zuzuschreiben.

3.6.1.2.4 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen

Da für den Einsatz von Phenobarbital keine Altersgrenzen definiert sind, ist diesbezüglich ein Off-Label-Use unmöglich. Deshalb wird hier nur illustrativ berichtet, daß etwa 20% der mit Phenobarbital behandelten Patienten jünger als 18 Jahre waren (Tab. 3.6.1.2.4.1), wobei der Anteil in der ILU-Gruppe mit etwa 14% mehr als doppelt so hoch wie in der OLU-Gruppe lag.

Tabelle 3.6.1.2.4.1: Verordnung von Phenobarbital im Alter von <18 Jahren (max/min gemäß Datenschutzregelung)

	IOLU	**ILU**	**OLU**	ILU+OLU
< 1 min	2,24083%	2,87194%	2,31200%	
1 < 14 min	2,56814%	9,66946%	3,39575%	
14 < 18 min	0,20142%	1,95075%	0,29502%	
< 1 max	2,23674%	2,86693%	2,30797%	
1 < 14 max	2,56346%	9,65260%	3,38983%	
14 < 18 max	0,20106%	1,94735%	0,29451%	
0 < 18 min	5,01039%	14,49214%	6,00277%	20,495%
0 < 18 max	5,00126%	14,46688%	5,99231%	20,459%

3.6.1.2.5 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen nach Geschlecht

Da für den Einsatz von Phenobarbital keine Altersgrenzen definiert sind, ist diesbezüglich ein Off-Label-Use unmöglich. Deshalb wird hier nur illustrativ berichtet, daß etwa 18% der mit Phenobarbital behandelten Patienten weiblichen Geschlechts jünger als 18 Jahre waren (Tab. 3.6.1.2.5.1), aber 22% des männlichen Geschlechts, wobei der Anteil in den ILU-Gruppen mehr als doppelt so hoch wie in den OLU-Gruppen lag. Die Geschlechtsunterschiede können nicht erklärt werden, da es pauschal, also ohne Differenzierung in spezifische epileptische Syndrome, keine relevanten Unterschiede zwischen den Geschlechtern gibt.

Tabelle 3.6.1.2.5.1: Verordnung von Phenobarbital bei Kindern und Jugendlichen als Anteil aller Verordnungen gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU), differenziert nach Geschlecht (max/min gemäß Datenschutzregelung; 1=w, 2=m)

	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**
< 1 min	1	1,938%	2,444%	1,980%	2	2,550%	3,313%	2,655%
1 < 14 min	1	2,326%	8,738%	3,067%	2	2,823%	10,657%	3,744%
14 < 18 min	1	0,013%	1,845%	0,012%	2	0,012%	2,069%	0,012%
< 1 max	1	1,924%	2,435%	1,973%	2	2,514%	3,268%	2,619%
1 < 14 max	1	2,309%	8,707%	3,057%	2	2,783%	10,511%	3,692%
14 < 18 max	1	0,385%	1,839%	0,365%	2	0,366%	2,041%	0,354%
0 < 18 min	1	4,277%	13,027%	5,059%	2	5,386%	16,039%	6,411%
0 < 18 max	1	4,617%	12,981%	5,395%	2	5,663%	15,819%	6,665%

3.6.1.2.6 Analyse der Diagnosen in der Off-Label-Gruppe

In der OLU-Gruppe waren 101 Diagnosen mit 10.878 Nennungen zu sichten. Tabelle 3.6.1.2.6.1 gibt einen Überblick über die 50 am häufigsten genannten Diagnosen, unter denen sich keine Diagnose findet, die den Off-Label-Use sinnvoll erklären könnte.

Tabelle 3.6.1.2.6.1: Verordnung von Phenobarbital außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): die 50 am häufigsten genannten Diagnosen (81% der Nennungen, 2,9Faches der Gruppengröße)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
I1090	Essentielle Hypertonie, nicht näher bezeichnet: Ohne Angabe einer hypertensiven Krise	857	7,9%	28,1%
Z001	Gesundheitsvorsorgeuntersuchung eines Kindes	440	4,0%	14,4%
I1000	Benigne essentielle Hypertonie: Ohne Angabe einer hypertensiven Krise	421	3,9%	13,8%
J069	Akute Infektion der oberen Atemwege, nicht näher bezeichnet	328	3,0%	10,7%
E1190	Nicht primär insulinabhängiger Diabetes mellitus [Typ-2-Diabetes]: Ohne Komplikationen: Nicht als entgleist bezeichnet	299	2,7%	9,8%
F329	Depressive Episode, nicht näher bezeichnet	274	2,5%	9,0%
I259	Chronische ischämische Herzkrankheit, nicht näher bezeichnet	241	2,2%	7,9%
Z251	Notwendigkeit der Impfung gegen Grippe [Influenza]	240	2,2%	7,9%
H524	Presbyopie	237	2,2%	7,8%
Z763	Gesunde Begleitperson einer kranken Person	237	2,2%	7,8%
E780	Reine Hypercholesterinämie	228	2,1%	7,5%
H522	Astigmatismus	228	2,1%	7,5%
Z238	Notwendigkeit der Impfung gegen sonstige einzelne bakterielle Krankheiten	217	2,0%	7,1%
Z278	Notwendigkeit der Impfung gegen sonstige Kombinationen von Infektionskrankheiten	199	1,8%	6,5%
E785	Hyperlipidämie, nicht näher bezeichnet	198	1,8%	6,5%
Z380	Einling, Geburt im Krankenhaus	194	1,8%	6,4%
M179	Gonarthrose, nicht näher bezeichnet	192	1,8%	6,3%
H520	Hypermetropie	191	1,8%	6,3%
J209	Akute Bronchitis, nicht näher bezeichnet	187	1,7%	6,1%
G479	Schlafstörung, nicht näher bezeichnet	157	1,4%	5,1%
Z269	Notwendigkeit der Impfung gegen nicht näher bezeichnete Infektionskrankheit	156	1,4%	5,1%
Z129	Spezielle Verfahren zur Untersuchung auf Neubildung, nicht näher bezeichnet	144	1,3%	4,7%
N40	Prostatahyperplasie	139	1,3%	4,6%
R14	Flatulenz und verwandte Zustände	138	1,3%	4,5%

I839	Varizen der unteren Extremitäten ohne Ulzeration oder Entzündung	131	1,2%	4,3%
R633	Ernährungsprobleme und unsachgemäße Ernährung	126	1,2%	4,1%
Z000	Ärztliche Allgemeinuntersuchung	125	1,1%	4,1%
R11	Übelkeit und Erbrechen	121	1,1%	4,0%
M8199	Osteoporose, nicht näher bezeichnet: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen	120	1,1%	3,9%
P90	Krämpfe beim Neugeborenen	119	1,1%	3,9%
R509	Fieber, nicht näher bezeichnet	117	1,1%	3,8%
E790	Hyperurikämie ohne Zeichen von entzündlicher Arthritis oder tophischer Gicht	113	1,0%	3,7%
Q211	Vorhofseptumdefekt	113	1,0%	3,7%
R568	Sonstige und nicht näher bezeichnete Krämpfe	106	1,0%	3,5%
R32	Nicht näher bezeichnete Harninkontinenz	105	1,0%	3,4%
N390	Harnwegsinfektion, Lokalisation nicht näher bezeichnet	101	0,9%	3,3%
L22	Windeldermatitis	100	0,9%	3,3%
R451	Ruhelosigkeit und Erregung	100	0,9%	3,3%
B349	Virusinfektion, nicht näher bezeichnet	98	0,9%	3,2%
H269	Katarakt, nicht näher bezeichnet	90	0,8%	2,9%
F83	Kombinierte umschriebene Entwicklungsstörungen	87	0,8%	2,8%
P922	Trinkunlust beim Neugeborenen	86	0,8%	2,8%
I509	Herzinsuffizienz, nicht näher bezeichnet	85	0,8%	2,8%
E049	Nichttoxische Struma, nicht näher bezeichnet	84	0,8%	2,8%
Z961	Vorhandensein eines intraokularen Linsenimplantates	81	0,7%	2,7%
F03	Nicht näher bezeichnete Demenz	80	0,7%	2,6%
P073	Sonstige vor dem Termin Geborene	80	0,7%	2,6%
R42	Schwindel und Taumel	79	0,7%	2,6%
Z921	Dauertherapie (gegenwärtig) mit Antikoagulanzien in der Eigenanamnese	78	0,7%	2,6%
K210	Gastroösophageale Refluxkrankheit mit Ösophagitis	72	0,7%	2,4%

Diese Art der Analyse erlaubt letztlich kaum, weitere Schlußfolgerungen zu ziehen. Deshalb wurden im nächsten Analyseschritt – zweifellos nicht ohne subjektives Ermessen – solche Diagnosen extrahiert, die mit gewisser Wahrscheinlichkeit eigenständiges Motiv für einen off-label-Einsatz von Phenobarbital gegeben haben konnten (Tab. 3.6.1.2.6.2). Hier fanden sich wenige Diagnosen, so daß der formale Off-Label-Use weit überwiegend unerklärt bleiben muss. Verblüffend ist, daß – wenn auch bei sehr wenigen Patienten – Phenobarbital entgegen des expliziten Hinweises in der Formulierung des Anwendungsgebietes bei Fieberkrämpfen eingesetzt wurde, vermutlich als Ausdruck der Fortführung einer Tradition, deren Sinnhaftigkeit inzwischen – gemäß Hinweis - widerlegt wurde. Schlafstörungen dürften „eigentlich“ angesichts des Abhängigkeitspotentials von Phenobarbital und der zahlreichen verfügbaren Alternativen keinesfalls zur Anwendung von Phenobarbital führen.

Der Off-Label-Use von Phenobarbital bleibt also weit überwiegend (ca. 90%) unaufgeklärt, könnte sich aber aus unvollständiger Kodierung erklären. Dagegen allerdings würde sprechen, daß die –

hier nicht gezeigten – Ergebnisse bei inzidentem off-lable-use (IOLU) - angesichts eines Anteils von 76% erwartungsgemäß – keine weiteren Erklärungen lieferten.

Tabelle 3.6.1.2.6.2: Verordnung von Phenobarbital außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): ausgewählte Diagnosen, die einen Off-Label-Use erklären könnten

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
G470	Ein- und Durchschlafstörungen	31	0,3%	1,0%
G479	Schlafstörung, nicht näher bezeichnet	157	1,4%	5,1%
P90	Krämpfe beim Neugeborenen	119	1,1%	3,9%
P961	Entzugssymptome beim Neugeborenen bei Einnahme von abhängigkeitserzeugenden Arzneimitteln oder Drogen durch die Mutter	31	0,3%	1,0%
R560	Fieberkrämpfe	39	0,4%	1,3%
			10878	3053

Beim Vergleich der Häufigkeiten (Anteil an der Gruppe) der Nennungen aller ICD-Kodes der OLU-Gruppe mit den Häufigkeiten derselben Kodes der ILU-Gruppe wurden mit zwei Ausnahmen alle 314 Kodes der OLU-Gruppe (die Diskrepanz erklärt sich daraus, daß hier die reaggregierten Daten ohne Differenzierung nach Altersgruppen zugrunde lagen) auch in der ILU-Gruppe angetroffen. Das bedeutet, daß in der ILU-Gruppe nahezu alle Diagnosen als Komorbiditäten oder Diagnosewechsel im Beobachtungszeitraum vertreten waren, die in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use hätten motiviert haben können, sofern es sich nicht um scheinbaren Off-Label-Use infolge unvollständiger Kodierung handelte. 136 Kodes waren in der OLU-Gruppe – wenig - häufiger als in der ILU-Gruppe, 178 Kodes in der ILU-Gruppe (Abb. 3.6.1.2.6.1). Formallogisch kann nicht davon ausgegangen werden, nur die in der OLU-Gruppe häufigeren Diagnosen kämen als Motiv für einen Off-Label-Use in Frage, denn z.B. eine Komorbidität in der ILU-Gruppe kann sehr wohl in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use initiiert haben. Zu den – nicht zwangsläufig disjunkten - Diagnosen mit den größten Unterschieden der Häufigkeiten gehörten als den Off-Label-Use möglicherweise begründende Indikationen Schlafstörungen und Tremor (Tab. 3.6.1.2.6.3).

Die beiden nur in der OLU-Gruppe angetroffenen Kodes betrafen K710 (1,18% der OLU-Gruppe, Toxische Leberkrankheit mit Cholestase) und P961(1,24% der OLU-Gruppe, Entzugssymptome beim Neugeborenen bei Einnahme von abhängigkeitserzeugenden Arzneimitteln oder Drogen durch die Mutter); beide Kodes kommen als Motiv für einen Off-Label-Use in Frage.

Warum in der ILU-Gruppe Indikationen häufiger als Komorbiditäten vertreten waren als sie in der OLU-Gruppe als putative off-label-Indikationen auftraten (Tab. 3.6.1.2.6.4), lässt sich wohl nur als Zufall erklären.

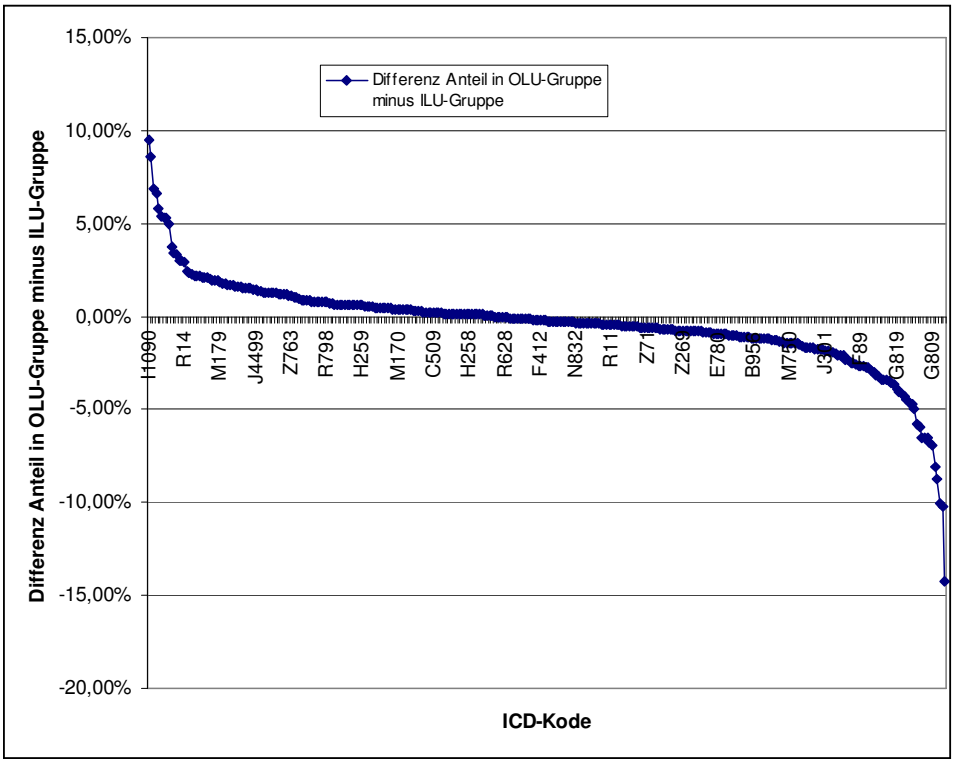


Abbildung 3.6.1.2.6.1: Verordnung von Phenobarbital außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) der Diagnosen

Tabelle 3.6.1.2.6.3: Verordnung von Phenobarbital außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Die 11 Diagnosen mit den größten Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) der Diagnosen (1,4-Faches der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	Differenz Anteil in OLU-Gruppe minus ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an OLU-Gruppe	ErsterWert von ICD_TITEL_2010/2011
I1090	9,51%	22,06%	31,58%	Essentielle Hypertonie, nicht näher bezeichnet: Ohne Angabe einer hypertensiven Krise
Z001	8,62%	5,92%	14,54%	Gesundheitsvorsorgeuntersuchung eines Kindes
E1190	6,91%	6,20%	13,10%	Nicht primär insulinabhängiger Diabetes mellitus [Typ-2-Diabetes]: Ohne Komplikationen: Nicht als entgleist bezeichnet
G479	6,58%	3,80%	10,38%	Schlafstörung, nicht näher bezeichnet
Z380	5,84%	2,22%	8,06%	Einling, Geburt im Krankenhaus
I1000	5,41%	11,39%	16,80%	Benigne essentielle Hypertonie: Ohne Angabe einer hypertensiven Krise
R251	5,31%	0,72%	6,03%	Tremor, nicht näher bezeichnet
G250	5,30%	0,56%	5,86%	Essentieller Tremor

I259	4,99%	5,72%	10,71%	Chronische ischämische Herzkrankheit, nicht näher bezeichnet
G470	3,74%	3,07%	6,81%	Ein- und Durchschlafstörungen
F329	3,45%	9,82%	13,27%	Depressive Episode, nicht näher bezeichnet

Tabelle 3.6.1.2.6.4: Verordnung von Phenobarbital außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Die 10 Diagnosen mit den größten negativen (also in der ILU-Gruppe häufiger) Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) der Diagnosen (60% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	Differenz Anteil in OLU-Gruppe minus ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an OLU-Gruppe	ErsterWert von ICD_TITEL_2010/2011
Z129	-6,50%	15,48%	8,97%	Spezielle Verfahren zur Untersuchung auf Neubildung, nicht näher bezeichnet
R568	-6,51%	13,09%	6,58%	Sonstige und nicht näher bezeichnete Krämpfe
F83	-6,54%	10,44%	3,90%	Kombinierte umschriebene Entwicklungsstörungen
H612	-6,74%	12,31%	5,57%	Zeruminalpfropf
G809	-6,96%	8,01%	1,05%	Infantile Zerebralparese, nicht näher bezeichnet
G8249	-8,05%	10,37%	2,33%	Spastische Tetraparese und Tetraplegie: Nicht näher bezeichnet
R15	-8,75%	12,94%	4,19%	Stuhlinkontinenz
Z251	-10,07%	24,28%	14,22%	Notwendigkeit der Impfung gegen Grippe [Influenza]
R32	-10,21%	20,29%	10,09%	Nicht näher bezeichnete Harninkontinenz
F799	-14,28%	17,26%	2,98%	Nicht näher bezeichnete Intelligenzminderung: Ohne Angabe einer Verhaltensstörung

3.6.1.3 Bewertung:

Phenobarbital wurde formal mit etwa 18% off-label verordnet. Dieser Off-Label-Use konnte weit überwiegend nicht erklärt werden. Es ist nicht auszuschließen, daß unvollständiges Kodieren zugrunde liegt.

3.6.1.3.1 OLU-Relevanz aus Perspektive seltener Krankheiten

Es ließen sich keine Indikationen für Phenobarbital bei einer seltenen Krankheit erkennen. Unter den beiden nur in der OLU-Gruppe angetroffenen Kodes könnte K710 (1,18% der OLU-Gruppe, Toxische Leberkrankheit mit Cholestase) der Pruritustherapie bei Cholestase im Neugeborenenalter (eigentlich zu kodieren mit P59.-) oder auch bei Cholestase in anderem Alter gegolten haben. P961 (1,24% der OLU-Gruppe, Entzugssymptome beim Neugeborenen bei Einnahme von abhängigkeitserzeugenden

Arzneimitteln oder Drogen durch die Mutter) wird im Orphanet nicht als seltene Krankheit gelistet – über die Prävalenz des Problems dürfte wenig bekannt sein.

3.6.1.3.2 OLU-Relevanz aus quantitativer Perspektive

Formal etwa 18% (mit nicht zu ermessendem Anteil zugrunde liegender unvollständiger Kodierung) der Verordnungen (mindestens eine Dosis an eine Person) galten dem Off-Label-Use, für den sich nur bei etwa 10% näherungsweise plausible Erklärungen fanden.

3.6.2 Primidon (N03AA03)

3.6.2.1 Anwendungsgebiete (2012/2014)

- Epileptische Anfälle, besonders Grand-mal-Anfälle, fokale Anfälle (Jackson-Anfälle, Adversivkrämpfe, psychomotorische Anfälle u. a.), myoklonische Anfälle des Jugendalters (Impulsiv-Petit-mal).
- Bei Absencen und anderen kindlichen Petit-mal-Epilepsien ist Primidon bei entsprechenden EEG-Anzeichen als Grand-mal-Prophylaxe indiziert.

Die optimale Behandlungsdauer ist nicht formal festgeschrieben.

Ein Mindestalter ist nicht festgelegt.

Operationalisierung der Anwendungsgebiete:

- G40.- Epilepsie

Kritik der Operationalisierung:

Die Operationalisierbarkeit wurde wegen der Unschärfe der Formulierung des Anwendungsgebietes als nur befriedigend bewertet, insbesondere weil Primidon bei . Absencen und anderen kindlichen Petit-mal-Epilepsien nicht originär, sondern nur zur Grand-mal-Prophylaxe indiziert ist und die ICD10-GM keine hinreichend differenzierte Abbildung der verschiedenen Episelpsieformen erlaubt. Kontraindikationen konnten – wie generell – aus Gründen der Effizienz nicht berücksichtigt werden.

3.6.2.2 Ergebnisse:

3.6.2.2.1 Übersicht: Verordnungen nach Altersgruppen

Mit Primidon wurden n=51.865 (OLU + ILU) bzw. n=47.908 (ILU + IOLU) Patienten behandelt (Tab. 3.6.2.2.1.1). Bei 99,96% der Patienten standen der Auswertung ambulant und ggf. anläßlich eines stationären Aufenthaltes im Beobachtungszeitraum kodierte Diagnosen, bei dem Rest ausschließlich anläßlich eines stationären Aufenthaltes kodierte Diagnosen zur Verfügung. Patienten mit IOLU machten etwa 84% der OLU-Patienten aus, weshalb auf gesonderte Sichtung der Diagnosen in der IOLU-Gruppe verzichtet wird. In erster Betrachtung gemäß Operationalisierung betrug ILU 55%, OLU 45%, IOLU 40%. Die Gruppen unterschieden sich in der Altersverteilung (Tab. 3.6.2.2.1.2, Abb. 3.6.2.2.2.1).

Tabelle 3.6.2.2.1.1: Verordnung von Primidon im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter off-label-use (OLU) und als inzidenter off-label-use (IOLU)

	CNT_D_PSID_**IOLU**	CNT_D_PSID_**ILU**	CNT_D_PSID_**OLU**	Anteil IOLU an OLU	Anteil ambulant
	19390	28518	23347	83,05%	
total	47908		51865		
total	40,5%	55,0%	45,0%		
ambulant	19968	27762	24082	82,92%	
	47730		51844		
	41,8%	53,5%	46,5%		99,96%

Die drei Gruppen (ILU, OLU, IOLU) wiesen – soweit die Datenschutzregelung dies ermessen lässt - unterschiedliche Altersverteilungen auf (Tab. 3.6.2.2.1.2): Die OLU-Gruppen waren älter.

Tabelle 3.6.2.2.1.2: Verordnung von Primidon im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter off-label-use (OLU) und als inzidenter off-label-use (IOLU) nach Altersgruppen (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	CNT_D_PSID_**IOLU**	CNT_D_PSID_**ILU**	CNT_D_PSID_**OLU**
< 1		30	
1 < 14	30	165	30
14 < 18	30	139	30
18 < 30	211	1125	256
30 < 40	287	2121	353
40 < 50	830	5975	1019
50 < 60	1593	6606	1910
60 < 70	3536	5013	4335
70 < 80	8755	5313	10462
80 < 90	3862	1917	4643
90 < 100	281	141	326
>= 100	30	30	30
subtotal min	19358	28517	23307
subtotal max	19445	28575	23394
total min	47875		51824
total max	48020		51969
total min	40,4%	55,0%	45,0%
total max	40,5%	55,0%	45,0%

3.6.2.2.2 Übersicht: Verordnungen nach Geschlecht und Altersgruppen

Bei einem Anteil des weiblichen Geschlechts („1“) von knapp 50% lag die Quote des OLU beim männlichen Geschlecht („2“) nur marginal niedriger als beim weiblichen Geschlecht (Tab. 3.6.2.2.2.1).

Tabelle 3.6.2.2.2.1: Verordnung von Primidon im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter off-label-use (OLU) und als inzidenter off-label-use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht (1=w, 2=m) (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	SEX	CNT_D_PSID_**IOLU**	CNT_D_PSID_**ILU**	CNT_D_PSID_**OLU**	SEX	CNT_D_PSID_**IOLU**	CNT_D_PSID_**ILU**	CNT_D_PSID_**OLU**
< 1	1				2	0	30	0
1 < 14	1	30	71	30	2	30	94	30
14 < 18	1	30	55	30	2	30	84	30
18 < 30	1	92	537	109	2	119	588	147
30 < 40	1	139	948	169	2	148	1173	184
40 < 50	1	397	2749	498	2	433	3226	521
50 < 60	1	728	3061	878	2	865	3545	1032
60 < 70	1	1573	2483	1938	2	1963	2530	2397
70 < 80	1	4402	2819	5220	2	4353	2494	5242

80 < 90	1	2302	1117	2747	2	1560	800	1896
90 < 100	1	209	104	246	2	72	37	80
>= 100	1	30		30	2	30	30	30
subtotal min		9845	13944	11808		9516	14573	11502
subtotal max		9932	13944	11895		9603	14631	11589
total min		23789		25752		24089		26075
total max		23876		25839		24234		26220
total min		41,4%	54,1%	45,9%		39,5%	55,9%	44,1%
total max		41,6%	54,0%	46,0%		39,6%	55,8%	44,2%
total min								51827
total max								52059
total min				49,7%				50,3%
total max				49,6%				50,4%

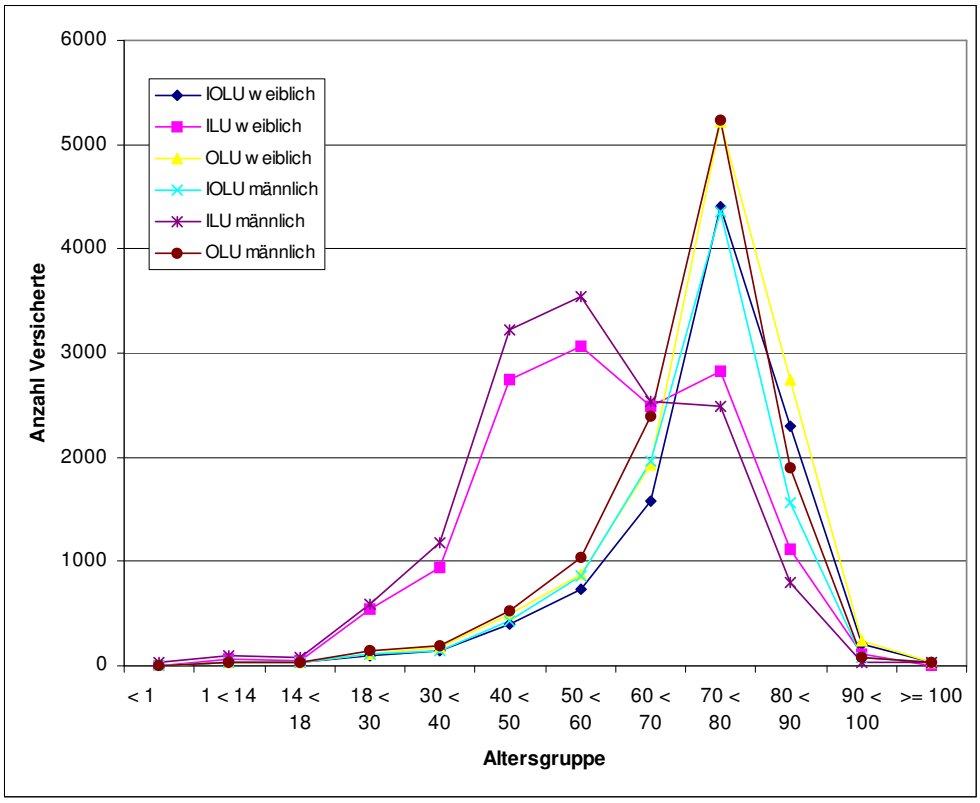


Abbildung 3.6.2.2.2.1: Verordnung von Primidon im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter off-label-use (OLU) und als inzidenter off-label-use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht

3.6.2.2.3 Analyse der Diagnosen in der In-Label-Gruppe

In der ILU-Gruppe fanden sich 44.131 Nennungen von Kodes gemäß Operationalisierung, also etwa das Doppelte der Größe der ILU-Gruppe (Tab. 3.6.2.2.3.1). Ursachen können nur Mehrfachkodierungen sein, also Komorbiditäten und oder infolge zwischen Ärzten und über die Quartale variierender Kodiergewohnheiten wechselnde Kodes, auch unterschiedliche Kodes zum

selben Sachverhalt. Dennoch ist sicher, daß jedem Versicherten der ILU-Gruppe mindestens einmal einer dieser In-Label-Kodes zugeordnet wurde.

Tabelle 3.6.2.2.3.1: Verordnung von Primidon im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU): Versicherte mit Nennung der Indikationen

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen	Anteil an ILU total
G400	Lokalisationsbezogene (fokale) (partielle) idiopathische Epilepsie und epileptische Syndrome mit fokal beginnenden Anfällen	602	1,1%	2,11%
G4000	Pseudo-Lennox-Syndrom	242	0,5%	0,85%
G4001	CSWS [Continuous spikes and waves during slow-wave sleep]	30	0,1%	0,11%
G4002	Benigne psychomotorische Epilepsie [terror fits]	93	0,2%	0,33%
G4008	Sonstige lokalisationsbezogene (fokale) (partielle) idiopathische Epilepsie und epileptische Syndrome mit fokal beginnenden Anfällen	421	0,8%	1,48%
G4009	Lokalisationsbezogene (fokale) (partielle) idiopathische Epilepsie und epileptische Syndrome mit fokal beginnenden Anfällen, nicht näher bezeichnet	550	1,0%	1,93%
G401	Lokalisationsbezogene (fokale) (partielle) symptomatische Epilepsie und epileptische Syndrome mit einfachen fokalen Anfällen	2747	5,1%	9,63%
G402	Lokalisationsbezogene (fokale) (partielle) symptomatische Epilepsie und epileptische Syndrome mit komplexen fokalen Anfällen	5059	9,4%	17,74%
G403	Generalisierte idiopathische Epilepsie und epileptische Syndrome	7115	13,2%	24,95%
G404	Sonstige generalisierte Epilepsie und epileptische Syndrome	2302	4,3%	8,07%
G405	Spezielle epileptische Syndrome	428	0,8%	1,50%
G406	Grand-mal-Anfälle, nicht näher bezeichnet (mit oder ohne Petit mal)	4305	8,0%	15,10%
G407	Petit-mal-Anfälle, nicht näher bezeichnet, ohne Grand-mal-Anfälle	576	1,1%	2,02%
G408	Sonstige Epilepsien	4233	7,9%	14,84%
G409	Epilepsie, nicht näher bezeichnet	25050	46,6%	87,84%
			53753	
			ILU total	28518

Quantitativ führend war der unspezifische Kode „Epilepsie, nicht näher bezeichnet“ mit etwa 88%. Die Dominanz der „Epilepsie, nicht näher bezeichnet“ ist am ehesten einem Trend zu unspezifischem Kodieren zuzuschreiben.

3.6.2.2.4 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen

Da für den Einsatz von Primidon keine Altersgrenzen definiert sind, ist diesbezüglich ein off-label-use unmöglich. Deshalb wird hier nur illustrativ berichtet, daß etwa 0,7% der mit Primidon behandelten Patienten jünger als 18 Jahre waren (Tab. 3.6.2.2.4.1), wobei der Anteil in der OLU-Gruppe deutlich geringer als in der ILU-Gruppe war.

Tabelle 3.6.2.2.4.1: Verordnung von Primidon im Alter von <18 Jahren (max/min gemäß Datenschutzregelung)

	IOLU	**ILU**	**OLU**	**ILU+OLU**
< 1 min	0,00000%	0,00193%	0,00000%	0,002%
1 < 14 min	0,00209%	0,31839%	0,00193%	0,320%
14 < 18 min	0,00209%	0,26822%	0,00193%	0,270%
< 1 max	0,00000%	0,05773%	0,00000%	0,058%
1 < 14 max	0,06247%	0,31750%	0,05773%	0,375%
14 < 18 max	0,06247%	0,26747%	0,05773%	0,325%
AGEGROUP	CNT_D_PSID_**IOLU**	CNT_D_PSID_**ILU**	CNT_D_PSID_**OLU**	**ILU+OLU**
0 < 18 min	0,00418%	0,58853%	0,00386%	0,592%
0 < 18 max	0,12495%	0,64269%	0,11545%	0,758%

3.6.2.2.5 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen nach Geschlecht

Da für den Einsatz von Primidon keine Altersgrenzen definiert sind, ist diesbezüglich ein off-label-use unmöglich. Deshalb wird hier nur illustrativ berichtet, daß sich keine bedeutsamen Unterschiede zwischen den Geschlechtern fanden (Tab. 3.6.2.2.5.1).

Tabelle 3.6.2.2.5.1: Verordnung von Primidon bei Kindern und Jugendlichen als Anteil aller Verordnungen gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter off-label-use (OLU) und als inzidenter off-label-use (IOLU), differenziert nach Geschlecht (max/min gemäß Datenschutzregelung; 1=w, 2=m)

	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**
< 1 min	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,004%	0,000%
1 < 14 min	1	0,004%	0,276%	0,004%	2	0,004%	0,360%	0,004%
14 < 18 min	1	0,004%	0,214%	0,004%	2	0,004%	0,322%	0,004%
< 1 max	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,114%	0,000%
1 < 14 max	1	0,126%	0,275%	0,116%	2	0,124%	0,359%	0,114%
14 < 18 max	1	0,126%	0,213%	0,116%	2	0,124%	0,320%	0,114%
AGEGROUP	SEX	CNT_D_PSID_**IOLU**	CNT_D_PSID_**ILU**	CNT_D_PSID_**OLU**	SEX	CNT_D_PSID_**IOLU**	CNT_D_PSID_**ILU**	CNT_D_PSID_**OLU**
0 < 18 min	1	0,008%	0,489%	0,008%	2	0,008%	0,686%	0,008%
0 < 18 max	1	0,251%	0,488%	0,232%	2	0,248%	0,793%	0,229%

3.6.2.2.6 Analyse der Diagnosen in der Off-Label-Gruppe

In der OLU-Gruppe waren 1.878 Diagnosen mit 682.160 Nennungen zu sichten. Tabelle 3.6.2.2.6.1 gibt einen Überblick über die 50 am häufigsten genannten Diagnosen, unter denen sich nur zwei Diagnosen fanden, die einen off-label-use sinnvoll erklären könnten: an Rang 2 der Kode G250 (Essentieller Tremor) mit 62,2% der OLU-Gruppe und an Rang 3 der Kode R251 (Tremor, nicht

näher bezeichnet) mit 39,7% der OLU-Gruppe. Formal könnten diese beiden Diagnosen den off-label-use nahezu vollständig erklären; jedoch kann nicht ohne weiteres vorausgesetzt werden, daß der Kode R251 im Beobachtungszeitraum nicht zumindest bei einem Teil der Patienten mit dem Kode G250 kodiert wurde. In der Literatur, auch in Leitlinien, finden sich Empfehlungen, Primidon bei essentiellem Tremor einzusetzen, wenn andere Medikamente nicht gewirkt haben. Insbesondere indem Primidon Prodrug von Phenobarbital ist, können sich Fragen der Vertretbarkeit dieses off-label-use stellen; diese zu kommentieren, kann nicht Gegenstand dieser Analyse sein. Bei den übrigen Diagnosen dürfte es sich um Komorbiditäten im Beobachtungszeitraum von 2 Jahren handeln.

Tabelle 3.6.2.2.6.1: Verordnung von Primidon außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als off-label-use (OLU): die 40 am häufigsten genannten Diagnosen (83% der Nennungen, 295% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
G250	Essentieller Tremor	14517	17,5%	62,2%
R251	Tremor, nicht näher bezeichnet	9272	11,2%	39,7%
G2090	Primäres Parkinson-Syndrom, nicht näher bezeichnet: Ohne Wirkungsfluktuation	5755	7,0%	24,6%
F329	Depressive Episode, nicht näher bezeichnet	5077	6,1%	21,7%
F459	Somatoforme Störung, nicht näher bezeichnet	2101	2,5%	9,0%
F321	Mittelgradige depressive Episode	1928	2,3%	8,3%
R522	Sonstiger chronischer Schmerz	1923	2,3%	8,2%
F03	Nicht näher bezeichnete Demenz	1801	2,2%	7,7%
G2000	Primäres Parkinson-Syndrom mit fehlender oder geringer Beeinträchtigung: Ohne Wirkungsfluktuation	1654	2,0%	7,1%
G252	Sonstige näher bezeichnete Tremorformen	1559	1,9%	6,7%
G2010	Primäres Parkinson-Syndrom mit mäßiger bis schwerer Beeinträchtigung: Ohne Wirkungsfluktuation	1525	1,8%	6,5%
F432	Anpassungsstörungen	1241	1,5%	5,3%
F171	Psychische und Verhaltensstörungen durch Tabak: Schädlicher Gebrauch	1202	1,5%	5,1%
F412	Angst und depressive Störung, gemischt	1076	1,3%	4,6%
F322	Schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome	1016	1,2%	4,4%
F341	Dysthymia	990	1,2%	4,2%
F328	Sonstige depressive Episoden	935	1,1%	4,0%
F069	Nicht näher bezeichnete organische psychische Störung aufgrund einer Schädigung oder Funktionsstörung des Gehirns oder einer körperlichen Krankheit	907	1,1%	3,9%
F320	Leichte depressive Episode	878	1,1%	3,8%
G2581	Syndrom der unruhigen Beine [Restless-Legs-Syndrom]	864	1,0%	3,7%
F339	Rezidivierende depressive Störung, nicht näher bezeichnet	838	1,0%	3,6%

F331	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig mittelgradige Episode	817	1,0%	3,5%
F419	Angststörung, nicht näher bezeichnet	789	1,0%	3,4%
F522	Versagen genitaler Reaktionen	776	0,9%	3,3%
F411	Generalisierte Angststörung	766	0,9%	3,3%
G2011	Primäres Parkinson-Syndrom mit mäßiger bis schwerer Beeinträchtigung: Mit Wirkungsfluktuation	760	0,9%	3,3%
F450	Somatisierungsstörung	748	0,9%	3,2%
G209	Primäres Parkinson-Syndrom, nicht näher bezeichnet	704	0,9%	3,0%
R529	Schmerz, nicht näher bezeichnet	702	0,8%	3,0%
F067	Leichte kognitive Störung	644	0,8%	2,8%
F102	Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol: Abhängigkeitssyndrom	600	0,7%	2,6%
F458	Sonstige somatoforme Störungen	591	0,7%	2,5%
F332	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode ohne psychotische Symptome	573	0,7%	2,5%
F480	Neurasthenie	570	0,7%	2,4%
F070	Organische Persönlichkeitsstörung	549	0,7%	2,4%
G200	Primäres Parkinson-Syndrom mit fehlender oder geringer Beeinträchtigung	493	0,6%	2,1%
F4541	Chronische Schmerzstörung mit somatischen und psychischen Faktoren	448	0,5%	1,9%
F001	Demenz bei Alzheimer-Krankheit, mit spätem Beginn (Typ 1)	445	0,5%	1,9%
G201	Primäres Parkinson-Syndrom mit mäßiger bis schwerer Beeinträchtigung	427	0,5%	1,8%
F410	Panikstörung [episodisch paroxysmale Angst]	422	0,5%	1,8%

Auffällig war die häufige Nennung von Kodes aus dem Bereich der Parkinson-Syndrome (mindestens bei 25% der OLU-Gruppe; die Nennungen können nicht ohne weiteres addiert werden). Hier wäre denkbar, daß Primidon hier gegen einen - sekundären - orthostatischen Tremor eingesetzt wurde, wofür es Empfehlungen in der Literatur gibt. Dieser orthostatische Tremor wäre formal (bei vollständiger Kodierung) mit dem Kode R251 bereits erfasst. In der Literatur finden sich aber gelegentlich auch Empfehlungen, den originär mit der Parkinson-Krankheit verbundenen Tremor mit Primidon zu behandeln.

Beim Vergleich der Häufigkeiten (Anteil an der Gruppe) der Nennungen aller ICD-Kodes der OLU-Gruppe mit den Häufigkeiten derselben Kodes der ILU-Gruppe wurden 177 Kodes nicht in der ILU-Gruppe angetroffen. Das bedeutet, daß in der ILU-Gruppe nahezu alle Diagnosen als Komorbiditäten oder Diagnosewechsel im Beobachtungszeitraum vertreten waren, die in der OLU-Gruppe den off-label-use hätten motiviert haben können, sofern es sich nicht um scheinbaren off-label-use infolge unvollständiger Kodierung handelte. 1.239 Kodes waren in der OLU-Gruppe häufiger als in der ILU-Gruppe, 639 Kodes in der ILU-Gruppe (Abb. 3.6.2.2.6.1). Formallogisch kann nicht davon ausgegangen werden, nur die in der OLU-Gruppe häufigeren Diagnosen kämen als Motiv für einen off-label-use in Frage, denn z.B. eine Komorbidität in der ILU-Gruppe kann sehr wohl in der OLU-Gruppe den off-label-use initiiert haben. Zu den – nicht zwangsläufig disjunkten - Diagnosen mit den größten Unterschieden der Häufigkeiten gehörten als mögliche Motive für den off-label-use verschiedene mit Tremor assoziierte Krankheiten (Tab. 3.6.2.2.6.2).

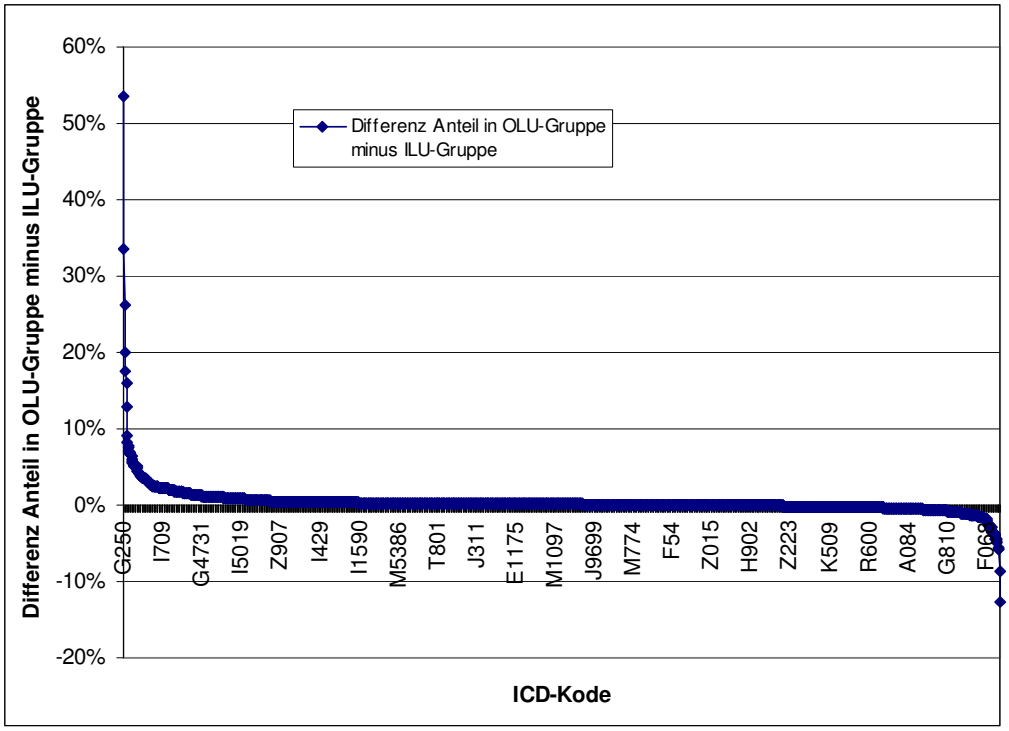


Abbildung 3.6.2.2.6.1: Verordnung von Primidon außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als off-label-use (OLU): Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) der Diagnosen

Tabelle 3.6.2.2.6.2: Verordnung von Primidon außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als off-label-use (OLU): Die 20 Diagnosen mit den größten Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) der Diagnosen (215% der ILU-Gruppe, 486% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	Differenz Anteil in OLU-Gruppe minus ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an OLU-Gruppe	ErsterWert von ICD_TITEL_2010/2011
G250	53,50%	8,68%	62,18%	Essentieller Tremor
R251	33,49%	6,23%	39,71%	Tremor, nicht näher bezeichnet
I1090	26,22%	36,06%	62,28%	Essentielle Hypertonie, nicht näher bezeichnet: Ohne Angabe einer hypertensiven Krise
G2090	20,07%	4,58%	24,65%	Primäres Parkinson-Syndrom, nicht näher bezeichnet: Ohne Wirkungsfluktuation
I1000	17,56%	19,59%	37,14%	Benigne essentielle Hypertonie: Ohne Angabe einer hypertensiven Krise
E1190	16,11%	11,57%	27,67%	Nicht primär insulinabhängiger Diabetes mellitus [Typ-2-Diabetes]: Ohne Komplikationen: Nicht als entgleist bezeichnet

I259	12,93%	10,03%	22,96%	Chronische ischämische Herzkrankheit, nicht näher bezeichnet
N40	9,21%	9,96%	19,17%	Prostatahyperplasie
E785	8,22%	13,27%	21,49%	Hyperlipidämie, nicht näher bezeichnet
Z921	7,75%	5,96%	13,71%	Dauertherapie (gegenwärtig) mit Antikoagulanzien in der Eigenanamnese
F329	7,61%	14,13%	21,75%	Depressive Episode, nicht näher bezeichnet
E780	7,19%	17,88%	25,07%	Reine Hypercholesterinämie
E1490	6,98%	5,31%	12,28%	Nicht näher bezeichneter Diabetes mellitus: Ohne Komplikationen: Nicht als entgleist bezeichnet
E790	6,96%	7,98%	14,95%	Hyperurikämie ohne Zeichen von entzündlicher Arthritis oder tophischer Gicht
M179	6,73%	11,26%	17,99%	Gonarthrose, nicht näher bezeichnet
G629	6,59%	4,81%	11,40%	Polyneuropathie, nicht näher bezeichnet
H524	6,55%	19,45%	26,00%	Presbyopie
G2000	5,93%	1,15%	7,08%	Primäres Parkinson-Syndrom mit fehlender oder geringer Beeinträchtigung: Ohne Wirkungsfluktuation
J4499	5,72%	5,82%	11,54%	Chronische obstruktive Lungenkrankheit, nicht näher bezeichnet: FEV1 nicht näher bezeichnet
G252	5,53%	1,15%	6,68%	Sonstige näher bezeichnete Tremorformen

3.6.2.3 Bewertung:

Primidon wurde mit etwa 45% off-label verordnet. Dieser off-label-use könnte sich weitgehend durch den Einsatz bei verschiedenen Tremor-Formen erklären. Die Angemessenheit solchen Einsatzes eines Barbiturates – die für essentiellen Tremor auch in Leitlinien empfohlen wird - zu diskutieren, kann nicht Aufgabe dieses Projektes sein.

3.6.2.3.1 OLU-Relevanz aus Perspektive seltener Krankheiten

Es ließen sich keine Indikationen für Primidon bei einer seltenen Krankheit erkennen. Die identifizierten, mit Tremor einhergehenden Krankheiten gehören nicht zu den seltenen Krankheiten. Es gibt aber seltene Krankheiten, bei denen Tremor ein Symptom mit klinischer Relevanz darstellt, zum Beispiel die hereditäre Kupferspeicherkrankheit Morbus Wilson, deren Kode E83.0 aber im Datensatz nicht gefunden wurde.

3.6.2.3.2 OLU-Relevanz aus quantitativer Perspektive

Formal etwa 45% der Verordnungen (mindestens eine Dosis an eine Person) erfolgten als off-label-use, der der Behandlung verschiedener Tremor-Leiden gegolten haben konnte.

3.6.3 Phenytoin (N03AA03)

3.6.3.1 Anwendungsgebiete (2007/2013)

- Fokal eingeleitete generalisierende und generalisierte tonisch-klonische Anfälle (Grand mal) sowie einfache (z. B. Jackson-Anfälle) und komplexe Partialanfälle (z. B. Temporallappenanfälle).
- Prophylaxe von Krampfanfällen, z. B. bei neurochirurgischen Eingriffen.
- Neurogene Schmerzzustände vom Typ des Tic douloureux und andere zentrale oder periphere neurogene Schmerzzustände, wenn andere Therapiemaßnahmen nicht erfolgreich waren oder nicht durchführbar sind.

Hinweis: Phenytoin ist nicht wirksam bei Absence-Status sowie zur Prophylaxe und Therapie von Fieberkrämpfen.

Die optimale Behandlungsdauer ist nicht formal festgeschrieben.

Ein Mindestalter ist nicht festgelegt.

Operationalisierung der Anwendungsgebiete:

- G40.- Epilepsie
- G50.0 Trigeminusneuralgie, Syndrom des paroxysmalen Gesichtsschmerzes, Tic douloureux

Kritik der Operationalisierung:

Die Operationalisierbarkeit wurde wegen der Unschärfe der Formulierung des Anwendungsgebietes als nur befriedigend bewertet, u.a. weil sich „Prophylaxe von Krampfanfällen, z. B. bei neurochirurgischen Eingriffen“ in der ICD10-GM nicht abbilden lässt, die ICD10-GM keine hinreichend differenzierte Abbildung der verschiedenen Epilepsieformen erlaubt, und die „neurogenen Schmerzzustände“ sich nicht abschließend definieren lassen. Kontraindikationen konnten – wie generell – aus Gründen der Effizienz nicht berücksichtigt werden.

3.6.3.2 Ergebnisse:

3.6.3.2.1 Übersicht: Verordnungen nach Altersgruppen

Mit Phenytoin wurden n=38.264 (OLU + ILU) bzw. n=37.171 (ILU + IOLU) Patienten behandelt (Tab. 3.6.3.2.1.1). Bei 99,95% der Patienten standen der Auswertung ambulant und ggf. anläßlich eines stationären Aufenthaltes im Beobachtungszeitraum kodierte Diagnosen, bei dem Rest ausschließlich anläßlich eines stationären Aufenthaltes kodierte Diagnosen zur Verfügung. Patienten mit IOLU machten etwa 67% der OLU-Patienten aus, weshalb auf gesonderte Sichtung der Diagnosen in der IOLU-Gruppe verzichtet wird. In erster Betrachtung gemäß Operationalisierung betrug ILU 91%, OLU 9%, IOLU 6%. Die Altersverteilung war in den Gruppen vergleichbar (Tab. 3.6.3.2.1.2, Abb. 3.6.3.2.2.1).

Tabelle 3.6.3.2.1.1: Verordnung von Phenytoin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter off-label-use (OLU) und als inzidenter off-label-use (IOLU)

	CNT_D_PSID_**IOLU**	CNT_D_PSID_**ILU**	CNT_D_PSID_**OLU**	Anteil IOLU an OLU	Anteil ambulant
	2257	34914	3350	67,37%	
total	37171		38264		
total	6,1%	91,2%	8,8%		
ambulant	2868	33982	4264	67,26%	
	36850		38246		
	7,8%	88,9%	11,1%		99,95%

Die drei Gruppen (ILU, OLU, IOLU) wiesen – soweit die Datenschutzregelung dies ermessen lässt - grundsätzlich ähnliche Altersverteilungen auf (Tab. 3.6.3.2.1.2).

Tabelle 3.6.3.2.1.2: Verordnung von Phenytoin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter off-label-use (OLU) und als inzidenter off-label-use (IOLU) nach Altersgruppen (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	CNT_D_PSID_**IOLU**	CNT_D_PSID_**ILU**	CNT_D_PSID_**OLU**
< 1	30		30
1 < 14	30	262	30
14 < 18	30	122	30
18 < 30	38	755	45
30 < 40	73	1545	89
40 < 50	194	5205	279
50 < 60	321	7092	456
60 < 70	404	6796	581
70 < 80	659	8176	995
80 < 90	465	4406	747
90 < 100	94	545	143
>= 100	30	30	30
subtotal min	2252	34905	3339
subtotal max	2368	34934	3455
total min	37157		38244
total max	37302		38389
total min	6,1%	91,3%	8,7%
total max	6,3%	91,0%	9,0%

3.6.3.2.2 Übersicht: Verordnungen nach Geschlecht und Altersgruppen

Bei einem Anteil des weiblichen Geschlechts („1“) von knapp 50% lag die Quote des OLU beim männlichen Geschlecht („2“) um relativ etwa 24% niedriger als beim weiblichen Geschlecht (Tab. 3.6.3.2.2.1).

Tabelle 3.6.3.2.2.1: Verordnung von Phenytoin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter off-label-use (OLU) und als inzidenter off-label-use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht (1=w, 2=m) (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	SEX	CNT_D_PSID_**IOLU**	CNT_D_PSID_**ILU**	CNT_D_PSID_**OLU**	SEX	CNT_D_PSID_**IOLU**	CNT_D_PSID_**ILU**	CNT_D_PSID_**OLU**
< 1	1	30		30	2	0	0	0
1 < 14	1	30	121	30	2	30	141	30
14 < 18	1		50	30	2	30	72	30
18 < 30	1	30	312	30	2	30	443	30
30 < 40	1	35	611	42	2	38	934	47
40 < 50	1	93	2058	129	2	101	3147	150
50 < 60	1	159	3041	217	2	162	4051	239
60 < 70	1	197	3113	271	2	207	3683	310
70 < 80	1	355	4123	527	2	304	4053	468
80 < 90	1	307	2744	500	2	158	1662	247
90 < 100	1	81	394	113	2	30	151	30
>= 100	1	30	30	30	2	0	30	30
subtotal min		1231	16568	1804		974	18338	1466
subtotal max		1347	16597	1949		1090	18367	1611
total min		17799		18372		19312		19804
total max		17944		18546		19457		19978
total min		6,9%	90,2%	9,8%		5,0%	92,6%	7,4%
total max		7,5%	89,5%	10,5%		5,6%	91,9%	8,1%
total min								38176
total max								38524
total min				48,1%				51,9%
total max				48,1%				51,9%

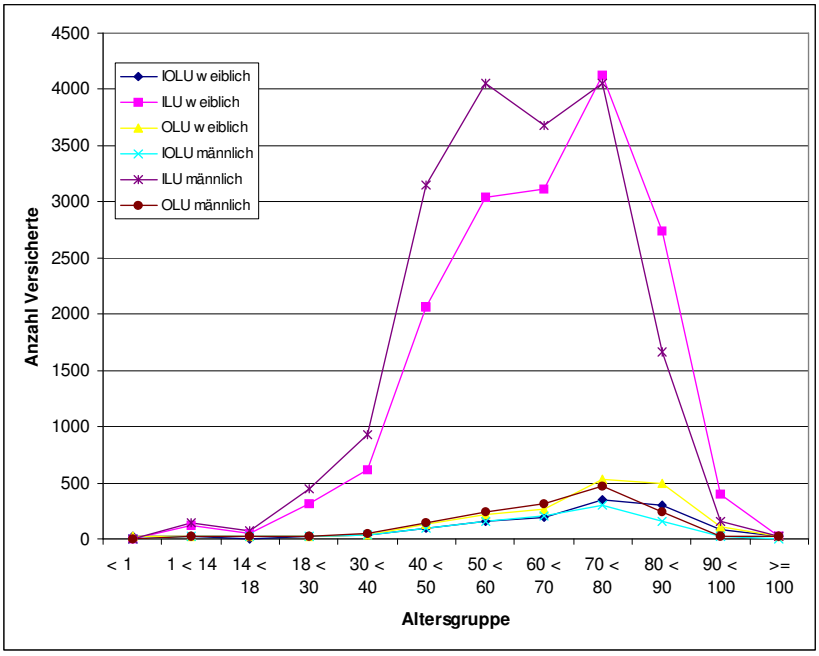


Abbildung 3.6.3.2.2.1: Verordnung von Phenobarbital im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter off-label-use (OLU) und als inzidenter off-label-use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht

3.6.3.2.3 Analyse der Diagnosen in der In-Label-Gruppe

In der ILU-Gruppe fanden sich 65.861 Nennungen von 16 Kodes gemäß Operationalisierung, also etwa das Doppelte der Größe der ILU-Gruppe (Tab. 3.6.3.2.3.1). Ursachen können nur Mehrfachkodierungen sein, also Komorbiditäten und oder infolge zwischen Ärzten und über die Quartale variierender Kodiergewohnheiten wechselnde Kodes, auch unterschiedliche Kodes zum selben Sachverhalt. Dennoch ist sicher, daß jedem Versicherten der ILU-Gruppe mindestens einmal einer dieser In-Label-Kodes zugeordnet wurde.

Tabelle 3.6.3.2.3.1: Verordnung von Phenytoin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU): Versicherte mit Nennung der Indikationen

ICD CODE	ICD_TITEL_2010/2011	CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen	Anteil an ILU total
G400	Lokalisationsbezogene (fokale) (partielle) idiopathische Epilepsie und epileptische Syndrome mit fokal beginnenden Anfällen	619	0,9%	1,77%
G4000	Pseudo-Lennox-Syndrom	251	0,4%	0,72%
G4001	CSWS [Continuous spikes and waves during slow-wave sleep]	30	0,0%	0,09%
G4002	Benigne psychomotorische Epilepsie [terror fits]	99	0,2%	0,28%
G4008	Sonstige lokalisationsbezogene (fokale) (partielle) idiopathische Epilepsie und epileptische Syndrome mit fokal beginnenden Anfällen	520	0,8%	1,49%
G4009	Lokalisationsbezogene (fokale) (partielle) idiopathische Epilepsie und epileptische Syndrome	624	0,9%	1,79%

	mit fokal beginnenden Anfällen, nicht näher bezeichnet			
G401	Lokalisationsbezogene (fokale) (partielle) symptomatische Epilepsie und epileptische Syndrome mit einfachen fokalen Anfällen	4197	6,4%	12,02%
G402	Lokalisationsbezogene (fokale) (partielle) symptomatische Epilepsie und epileptische Syndrome mit komplexen fokalen Anfällen	6957	10,6%	19,93%
G403	Generalisierte idiopathische Epilepsie und epileptische Syndrome	7314	11,1%	20,95%
G404	Sonstige generalisierte Epilepsie und epileptische Syndrome	2602	4,0%	7,45%
G405	Spezielle epileptische Syndrome	660	1,0%	1,89%
G406	Grand-mal-Anfälle, nicht näher bezeichnet (mit oder ohne Petit mal)	5552	8,4%	15,90%
G407	Petit-mal-Anfälle, nicht näher bezeichnet, ohne Grand-mal-Anfälle	497	0,8%	1,42%
G408	Sonstige Epilepsien	5079	7,7%	14,55%
G409	Epilepsie, nicht näher bezeichnet	29751	45,2%	85,21%
G500	Trigeminusneuralgie	1109	1,7%	3,18%
		65861		
			ILU total	34914

Quantitativ führend war der unspezifische Kode „Epilepsie, nicht näher bezeichnet“ mit etwa 85%. Die Dominanz der „Epilepsie, nicht näher bezeichnet“ ist am ehesten einem Trend zu unspezifischem Kodieren zuzuschreiben, dem die der aktuellen Differenzierung der Epilepsien entsprechende ICD10-GM Vorschub leisten mag, indem sie hinter dem Differenzierungsgrad des aktuellen Standes der Wissenschaft der Epilepsien zurückbleibt.

3.6.3.2.4 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen

Da für den Einsatz von Phenytoin keine Altersgrenzen definiert sind, ist diesbezüglich ein off-label-use unmöglich. Deshalb wird hier nur illustrativ berichtet, daß etwa 1% der mit Phenytoin behandelten Patienten jünger als 18 Jahre waren (Tab. 3.6.3.2.4.1), wobei der Anteil in der OLU-Gruppe geringer als in der ILU-Gruppe war.

Tabelle 3.6.3.2.4.1: Verordnung von Phenytoin im Alter von <18 Jahren (max/min gemäß Datenschutzregelung)

	IOLU	**ILU**	**OLU**	**ILU+OLU**
< 1 min	0,00269%	0,00000%	0,00261%	0,003%
1 < 14 min	0,00269%	0,68507%	0,00261%	0,688%
14 < 18 min	0,00269%	0,31900%	0,00261%	0,322%
< 1 max	0,08042%	0,00000%	0,07815%	0,078%
1 < 14 max	0,08042%	0,68249%	0,07815%	0,761%
14 < 18 max	0,08042%	0,31780%	0,07815%	0,396%
AGEGROUP	CNT_D_PSID_**IOLU**	CNT_D_PSID_**ILU**	CNT_D_PSID_**OLU**	ILU+OLU
0 < 18 min	0,00807%	1,00408%	0,00784%	1,012%
0 < 18 max	0,24127%	1,00029%	0,23444%	1,235%

3.6.3.2.5 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen nach Geschlecht

Da für den Einsatz von Phenytoin keine Altersgrenzen definiert sind, ist diesbezüglich ein off-label-use unmöglich. Deshalb wird hier nur illustrativ berichtet, daß sich keine bedeutsamen Unterschiede zwischen den Geschlechtern fanden (Tab. 3.6.3.2.5.1).

Tabelle 3.6.3.2.5.1: Verordnung von Phenytoin bei Kindern und Jugendlichen als Anteil aller Verordnungen gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter off-label-use (OLU) und als inzidenter off-label-use (IOLU), differenziert nach Geschlecht (max/min gemäß Datenschutzregelung; 1=w, 2=m)

	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**
< 1 min	1	0,006%	0,000%	0,005%	2	0,000%	0,000%	0,000%
1 < 14 min	1	0,006%	0,659%	0,005%	2	0,005%	0,712%	0,005%
14 < 18 min	1	0,000%	0,272%	0,005%	2	0,005%	0,364%	0,005%
< 1 max	1	0,167%	0,000%	0,162%	2	0,000%	0,000%	0,000%
1 < 14 max	1	0,167%	0,652%	0,162%	2	0,154%	0,706%	0,150%
14 < 18 max	1	0,000%	0,270%	0,162%	2	0,154%	0,360%	0,150%
AGEGROUP	SEX	CNT_D_PSID_**IOLU**	CNT_D_PSID_**ILU**	CNT_D_PSID_**OLU**	SEX	CNT_D_PSID_**IOLU**	CNT_D_PSID_**ILU**	CNT_D_PSID_**OLU**
0 < 18 min	1	0,011%	0,931%	0,016%	2	0,010%	1,076%	0,010%
0 < 18 max	1	0,334%	0,922%	0,485%	2	0,308%	1,066%	0,300%

3.6.3.2.6 Analyse der Diagnosen in der Off-Label-Gruppe

In der OLU-Gruppe waren 362 Diagnosen mit 47.217 Nennungen zu sichten. An Rang 51 fand sich der Kode R522 (Sonstiger chronischer Schmerz) mit 6,7% der OLU-Gruppe, an Rang 53 der Kode I499 (Kardiale Arrhythmie, nicht näher bezeichnet) mit 6,6% der OLU-Gruppe (Tab. 3.6.3.2.6.1). Die medizinisch plausiblen, disjunkten Kodes konnten den Off-Label-Use bei weitem nicht vollständig (allenfalls etwa 17%) erklären.

Tabelle 3.6.3.2.6.1: Verordnung von Phenytoin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als off-label-use (OLU): die genannten Diagnosen aus Kapitel F sowie ausgewählte Kodes aus Kapiteln G, M und R (100% der Nennungen, 1,5faches der Gruppengröße)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
F329	Depressive Episode, nicht näher bezeichnet	505	10,2%	15,1%
F03	Nicht näher bezeichnete Demenz	446	9,0%	13,3%
M545	Kreuzschmerz	275	5,6%	8,2%
F069	Nicht näher bezeichnete organische psychische Störung aufgrund einer Schädigung oder Funktionsstörung des Gehirns oder einer körperlichen Krankheit	238	4,8%	7,1%
M544	Lumboischialgie	233	4,7%	7,0%
M542	Zervikalneuralgie	224	4,5%	6,7%
R522	Sonstiger chronischer Schmerz	224	4,5%	6,7%
I499	Kardiale Arrhythmie, nicht näher bezeichnet	222	4,5%	6,6%
G629	Polyneuropathie, nicht näher bezeichnet	197	4,0%	5,9%

I4819	Vorhofflimmern: Nicht näher bezeichnet	197	4,0%	5,9%
F459	Somatoforme Störung, nicht näher bezeichnet	194	3,9%	5,8%
I4811	Vorhofflimmern: Chronisch	174	3,5%	5,2%
F171	Psychische und Verhaltensstörungen durch Tabak: Schädlicher Gebrauch	168	3,4%	5,0%
F321	Mittelgradige depressive Episode	136	2,8%	4,1%
F102	Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol: Abhängigkeitssyndrom	122	2,5%	3,6%
I4810	Vorhofflimmern: Paroxysmal	122	2,5%	3,6%
F070	Organische Persönlichkeitsstörung	121	2,5%	3,6%
F019	Vaskuläre Demenz, nicht näher bezeichnet	111	2,3%	3,3%
G632	Diabetische Polyneuropathie	111	2,3%	3,3%
R529	Schmerz, nicht näher bezeichnet	108	2,2%	3,2%
F432	Anpassungsstörungen	97	2,0%	2,9%
I493	Ventrikuläre Extrasystolie	69	1,4%	2,1%
F328	Sonstige depressive Episoden	62	1,3%	1,9%
F339	Rezidivierende depressive Störung, nicht näher bezeichnet	53	1,1%	1,6%
F001	Demenz bei Alzheimer-Krankheit, mit spätem Beginn (Typ 1)	49	1,0%	1,5%
F322	Schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome	47	1,0%	1,4%
F101	Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol: Schädlicher Gebrauch	44	0,9%	1,3%
F419	Angststörung, nicht näher bezeichnet	42	0,9%	1,3%
F341	Dysthymia	39	0,8%	1,2%
R521	Chronischer unbeeinflussbarer Schmerz	36	0,7%	1,1%
F412	Angst und depressive Störung, gemischt	35	0,7%	1,0%
F320	Leichte depressive Episode	34	0,7%	1,0%
F331	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig mittelgradige Episode	34	0,7%	1,0%
F411	Generalisierte Angststörung	34	0,7%	1,0%
I472	Ventrikuläre Tachykardie	33	0,7%	1,0%
F068	Sonstige näher bezeichnete organische psychische Störungen aufgrund einer Schädigung oder Funktionsstörung des Gehirns oder einer körperlichen Krankheit	31	0,6%	0,9%
F29	Nicht näher bezeichnete nichtorganische Psychose	31	0,6%	0,9%
F410	Panikstörung [episodisch paroxysmale Angst]	31	0,6%	0,9%

Hier fanden sich einige Diagnosen im Bereich der zugelassenen Schmerzindikationen, die den off-label-use gemäß Operationalisierung teilweise (bis zu 10%) als eigentlichen in-label-use erscheinen lassen können, sofern die in der Formulierung des Anwendungsgebietes genannten – hier nicht prüfbaren - Nebenbedingungen („wenn andere Therapiemaßnahmen nicht erfolgreich waren oder nicht durchführbar sind“) erfüllt wären. Dadurch würde der apparente Off-Label-Use von 8,8% auf etwa 7,9% sinken.

Beim Vergleich der Häufigkeiten (Anteil an der Gruppe) der Nennungen aller ICD-Kodes der OLU-Gruppe mit den Häufigkeiten derselben Kodes der ILU-Gruppe wurde ein Kode der OLU-Gruppe in der ILU-Gruppe nicht angetroffen. Das bedeutet, daß in der ILU-Gruppe fast alle Diagnosen als

Komorbiditäten oder Diagnosewechsel im Beobachtungszeitraum vertreten waren, die in der OLU-Gruppe den off-label-use hätten motiviert haben können, sofern es sich nicht um scheinbaren off-label-use infolge unvollständiger Kodierung handelte. 99 Kodes waren in der OLU-Gruppe – wenig - häufiger als in der ILU-Gruppe, 263 Kodes in der ILU-Gruppe (Abb. 3.6.3.2.6.1). Formallogisch kann nicht davon ausgegangen werden, nur die in der OLU-Gruppe häufigeren Diagnosen kämen als Motiv für einen off-label-use in Frage, denn z.B. eine Komorbidität in der ILU-Gruppe kann sehr wohl in der OLU-Gruppe den off-label-use initiiert haben. Zu den – nicht zwangsläufig disjunkten - Diagnosen mit den größten Unterschieden der Häufigkeiten gehörten als den off-label-use möglicherweise begründende Indikation kardiale Arrhythmien und chronischer Schmerz (Tab. 3.6.3.2.6.2), wobei die Unterschiede derart gering waren, daß sich diese Auswertungsstrategie als wenig ergiebig erwies.

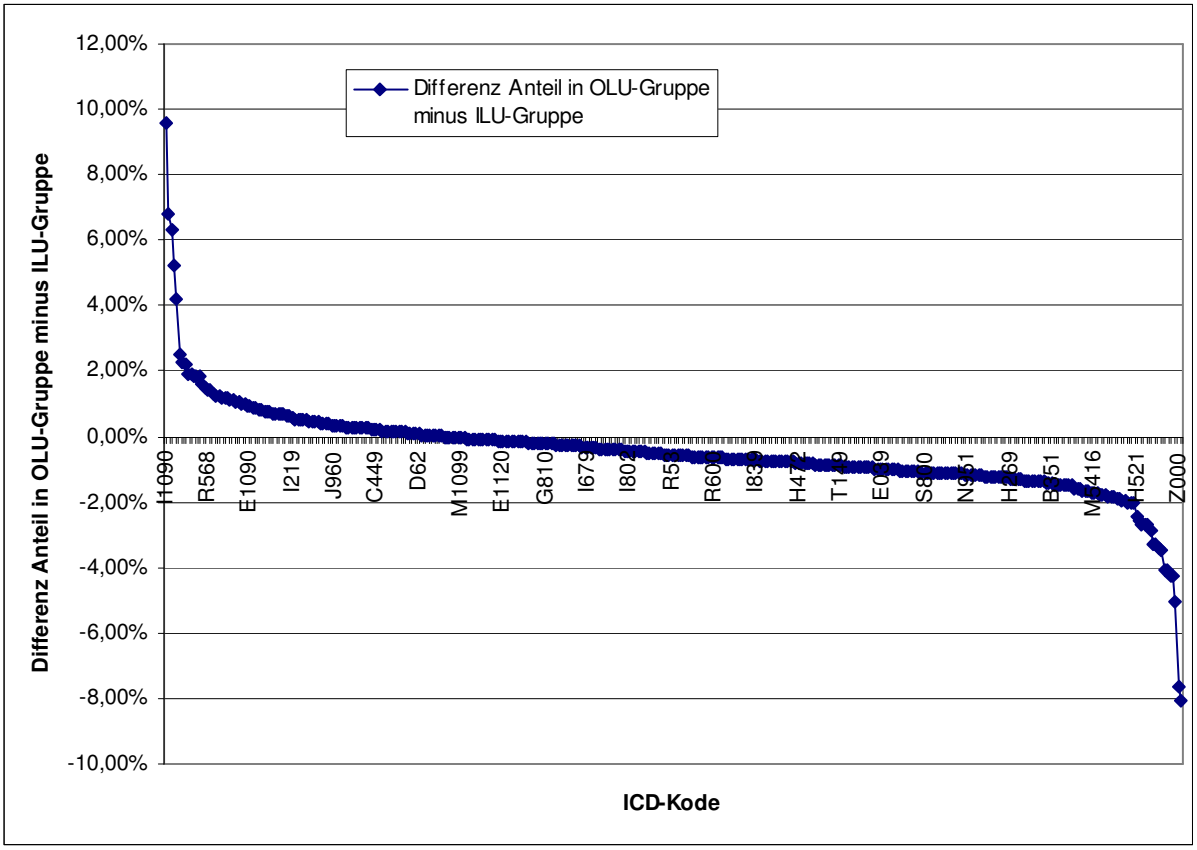


Abbildung 3.6.3.2.6.1: Verordnung von Phenytoin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als off-label-use (OLU): Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) der Diagnosen

Tabelle 3.6.3.2.6.2: Verordnung von Phenytoin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als off-label-use (OLU): Die 20 Diagnosen mit den größten Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) der Diagnosen (118% der ILU-Gruppe, 161% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	Differenz Anteil in OLU-Gruppe minus ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an OLU-Gruppe	ErsterWert von ICD_TITEL_2010/2011
I1090	9,56%	42,05%	51,61%	Essentielle Hypertonie, nicht näher bezeichnet: Ohne Angabe einer hypertensiven Krise
E1190	6,82%	15,00%	21,82%	Nicht primär insulinabhängiger Diabetes mellitus [Typ-2-Diabetes]: Ohne Komplikationen: Nicht als entgleist bezeichnet
I259	6,31%	13,10%	19,40%	Chronische ischämische Herzkrankheit, nicht näher bezeichnet
I64	5,24%	10,40%	15,64%	Schlaganfall, nicht als Blutung oder Infarkt bezeichnet
I509	4,21%	9,10%	13,31%	Herzinsuffizienz, nicht näher bezeichnet
Z921	2,53%	7,50%	10,03%	Dauertherapie (gegenwärtig) mit Antikoagulanzien in der Eigenanamnese
E1490	2,29%	6,72%	9,01%	Nicht näher bezeichneter Diabetes mellitus: Ohne Komplikationen: Nicht als entgleist bezeichnet
E790	2,18%	7,61%	9,79%	Hyperurikämie ohne Zeichen von entzündlicher Arthritis oder tophischer Gicht
I694	1,93%	4,72%	6,66%	Folgen eines Schlaganfalls, nicht als Blutung oder Infarkt bezeichnet
Z950	1,89%	2,17%	4,06%	Vorhandensein eines implantierten Herzschrittmachers oder eines implantierten Kardiodefibrillators
F03	1,87%	11,45%	13,31%	Nicht näher bezeichnete Demenz
I739	1,85%	5,43%	7,28%	Periphere Gefäßkrankheit, nicht näher bezeichnet
I499	1,83%	4,80%	6,63%	Kardiale Arrhythmie, nicht näher bezeichnet
E785	1,61%	15,62%	17,22%	Hyperlipidämie, nicht näher bezeichnet
I109	1,49%	4,63%	6,12%	Essentielle Hypertonie, nicht näher bezeichnet
R568	1,44%	9,01%	10,45%	Sonstige und nicht näher bezeichnete Krämpfe
I4811	1,41%	3,79%	5,19%	Vorhofflimmern: Chronisch
R522	1,33%	5,36%	6,69%	Sonstiger chronischer Schmerz
G479	1,25%	3,73%	4,99%	Schlafstörung, nicht näher bezeichnet
I4819	1,24%	4,64%	5,88%	Vorhofflimmern: Nicht näher bezeichnet

3.6.3.3 Bewertung:

Phenytoin wurde bei mindestens 91% in-label verordnet. Es ist nicht auszuschließen, daß Phenytoin vollständig zulassungskonform verordnet wurde, wenn man unvollständige Kodierung annimmt. Der apparente off-label-use von etwa 9% kann teilweise in der Behandlung chronischer Schmerzen (z.B. bei Trigeminusneuralgie Gegenstand von Leitlinienempfehlungen) begründet sein, was den In-Label-Use auf etwa 92% erhöhen könnte, aber auch durch Einsatz als Antiarrhythmikum.

3.6.3.3.1 OLU-Relevanz aus Perspektive seltener Krankheiten

Es ließen sich keine Indikationen für Phenytoin bei einer seltenen Krankheit erkennen.

3.6.3.3.2 OLU-Relevanz aus quantitativer Perspektive

Der apparente off-label-use von 9% kann durch Einsatz als Antiarrhythmikum und in der Behandlung chronischer Schmerzen begründet sein.

3.6.4 Ethosuximid (N03AD01)

3.6.4.1 Anwendungsgebiete (2003/2014)

- Pyknoleptische Absencen sowie komplexe und atypische Absencen

Hinweis: Zur Vermeidung der bei komplexen und atypischen Absencen häufig hinzukommenden großen Anfälle kann Ethosuximid mit entsprechend wirksamen Antikonvulsiva (z. B. Primidon und Phenobarbital) kombiniert werden. Nur bei pyknoleptischen Absence-Epilepsien im Schulalter kann auf eine zusätzliche Grand-mal-Prophylaxe verzichtet werden.

- Myoklonisch-astatisches Petit-mal, wenn andere Arzneimittel nicht wirksam waren und/oder nicht vertragen wurden
- Myoklonische Anfälle des Jugendlichen (Impulsiv-petit-mal), wenn andere Arzneimittel nicht wirksam waren und/oder nicht vertragen wurden

Die optimale Behandlungsdauer ist nicht formal festgeschrieben.

Mindestalter 2 Jahre

Operationalisierung der Anwendungsgebiete:

- G40.3 Generalisierte idiopathische Epilepsie und epileptische Syndrome
- G40.7 Petit-mal-Anfälle, nicht näher bezeichnet, ohne Grand-mal-Anfälle
- G41.1 Petit-mal-Status, Absencenstatus
- G40.4 Sonstige generalisierte Epilepsie und epileptische Syndrome (Blitz-Nick-Salaam-Krämpfe, Epilepsie mit: myoklonisch-astatischen Anfällen, myoklonischen Absencen; Frühe myoklonische Enzephalopathie (symptomatisch): Lennox-Syndrom, West-Syndrom)

Kritik der Operationalisierung:

Die Operationalisierbarkeit wurde nur als gut bewertet, weil die Zusatzbedingungen nicht operationalisiert werden können.

3.6.4.2 Ergebnisse:

3.6.4.2.1 Übersicht: Verordnungen nach Altersgruppen

Mit Ethosuximid wurden n=6.838 (OLU + ILU) bzw. n=5.918 (ILU + IOLU) Patienten behandelt (Tab. 3.6.4.2.1.1). Bei 99,91% der Patienten standen der Auswertung ambulant und ggf. anläßlich eines stationären Aufenthaltes im Beobachtungszeitraum kodierte Diagnosen, bei dem Rest ausschließlich anläßlich eines stationären Aufenthaltes kodierte Diagnosen zur Verfügung. Patienten mit IOLU machten etwa 55% der OLU-Patienten aus. In erster Betrachtung gemäß Operationalisierung betrug ILU 70%, OLU 30%, IOLU 19%, bei ausschließlich ambulant behandelten Patienten ILU 65%, OLU 35%, IOLU 24%. Die Altersverteilung war in den Gruppen vergleichbar (Tab. 3.6.4.2.1.2, Abb. 3.6.4.2.2.1) mit Dominanz bei Kindern.

Tabelle 3.6.4.2.1.1: Verordnung von Ethosuximid im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU)

	CNT_D_PSID **_IOLU**	CNT_D_PSID **_ILU**	CNT_D_PSID **_OLU**	Anteil IOLU an OLU	Anteil ambulant
	1140	4778	2060	55,34%	
total	5918		6838		
total	19,3%	69,9%	30,1%		
ambulant	1382	4405	2427	56,94%	
	5787		6832		
	23,9%	64,5%	35,5%		99,91%

Die drei Gruppen (ILU, OLU, IOLU) wiesen – soweit die Datenschutzregelung dies ermessen lässt - grundsätzlich ähnliche Altersverteilungen auf (Tab. 3.6.4.2.1.2) mit Häufung bei Kindern und Jugendlichen insbesondere in der ILU-Gruppe in grundsätzlicher Übereinstimmung mit der dortigen Häufung altersgebundener epileptischer Anfälle, gegen die Ethosuximid eingesetzt wird.

Tabelle 3.6.4.2.1.2: Verordnung von Ethosuximid im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	CNT_D_PSID **_IOLU**	CNT_D_PSID **_ILU**	CNT_D_PSID **_OLU**
< 1		30	
1 < 14	264	2513	440
14 < 18	60	499	101
18 < 30	136	555	265
30 < 40	116	237	232
40 < 50	183	361	376
50 < 60	176	314	304
60 < 70	115	170	199
70 < 80	66	117	110
80 < 90	30	30	30
90 < 100	30		30
>= 100			
subtotal min	1118	4768	2029
subtotal max	1176	4826	2087
total min	5886		6797
total max	6002		6913
total min	19,0%	70,1%	29,9%
total max	19,6%	69,8%	30,2%

3.6.4.2.2 Übersicht: Verordnungen nach Geschlecht und Altersgruppen

Bei einem Anteil des weiblichen Geschlechts („1“) von etwa 55% lag die Quote des OLU beim männlichen Geschlecht („2“) um relativ etwa 10% höher als beim weiblichen Geschlecht (Tab. 3.6.4.2.2.1). Das dezente Überwiegen des weiblichen Geschlechtes steht vermutlich im Zusammenhang mit der entsprechenden Geschlechtswendigkeit der Absence-Epilepsie (die bei Mädchen etwa doppelt so oft wie bei Jungen auftritt).

Tabelle 3.6.4.2.2.1: Verordnung von Ethosuximid im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht (1=w, 2=m) (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	SEX	CNT_D_PSID_**IOLU**	CNT_D_PSID_**ILU**	CNT_D_PSID_**OLU**	SEX	CNT_D_PSID_**IOLU**	CNT_D_PSID_**ILU**	CNT_D_PSID_**OLU**
< 1	1				2	0	30	0
1 < 14	1	119	1362	200	2	145	1151	240
14 < 18	1	30	293	39	2	32	206	62
18 < 30	1	62	312	121	2	74	243	144
30 < 40	1	68	129	124	2	48	108	108
40 < 50	1	100	225	197	2	83	136	179
50 < 60	1	99	188	174	2	77	126	130
60 < 70	1	78	108	133	2	37	62	66
70 < 80	1	45	75	70	2	30	42	40
80 < 90	1	30	30	30	2	30	30	30
90 < 100	1	30		30	2	30	0	30
>= 100	1				2	0	0	0
subtotal min		574	2693	1060		499	2076	971
subtotal max		661	2722	1118		586	2134	1029
total min		3267		3753		2575		3047
total max		3383		3840		2720		3163
total min		17,6%	71,8%	28,2%		19,4%	68,1%	31,9%
total max		19,5%	70,9%	29,1%		21,5%	67,5%	32,5%
total min								6800
total max								7003
total min				55,2%				44,8%
total max				54,8%				45,2%

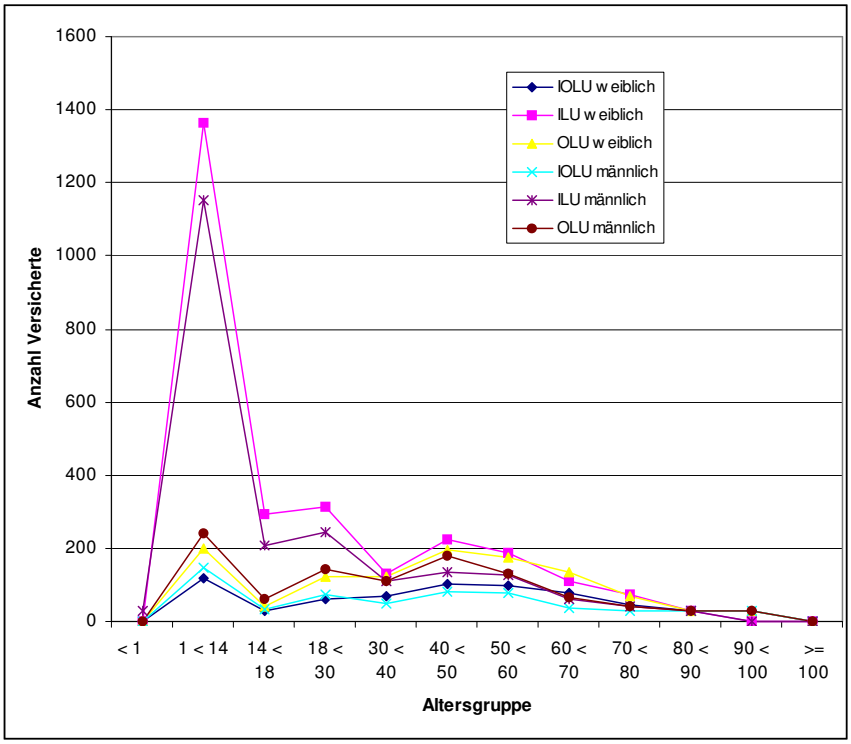


Abbildung 3.6.4.2.2.1: Verordnung von Ethosuximid im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht

3.6.4.2.3 Analyse der Diagnosen in der In-Label-Gruppe

In der ILU-Gruppe fanden sich 6.418 Nennungen von Kodes gemäß Operationalisierung, also etwa das 1,3fache der Größe der ILU-Gruppe (Tab. 3.6.4.2.3.1). Ursachen können nur Mehrfachkodierungen sein, also Komorbiditäten und oder infolge zwischen Ärzten und über die Quartale variierender Kodiergewohnheiten wechselnde Kodes, auch unterschiedliche Kodes zum selben Sachverhalt. Dennoch ist sicher, daß jedem Versicherten der ILU-Gruppe mindestens einmal einer dieser In-Label-Kodes zugeordnet wurde.

Tabelle 3.6.4.2.3.1: Verordnung von Ethosuximid im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU): Versicherte mit Nennung der Indikationen

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen	Anteil an ILU total
G404	Sonstige generalisierte Epilepsie und epileptische Syndrome	1028	16,0%	21,52%
G407	Petit-mal-Anfälle, nicht näher bezeichnet, ohne Grand-mal-Anfälle	1387	21,6%	29,03%
G403	Generalisierte idiopathische Epilepsie und epileptische Syndrome	3919	61,1%	82,02%
G411	Petit-mal-Status	84	1,3%	1,76%
		6418		
	ILU total			4778
				1,3

3.6.4.2.4 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen

Da für den Einsatz von Ethosuximid implizit ein Mindestalter von 2 Jahren vorgegeben ist, wegen der aus Effizienzgründen gebotenen Standardisierung der Datenbankabfragen aber nur Daten mit einer Altersgrenze von 1 Jahr verfügbar sind, konnte der Off-Label-Use durch Verletzung der Altersgrenzen nicht vollständig ermittelt werden. Dieser Off-Label-Use lag zwischen 0,1%o und 4%o aller mit Ethosuximid behandelten Patienten (Tab. 3.6.4.2.4.1). Über 50% der mit Ethosuximid behandelten Patienten waren Kinder und Jugendliche (Tab. 3.6.4.2.4.1), grundsätzlich übereinstimmend mit der Altersbindung der Epilepsie-Typen gemäß Anwendungsgebiet.

Tabelle 3.6.4.2.4.1: Verordnung von Ethosuximid im Alter von <18 Jahren (max/min gemäß Datenschutzregelung)

	IOLU	**ILU**	**OLU**	**ILU+OLU**
< 1 min	0,00000%	0,01471%	0,00000%	0,015%
1 < 14 min	4,48522%	36,97219%	6,47344%	
14 < 18 min	1,01937%	7,34147%	1,48595%	
< 1 max	0,00000%	0,43396%	0,00000%	0,434%
1 < 14 max	4,39853%	36,35180%	6,36482%	
14 < 18 max	0,99967%	7,21828%	1,46102%	
0 < 18 min	5,50459%	44,32838%	7,95939%	52,288%
0 < 18 max	5,39820%	44,00405%	7,82584%	51,830%

3.6.4.2.5 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen nach Geschlecht

Da für den Einsatz von Ethosuximid implizit ein Mindestalter von 2 Jahren vorgegeben ist, wegen der aus Effizienzgründen gebotenen Standardisierung der Datenbankabfragen aber nur Daten mit einer Altersgrenze von 1 Jahr verfügbar sind, konnte der Off-Label-Use durch Verletzung der Altersgrenzen nicht vollständig ermittelt werden. Dieser Off-Label-Use betraf ausschließlich das männliche Geschlecht (Tab. 3.6.4.2.5.1).

Tabelle 3.6.4.2.5.1: Verordnung von Ethosuximid bei Kindern und Jugendlichen als Anteil aller Verordnungen gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU), differenziert nach Geschlecht (max/min gemäß Datenschutzregelung; 1=w, 2=m)

	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**
< 1 min	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,033%	0,000%
1 < 14 min	1	3,642%	36,291%	5,329%	2	5,631%	37,775%	7,877%
14 < 18 min	1	0,031%	7,807%	1,039%	2	1,243%	6,761%	2,035%
< 1 max	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,948%	0,000%
1 < 14 max	1	3,518%	35,469%	5,208%	2	5,331%	36,390%	7,588%
14 < 18 max	1	0,887%	7,630%	1,016%	2	1,176%	6,513%	1,960%
0 < 18 min	1	3,673%	44,098%	6,368%	2	6,874%	44,568%	9,911%
0 < 18 max	1	4,404%	43,099%	6,224%	2	6,507%	43,851%	9,548%

3.6.4.2.6 Analyse der Diagnosen in der Off-Label-Gruppe

In der OLU-Gruppe waren 157 Diagnosen mit 17.736 Nennungen zu sichten. Tabelle 3.6.4.2.6.1 gibt ausschließlich die relevanten Diagnosen wieder. Fast bei 90% der OLU-Gruppe wurde unspezifisch G409 (Epilepsie, nicht näher bezeichnet) kodiert, was einer allgemeinen Neigung zu unspezifischem Kodieren entsprechen könnte. Die übrigen genannten Kodes sind – insbesondere gegenüber diesem Kode - wahrscheinlich in der Praxis nicht disjunkt (obwohl dies nicht den Regeln der ICD entspricht). Folglich können die jeweiligen Anteile an der ILU-Gruppe nicht addiert werden. Epikritisch darf aber vermutet werden, daß die genannten Diagnosen den Off-Label-Use vollständig erklären.

Tabelle 3.6.4.2.6.1: Verordnung von Ethosuximid außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): die genannten Diagnosen (18% der Nennungen, 1,5faches der Gruppengröße)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
G4008	Sonstige lokalisationsbezogene (fokale) (partielle) idiopathische Epilepsie und epileptische Syndrome mit fokal beginnenden Anfällen	94	0,5%	4,6%
G4009	Lokalisationsbezogene (fokale) (partielle) idiopathische Epilepsie und epileptische Syndrome mit fokal beginnenden Anfällen, nicht näher bezeichnet	77	0,4%	3,7%
G401	Lokalisationsbezogene (fokale) (partielle) symptomatische Epilepsie und epileptische Syndrome mit einfachen fokalen Anfällen	210	1,2%	10,2%
G402	Lokalisationsbezogene (fokale) (partielle) symptomatische Epilepsie und epileptische Syndrome mit komplexen fokalen Anfällen	455	2,6%	22,1%
G406	Grand-mal-Anfälle, nicht näher bezeichnet (mit oder ohne Petit mal)	282	1,6%	13,7%
G408	Sonstige Epilepsien	269	1,5%	13,1%
G409	Epilepsie, nicht näher bezeichnet	1826	10,3%	88,6%
			17736	2060

Inwieweit sich hinter dem Kode G409 (Epilepsie, nicht näher bezeichnet) ein echter, beabsichtigter Off-Label-Use verbirgt, ist offensichtlich nicht aufklärbar. Entsprechendes gilt für die weiteren unspezifischen Kodes. Einzig die Kodes G40.1 (Lokalisationsbezogene (fokale) (partielle) symptomatische Epilepsie und epileptische Syndrome mit einfachen fokalen Anfällen) und G40.2 (Lokalisationsbezogene (fokale) (partielle) symptomatische Epilepsie und epileptische Syndrome mit komplexen fokalen Anfällen) könnten einen beabsichtigten Off-Label-Use signalisieren. In diesen ICD-Kodes ist allerdings eine heterogene Gruppe verschiedener Epilepsie-Formen zusammengefasst. Indem die ICD-10-GM (und ICD-10) die aktuelle internationale Klassifikation der Epilepsien unvollständig abbildet und diese Klassifikation noch keine abschließende Stabilität erreichen konnte, erlaubt die Datenbasis keine abschließende Aufklärung.

Beim Vergleich der Häufigkeiten (Anteil an der Gruppe) der Nennungen aller ICD-Kodes der OLU-Gruppe mit den Häufigkeiten derselben Kodes der ILU-Gruppe wurden nahezu (bis auf drei, die

einen Off-Label-Use nicht motiviert haben konnten) alle 157 Kodes der OLU-Gruppe (die Diskrepanz erklärt sich daraus, daß hier die reaggregierten Daten ohne Differenzierung nach Altersgruppen zugrunde lagen) auch in der ILU-Gruppe angetroffen. Das bedeutet, daß in der ILU-Gruppe nahezu alle Diagnosen als Komorbiditäten oder Diagnosewechsel im Beobachtungszeitraum vertreten waren, die in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use hätten motiviert haben können, sofern es sich nicht um scheinbaren Off-Label-Use infolge unvollständiger Kodierung handelte. 83 Kodes waren in der OLU-Gruppe – wenig - häufiger als in der ILU-Gruppe, 74 Kodes in der ILU-Gruppe (Abb. 3.6.4.2.6.1). Formallogisch kann nicht davon ausgegangen werden, nur die in der OLU-Gruppe häufigeren Diagnosen kämen als Motiv für einen Off-Label-Use in Frage, denn z.B. eine Komorbidität in der ILU-Gruppe kann sehr wohl in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use initiiert haben. Zu den – nicht zwangsläufig disjunkten - Diagnosen mit den größten Unterschieden der Häufigkeiten gehörten als den Off-Label-Use möglicherweise begründende Indikationen mehrere Kodes aus dem Bereich der Epilepsien (Tab. 3.6.4.2.6.2), wodurch der Off-Label-Use vollständig erklärt sein dürfte.

Warum in der ILU-Gruppe Indikationen häufiger als Komorbiditäten vertreten waren als sie in der OLU-Gruppe als putative off-label-Indikationen auftraten, lässt sich wohl nur als Zufall erklären.

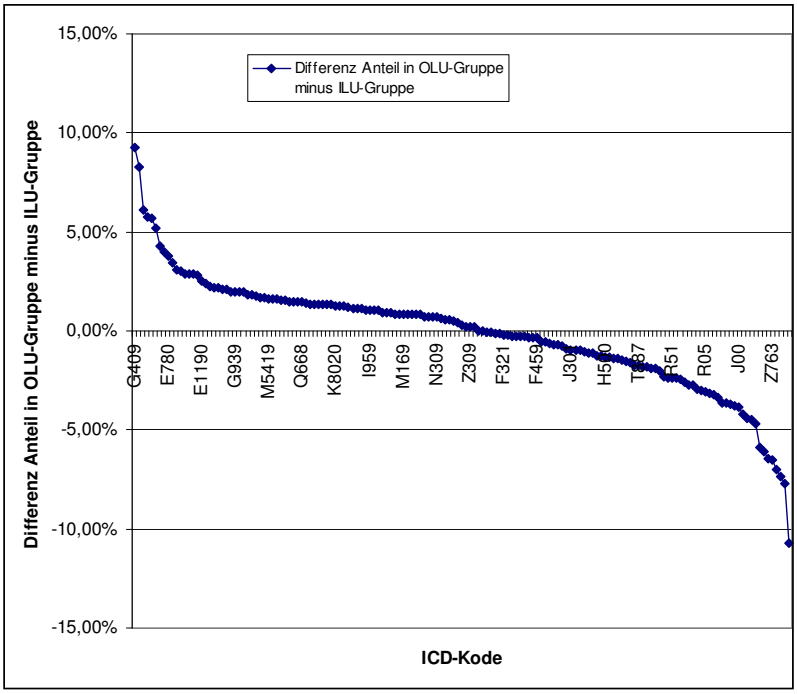


Abbildung 3.6.4.2.6.1: Verordnung von Ethosuximid außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) der Diagnosen

Tabelle 3.6.4.2.6.2: Verordnung von Ethosuximid außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Die 11 Diagnosen mit den größten Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) der Diagnosen (2,6-Faches der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	Differenz Anteil in OLU-Gruppe minus ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an OLU-Gruppe	ErsterWert von ICD_TITEL_2010/2011
G409	*9,28%*	*79,36%*	*88,64%*	*Epilepsie, nicht näher bezeichnet*
I1090	*8,30%*	*10,00%*	*18,30%*	*Essentielle Hypertonie, nicht näher bezeichnet: Ohne Angabe einer hypertensiven Krise*
Z129	6,08%	8,87%	14,95%	Spezielle Verfahren zur Untersuchung auf Neubildung, nicht näher bezeichnet
G402	*5,72%*	*16,37%*	*22,09%*	*Lokalisationsbezogene (fokale) (partielle) symptomatische Epilepsie und epileptische Syndrome mit komplexen fokalen Anfällen*
Z251	5,66%	13,23%	18,88%	Notwendigkeit der Impfung gegen Grippe [Influenza]
Z000	5,20%	9,17%	14,37%	ärztliche Allgemeinuntersuchung
F799	4,31%	13,75%	18,06%	Nicht näher bezeichnete Intelligenzminderung: Ohne Angabe einer Verhaltensstörung
H524	4,00%	4,54%	8,54%	Presbyopie
E780	3,78%	4,04%	7,82%	Reine Hypercholesterinämie
M545	3,42%	4,40%	7,82%	Kreuzschmerz
H612	3,09%	6,13%	9,22%	Zeruminalpfropf
R32	3,04%	10,65%	13,69%	Nicht näher bezeichnete Harninkontinenz
M179	2,89%	2,30%	5,19%	Gonarthrose, nicht näher bezeichnet
G401	*2,89%*	*7,30%*	*10,19%*	*Lokalisationsbezogene (fokale) (partielle) symptomatische Epilepsie und epileptische Syndrome mit einfachen fokalen Anfällen*

3.6.4.3 Bewertung:

Ethosuximid wurde formal bei etwa 30% off-label verordnet. Dies mag sich weit überwiegend aus einer Neigung zu unspezifischem Kodieren erklären, der durch die mangelnde Kongruenz zwischen ICD-10 und aktueller internationaler Klassifikation der Epilepsien Vorschub geleistet werden mag. Es ist nicht auszuschließen, daß Ethosuximid vollständig zulassungskonform verordnet wurde, wenn man unspezifische Kodierung als in-label-use akzeptiert.

3.6.4.3.1 OLU-Relevanz aus Perspektive seltener Krankheiten

Unter den mittels ICD-10-GM (und ICD-10 der WHO) nicht zu differenzierenden Epilepsie-Formen, die möglicherweise off-label mit Ethosuximid behandelt wurden, finden sich eine Reihe seltener Krankheiten.

3.6.4.3.2 OLU-Relevanz aus quantitativer Perspektive

Ein medizinisch potentiell sinnvoller Off-Label-Use konnte nicht entdeckt werden.

3.6.5 Clonazepam (N03AE01)

3.6.5.1 Anwendungsgebiete (2008/2015)

Generalisierte Epilepsien vom Typ des Petit Mal, insbesondere bei Säuglingen, Kindern und Jugendlichen (z. B. West Syndrom, Lennox-Gastaut Syndrom) sowie bei Absence-Epilepsien und anderen myoklonischen Syndromen, wenn andere Antiepileptika nicht anwendbar sind oder alleine nicht ausreichen.

Die optimale Behandlungsdauer ist nicht formal festgeschrieben.

Altersgrenzen sind nicht vorgegeben.

Operationalisierung der Anwendungsgebiete:

- G40.- Epilepsie
- G41.- Status epilepticus

Kritik der Operationalisierung:

Die Operationalisierbarkeit wurde als sehr gut bewertet, wenn auch die Zusatzbedingungen nicht operationalisiert werden können.

3.6.5.2 Ergebnisse:

3.6.5.2.1 Übersicht: Verordnungen nach Altersgruppen

Mit Clonazepam wurden n=54.368 (OLU + ILU) bzw. n=47.060 (ILU + IOLU) Patienten behandelt (Tab. 3.6.5.2.1.1). Bei 99,92% der Patienten standen der Auswertung ambulant und ggf. anläßlich eines stationären Aufenthaltes im Beobachtungszeitraum kodierte Diagnosen, bei dem Rest ausschließlich anläßlich eines stationären Aufenthaltes kodierte Diagnosen zur Verfügung. Patienten mit IOLU machten etwa 78% der OLU-Patienten aus. In erster Betrachtung gemäß Operationalisierung betrug ILU 38%, OLU 62%, IOLU 56%, bei ausschließlich ambulant behandelten Patienten ILU 36%, OLU 65%, IOLU 59%. Die Altersverteilung war in den Gruppen unterschiedlich (Tab. 3.6.5.2.1.2, Abb. 3.6.5.2.2.1): die Gruppen mit apparentem Off-Label-Use waren älter.

Tabelle 3.6.5.2.1.1: Verordnung von Clonazepam im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU)

	CNT_D_PSID **_IOLU**	CNT_D_PSID **_ILU**	CNT_D_PSID **_OLU**	Anteil IOLU an OLU	Anteil ambulant
	26512	20548	33820	78,39%	
total	47060		54368		
total	56,3%	37,8%	62,2%		
ambulant	27411	19303	35020	78,27%	
	46714		54323		
	58,7%	35,5%	64,5%		99,92%

Die drei Gruppen (ILU, OLU, IOLU) wiesen – soweit die Datenschutzregelung dies ermessen lässt - unterschiedliche Altersverteilungen auf (Tab. 3.6.5.2.1.2, Abb. 3.6.5.2.2.1).

Tabelle 3.6.5.2.1.2: Verordnung von Clonazepam im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	CNT_D_PSID **_IOLU**	CNT_D_PSID **_ILU**	CNT_D_PSID **_OLU**
< 1	30	30	30
1 < 14	43	339	51
14 < 18	30	149	34
18 < 30	715	1491	874
30 < 40	1580	2361	1988
40 < 50	2861	4173	3737
50 < 60	3910	3893	5058
60 < 70	4815	2970	6242
70 < 80	8112	3431	10165
80 < 90	3949	1531	5020
90 < 100	490	193	636
>= 100	30	30	30
subtotal min	26478	20533	33807
subtotal max	26565	20591	33865
total min	47011		54340
total max	47156		54456
total min	56,3%	37,8%	62,2%
total max	56,3%	37,8%	62,2%

3.6.5.2.2 Übersicht: Verordnungen nach Geschlecht und Altersgruppen

Bei einem Anteil des weiblichen Geschlechts („1“) von etwa 56% lag die Quote des OLU beim männlichen Geschlecht („2“) um relativ etwa 10% höher als beim weiblichen Geschlecht (Tab. 3.6.5.2.2.1). Das Überwiegen des weiblichen Geschlechtes ist nicht ohne weiteres erklärbar, denn auch wenn einzelne Formen der Epilepsie eine Geschlechtswendigkeit aufweisen, gleichen diese sich in der Summe aus.

Tabelle 3.6.5.2.2.1: Verordnung von Clonazepam im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht (1=w, 2=m) (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	SEX	CNT_D_PSID_**IOLU**	CNT_D_PSID_**ILU**	CNT_D_PSID_**OLU**	SEX	CNT_D_PSID_**IOLU**	CNT_D_PSID_**ILU**	CNT_D_PSID_**OLU**
< 1	1	30	30	30	2	30	30	30
1 < 14	1	30	159	30	2	30	180	30
14 < 18	1	30	68	30	2	30	81	30
18 < 30	1	358	735	423	2	357	756	451
30 < 40	1	750	1045	929	2	830	1316	1059
40 < 50	1	1557	1958	2008	2	1304	2215	1729
50 < 60	1	2238	1967	2890	2	1672	1926	2168
60 < 70	1	2708	1583	3533	2	2107	1387	2709

70 < 80	1	4733	1934	5988	2	3379	1497	4177
80 < 90	1	2620	1009	3388	2	1329	522	1632
90 < 100	1	396	154	525	2	94	39	111
>= 100	1	30	30	30	2	0	30	30
subtotal min		15364	10614	19688		11075	9921	14040
subtotal max		15480	10672	19804		11162	9979	14156
total min		25978		30302		20996		23961
total max		26152		30476		21141		24135
total min		59,1%	35,0%	65,0%		52,7%	41,4%	58,6%
total max		59,2%	35,0%	65,0%		52,8%	41,3%	58,7%
total min								54263
total max								54611
total min				55,8%				44,2%
total max				55,8%				44,2%

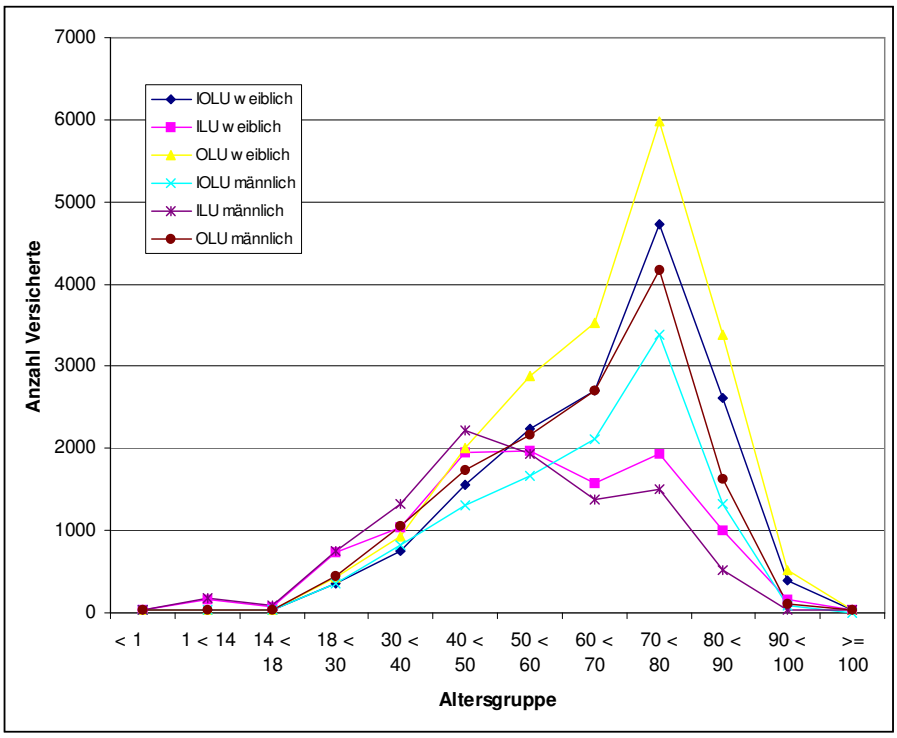


Abbildung 3.6.5.2.2.1: Verordnung von Clonazepam im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht

3.6.5.2.3 Analyse der Diagnosen in der In-Label-Gruppe

In der ILU-Gruppe fanden sich 41.773 Nennungen von Kodes gemäß Operationalisierung, also etwa das Doppekte der Größe der ILU-Gruppe (Tab. 3.6.5.2.3.1). Ursachen können nur Mehrfachkodierungen sein, also Komorbiditäten und oder infolge zwischen Ärzten und über die Quartale variierender Kodiergewohnheiten wechselnde Kodes, auch unterschiedliche Kodes zum selben Sachverhalt. Dennoch ist sicher, daß jedem Versicherten der ILU-Gruppe mindestens einmal einer dieser In-Label-Kodes zugeordnet wurde. Bei über 80% der Patienten der ILU-Gruppe wurde die Epilepsie mindestens einmal mit dem Kode G409 (Epilepsie, nicht näher bezeichnet) sehr unspezifisch kodiert. Deshalb wird vorsorglich darauf hingewiesen, daß aus den Daten nicht auf die Prävalenzen der verschiedenen Formen der Epilepsie rückgeschlossen werden kann.

Tabelle 3.6.5.2.3.1: Verordnung von Clonazepam im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU): Versicherte mit Nennung der Indikationen

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen	Anteil an ILU total
G400	Lokalisationsbezogene (fokale) (partielle) idiopathische Epilepsie und epileptische Syndrome mit fokal beginnenden Anfällen	403	1,0%	1,96%
G4000	Pseudo-Lennox-Syndrom	161	0,4%	0,78%
G4001	CSWS [Continuous spikes and waves during slow-wave sleep]	30	0,1%	0,15%
G4002	Benigne psychomotorische Epilepsie [terror fits]	71	0,2%	0,35%
G4008	Sonstige lokalisationsbezogene (fokale) (partielle) idiopathische Epilepsie und epileptische Syndrome mit fokal beginnenden Anfällen	361	0,9%	1,76%
G4009	Lokalisationsbezogene (fokale) (partielle) idiopathische Epilepsie und epileptische Syndrome mit fokal beginnenden Anfällen, nicht näher bezeichnet	433	1,0%	2,11%
G401	Lokalisationsbezogene (fokale) (partielle) symptomatische Epilepsie und epileptische Syndrome mit einfachen fokalen Anfällen	2903	6,9%	14,13%
G402	Lokalisationsbezogene (fokale) (partielle) symptomatische Epilepsie und epileptische Syndrome mit komplexen fokalen Anfällen	5004	12,0%	24,35%
G403	Generalisierte idiopathische Epilepsie und epileptische Syndrome	4554	10,9%	22,16%
G404	Sonstige generalisierte Epilepsie und epileptische Syndrome	1869	4,5%	9,10%
G405	Spezielle epileptische Syndrome	932	2,2%	4,54%
G406	Grand-mal-Anfälle, nicht näher bezeichnet (mit oder ohne Petit mal)	3393	8,1%	16,51%
G407	Petit-mal-Anfälle, nicht näher bezeichnet, ohne Grand-mal-Anfälle	432	1,0%	2,10%
G408	Sonstige Epilepsien	3297	7,9%	16,05%
G409	Epilepsie, nicht näher bezeichnet	16686	39,9%	81,20%
G410	Grand-mal-Status	359	0,9%	1,75%
G411	Petit-mal-Status	42	0,1%	0,20%
G412	Status epilepticus mit komplexfokalen Anfällen	343	0,8%	1,67%
G418	Sonstiger Status epilepticus	214	0,5%	1,04%
G419	Status epilepticus, nicht näher bezeichnet	286	0,7%	1,39%
		41773		
	ILU total			20548
				2,0

3.6.5.2.4 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen

Da für den Einsatz von Clonazepam kein Mindestalter vorgegeben ist, kann es keinen Off-Label-Use durch Verletzung der Altersgrenzen geben. Deshalb dienen die präsentierten Daten nur der Illustration (Tab. 3.6.5.2.4.1). Etwa 1% der mit Clonazepam behandelten Patienten waren Kinder und Jugendliche (Tab. 3.6.5.2.4.1).

Tabelle 3.6.5.2.4.1: Verordnung von Clonazepam im Alter von <18 Jahren (max/min gemäß Datenschutzregelung)

	IOLU	ILU	OLU	ILU+OLU
< 1 min	0,00213%	0,00184%	0,00184%	0,004%
1 < 14 min	0,09147%	0,62385%	0,09385%	0,718%
14 < 18 min	0,00213%	0,27420%	0,06257%	0,337%
< 1 max	0,06362%	0,05509%	0,05509%	0,110%
1 < 14 max	0,09119%	0,62252%	0,09365%	0,716%
14 < 18 max	0,06362%	0,27362%	0,06244%	0,336%
0 < 18 min	0,09572%	0,89989%	0,15826%	1,058%
0 < 18 max	0,21842%	0,95123%	0,21118%	1,162%

3.6.5.2.5 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen nach Geschlecht

Da für den Einsatz von Clonazepam kein Mindestalter vorgegeben ist, kann es keinen Off-Label-Use durch Verletzung der Altersgrenzen geben. Deshalb dienen die präsentierten Daten nur der Illustration (Tab. 3.6.5.2.5.1). Zwischen den Geschlechtern bestanden keine bedeutsamen Unterschiede (Tab. 3.6.5.2.5.1).

Tabelle 3.6.5.2.5.1: Verordnung von Clonazepam bei Kindern und Jugendlichen als Anteil aller Verordnungen gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU), differenziert nach Geschlecht (max/min gemäß Datenschutzregelung; 1=w, 2=m)

	SEX	IOLU	ILU	OLU	SEX	IOLU	ILU	OLU
< 1 min	1	0,004%	0,003%	0,003%	2	0,005%	0,004%	0,004%
1 < 14 min	1	0,004%	0,525%	0,003%	2	0,005%	0,751%	0,004%
14 < 18 min	1	0,004%	0,224%	0,003%	2	0,005%	0,338%	0,004%
< 1 max	1	0,115%	0,098%	0,098%	2	0,142%	0,124%	0,124%
1 < 14 max	1	0,115%	0,522%	0,098%	2	0,142%	0,746%	0,124%
14 < 18 max	1	0,115%	0,223%	0,098%	2	0,142%	0,336%	0,124%
0 < 18 min	1	0,012%	0,752%	0,010%	2	0,014%	1,093%	0,013%
0 < 18 max	1	0,344%	0,843%	0,295%	2	0,426%	1,206%	0,373%

3.6.5.2.6 Analyse der Diagnosen in der Off-Label-Gruppe

In der OLU-Gruppe waren 2.473 Diagnosen mit 987.539 Nennungen zu sichten. Tabelle 3.6.5.2.6.1 zeigt die 50 am häufigsten genannten Diagnosen. Auch wenn sich einige Diagnosen aus dem Bereich der neurologischen (Kapitel G der ICD-10) und der psychischen (Kapitel F der ICD-10) Krankheiten finden, so dürfte sich hier eher die allgemeine Morbidität der Bevölkerung abbilden, so daß es sich um Komorbiditäten handeln könnte und nicht den Off-Label-Use motivierende Indikationen.

Tabelle 3.6.5.2.6.1: Verordnung von Clonazepam außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): die 50 am häufigsten genannten Diagnosen (30% der Nennungen, 7faches der Gruppengröße)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
I1090	Essentielle Hypertonie, nicht näher bezeichnet: Ohne Angabe einer hypertensiven Krise	17083	2,2%	50,5%
F329	**Depressive Episode, nicht näher bezeichnet**	10809	1,4%	32,0%
I1000	Benigne essentielle Hypertonie: Ohne Angabe einer hypertensiven Krise	10045	1,3%	29,7%
Z251	Notwendigkeit der Impfung gegen Grippe [Influenza]	7526	1,0%	22,3%
H522	Astigmatismus	7170	0,9%	21,2%
H524	Presbyopie	7025	0,9%	20,8%
E780	Reine Hypercholesterinämie	6837	0,9%	20,2%
E1190	Nicht primär insulinabhängiger Diabetes mellitus [Typ-2-Diabetes]: Ohne Komplikationen: Nicht als entgleist bezeichnet	6678	0,9%	19,7%
E785	Hyperlipidämie, nicht näher bezeichnet	5701	0,7%	16,9%
H520	Hypermetropie	5662	0,7%	16,7%
I259	Chronische ischämische Herzkrankheit, nicht näher bezeichnet	5623	0,7%	16,6%
Z129	Spezielle Verfahren zur Untersuchung auf Neubildung, nicht näher bezeichnet	5397	0,7%	16,0%
M179	Gonarthrose, nicht näher bezeichnet	5130	0,7%	15,2%
M545	Kreuzschmerz	5093	0,6%	15,1%
G2090	Primäres Parkinson-Syndrom, nicht näher bezeichnet: Ohne Wirkungsfluktuation	5018	0,6%	14,8%
N390	Harnwegsinfektion, Lokalisation nicht näher bezeichnet	4840	0,6%	14,3%
R32	Nicht näher bezeichnete Harninkontinenz	4678	0,6%	13,8%
Z000	Ärztliche Allgemeinuntersuchung	4435	0,6%	13,1%
M544	Lumboischialgie	4380	0,6%	13,0%
K210	Gastroösophageale Refluxkrankheit mit Ösophagitis	4296	0,5%	12,7%
N40	Prostatahyperplasie	4263	0,5%	12,6%
F459	Somatoforme Störung, nicht näher bezeichnet	4133	0,5%	12,2%
R522	Sonstiger chronischer Schmerz	4010	0,5%	11,9%
F321	Mittelgradige depressive Episode	3959	0,5%	11,7%
M512	Sonstige näher bezeichnete Bandscheibenverlagerung	3840	0,5%	11,4%
M542	Zervikalneuralgie	3823	0,5%	11,3%
G479	**Schlafstörung, nicht näher bezeichnet**	3806	0,5%	11,3%
I839	Varizen der unteren Extremitäten ohne Ulzeration oder Entzündung	3799	0,5%	11,2%
K590	Obstipation	3798	0,5%	11,2%
M5416	Radikulopathie: Lumbalbereich	3699	0,5%	10,9%
M8199	Osteoporose, nicht näher bezeichnet: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen	3691	0,5%	10,9%
E790	Hyperurikämie ohne Zeichen von entzündlicher Arthritis oder tophischer Gicht	3657	0,5%	10,8%
G629	Polyneuropathie, nicht näher bezeichnet	3509	0,4%	10,4%

R42	Schwindel und Taumel	3430	0,4%	10,1%
M169	Koxarthrose, nicht näher bezeichnet	3378	0,4%	10,0%
G2581	**Syndrom der unruhigen Beine** [**Restless-Legs-Syndrom**]	3360	0,4%	9,9%
F03	Nicht näher bezeichnete Demenz	3346	0,4%	9,9%
H269	Katarakt, nicht näher bezeichnet	3293	0,4%	9,7%
E049	Nichttoxische Struma, nicht näher bezeichnet	3152	0,4%	9,3%
G470	**Ein- und Durchschlafstörungen**	3125	0,4%	9,2%
I509	Herzinsuffizienz, nicht näher bezeichnet	3116	0,4%	9,2%
E039	Hypothyreose, nicht näher bezeichnet	3006	0,4%	8,9%
H612	Zeruminalpfropf	2977	0,4%	8,8%
E876	Hypokaliämie	2956	0,4%	8,7%
E1490	Nicht näher bezeichneter Diabetes mellitus: Ohne Komplikationen: Nicht als entgleist bezeichnet	2953	0,4%	8,7%
Z961	Vorhandensein eines intraokularen Linsenimplantates	2937	0,4%	8,7%
Z921	Dauertherapie (gegenwärtig) mit Antikoagulanzien in der Eigenanamnese	2769	0,4%	8,2%
F322	**Schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome**	2737	0,3%	8,1%
E782	Gemischte Hyperlipidämie	2671	0,3%	7,9%
F432	**Anpassungsstörungen**	2665	0,3%	7,9%

Diese Art der Analyse erlaubt letztlich kaum, weitere Schlußfolgerungen zu ziehen. Deshalb wurden im nächsten Analyseschritt – zweifellos nicht ohne subjektives Ermessen – solche Diagnosen extrahiert, die mit Wahrscheinlichkeit eigenständiges Motiv für einen off-label-Einsatz von Clonazepam gegeben haben konnten. Hierzu wurden nur die Kapitel G (neurologischen Krankheiten), Kapitel F (psychische Krankheiten) und Kapitel R (Symptome) herangezogen. Damit verblieben 522 zu sichtende Diagnosen mit 256.355 Nennungen. Tabelle 3.6.5.2.6.2 zeigt die 50 am häufigsten genannten Diagnosen.

Tabelle 3.6.5.2.6.2: Verordnung von Clonazepam außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): die 50 am häufigsten genannten Diagnosen aus den ICD-Kapiteln F, G und R (50% der Nennungen, 3,7faches der Gruppengröße)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
F329	**Depressive Episode, nicht näher bezeichnet**	10831	4,2%	32,0%
G2090	Primäres Parkinson-Syndrom, nicht näher bezeichnet: Ohne Wirkungsfluktuation	5078	2,0%	15,0%
R32	Nicht näher bezeichnete Harninkontinenz	4748	1,9%	14,0%
F459	Somatoforme Störung, nicht näher bezeichnet	4140	1,6%	12,2%
R522	Sonstiger chronischer Schmerz	4052	1,6%	12,0%
F321	Mittelgradige depressive Episode	3963	1,5%	11,7%
G479	Schlafstörung, nicht näher bezeichnet	3852	1,5%	11,4%
G629	Polyneuropathie, nicht näher bezeichnet	3561	1,4%	10,5%
R42	Schwindel und Taumel	3508	1,4%	10,4%

G2581	**Syndrom der unruhigen Beine [Restless-Legs-Syndrom]**	3442	1,3%	10,2%
F03	Nicht näher bezeichnete Demenz	3405	1,3%	10,1%
G470	Ein- und Durchschlafstörungen	3187	1,2%	9,4%
F322	**Schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome**	2765	1,1%	8,2%
F432	Anpassungsstörungen	2687	1,0%	7,9%
R268	Sonstige und nicht näher bezeichnete Störungen des Ganges und der Mobilität	2678	1,0%	7,9%
G250	Essentieller Tremor	2611	1,0%	7,7%
F331	**Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig mittelgradige Episode**	2538	1,0%	7,5%
F412	**Angst und depressive Störung, gemischt**	2519	1,0%	7,4%
R251	**Tremor, nicht näher bezeichnet**	2395	0,9%	7,1%
R15	Stuhlinkontinenz	2230	0,9%	6,6%
F171	Psychische und Verhaltensstörungen durch Tabak: Schädlicher Gebrauch	2137	0,8%	6,3%
F411	**Generalisierte Angststörung**	2117	0,8%	6,3%
F341	**Dysthymia**	2104	0,8%	6,2%
G2010	**Primäres Parkinson-Syndrom mit mäßiger bis schwerer Beeinträchtigung: Ohne Wirkungsfluktuation**	2098	0,8%	6,2%
F419	**Angststörung, nicht näher bezeichnet**	2061	0,8%	6,1%
F332	**Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode ohne psychotische Symptome**	1975	0,8%	5,8%
F328	**Sonstige depressive Episoden**	1950	0,8%	5,8%
F339	**Rezidivierende depressive Störung, nicht näher bezeichnet**	1919	0,7%	5,7%
G2011	**Primäres Parkinson-Syndrom mit mäßiger bis schwerer Beeinträchtigung: Mit Wirkungsfluktuation**	1863	0,7%	5,5%
R060	Dyspnoe	1861	0,7%	5,5%
G560	Karpaltunnel-Syndrom	1831	0,7%	5,4%
R104	Sonstige und nicht näher bezeichnete Bauchschmerzen	1795	0,7%	5,3%
F102	Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol: Abhängigkeitssyndrom	1763	0,7%	5,2%
R51	Kopfschmerz	1756	0,7%	5,2%
F132	Psychische und Verhaltensstörungen durch Sedativa oder Hypnotika: Abhängigkeitssyndrom	1746	0,7%	5,2%
F450	Somatisierungsstörung	1744	0,7%	5,2%
R11	Übelkeit und Erbrechen	1695	0,7%	5,0%
G632	Diabetische Polyneuropathie	1635	0,6%	4,8%
G2000	**Primäres Parkinson-Syndrom mit fehlender oder geringer Beeinträchtigung: Ohne Wirkungsfluktuation**	1601	0,6%	4,7%
R451	Ruhelosigkeit und Erregung	1599	0,6%	4,7%
R391	Sonstige Miktionsstörungen	1579	0,6%	4,7%

F069	Nicht näher bezeichnete organische psychische Störung aufgrund einer Schädigung oder Funktionsstörung des Gehirns oder einer körperlichen Krankheit	1562	0,6%	4,6%
F410	Panikstörung [episodisch paroxysmale Angst]	1518	0,6%	4,5%
G478	**Sonstige Schlafstörungen**	1512	0,6%	4,5%
G439	Migräne, nicht näher bezeichnet	1489	0,6%	4,4%
F192	Psychische und Verhaltensstörungen durch multiplen Substanzgebrauch und Konsum anderer psychotroper Substanzen: Abhängigkeitssyndrom	1478	0,6%	4,4%
R53	Unwohlsein und Ermüdung	1471	0,6%	4,3%
F320	Leichte depressive Episode	1470	0,6%	4,3%
R529	Schmerz, nicht näher bezeichnet	1448	0,6%	4,3%
R55	Synkope und Kollaps	1423	0,6%	4,2%

Hier fanden sich u.a. Parkinson-Syndrome, Depressionen, Tremor, Angststörungen, Schlafstörungen, Psychische und Verhaltensstörungen durch Substanzgebrauch und das Restless-Legs-Syndrom. In der Literatur finden sich Empfehlungen für den Einsatz von Clonazepam bei diesen Indikationen, insbesondere bei ansonsten therapierefraktären Patienten. Es kann nicht Gegenstand dieses Berichtes sein, die Evidenz zugunsten solchen Off-Label-Use zu prüfen oder gar zu bewerten. Andererseits erlaubt die Datenbasis nicht zu ermessen, ob und ggf. in welchem Maße Clonazepam bei diesen Patienten tatsächlich wegen dieser Diagnosen eingesetzt wurde oder ob auch diese Diagnosen „nur" Komorbiditäten zu einer anderen Zielindikation für Clonazepam darstellten; in diesem Falle könnte die Vertretbarkeit des Einsatzes von Clonazepam angesichts solcher Komorbidität zumindest „diskussionswürdig" sein, was wiederum nicht Aufgabe dieses Berichtes sein kann. Eine quantitative Abschätzung des Erklärungsanteils des Off-Label-Use kann nur spekulativ sein, zumal viele Kodes nicht disjunkt sind. Eine Auswahl von 41 Diagnosen (Tab. 3.6.5.2.6.3), bei denen die entängstigenden, beruhigenden, sedierenden und muskelrelaxierenden Wirkungen von Clonazepam hätten genutzt worden sein können, würde das 4fache der Größe der OLU-Gruppe erklären (Tab. 3.6.5.2.6.3).

Tabelle 3.6.5.2.6.3: Verordnung von Clonazepam außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Diagnosen aus den ICD-Kapiteln F, G und R (4faches der Gruppengröße), bei denen die entängstigenden, beruhigenden, sedierenden und muskelrelaxierenden Wirkungen von Clonazepam hätten genutzt worden sein können

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
F00	Demenz bei Alzheimer-Krankheit	2101	1,6%	6,2%
F01	Vaskuläre Demenzen	1955	1,5%	5,8%
F028	Demenz bei anderenorts klassifizierten Krankheiten	1384	1,0%	4,1%
F03	Nicht näher bezeichnete Demenz	3405	2,6%	10,1%
F10	Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol	4217	3,2%	12,5%
F11	Psychische und Verhaltensstörungen durch Opioide	1966	1,5%	5,8%

F12	Psychische und Verhaltensstörungen durch Cannabinoide	441	0,3%	1,3%
F13	Psychische und Verhaltensstörungen durch Sedativa oder Hypnotika	3053	2,3%	9,0%
F14	Psychische und Verhaltensstörungen durch Kokain	262	0,2%	0,8%
F19	Psychische und Verhaltensstörungen durch multiplen Substanzgebrauch und Konsum anderer psychotroper Substanzen	2680	2,0%	7,9%
F32	depressive Episode	21585	16,3%	63,8%
F33	Rezidivierende depressive Störung	8431	6,4%	24,9%
F34	Anhaltende affektive Störungen	2242	1,7%	6,6%
F410	Panikstörung [episodisch paroxysmale Angst]	1518	1,1%	4,5%
F411	Generalisierte Angststörung	2117	1,6%	6,3%
F412	Angst und depressive Störung, gemischt	2519	1,9%	7,4%
F413	Andere gemischte Angststörungen	184	0,1%	0,5%
F418	Sonstige spezifische Angststörungen	140	0,1%	0,4%
F419	Angststörung, nicht näher bezeichnet	2061	1,6%	6,1%
F430	Akute Belastungsreaktion	1048	0,8%	3,1%
F431	Posttraumatische Belastungsstörung	699	0,5%	2,1%
F432	Anpassungsstörungen	2687	2,0%	7,9%
F439	Reaktion auf schwere Belastung, nicht näher bezeichnet	772	0,6%	2,3%
F459	Somatoforme Störungen	10961	8,3%	32,4%
F510	Nichtorganische Schlafstörungen	2283	1,7%	6,8%
G20	Primäre Parkinson-Syndrome	14383	10,9%	42,5%
G249	Dystonie, nicht näher bezeichnet	762	0,6%	2,3%
G250	Essentieller Tremor	2611	2,0%	7,7%
G2581	Syndrom der unruhigen Beine [Restless-Legs-Syndrom]	3442	2,6%	10,2%
G30	Alzheimer-Krankheit	2255	1,7%	6,7%
G35	multiple Sklerose	2298	1,7%	6,8%
G47	Schlafstörungen	8766	6,6%	25,9%
G629	Polyneuropathie, nicht näher bezeichnet	3561	2,7%	10,5%
G632	Diabetische Polyneuropathie	1635	1,2%	4,8%
R251	Tremor, nicht näher bezeichnet	2395	1,8%	7,1%
R252	Krämpfe und Spasmen der Muskulatur	1051	0,8%	3,1%
R450	Nervosität	433	0,3%	1,3%
R451	Ruhelosigkeit und Erregung	1599	1,2%	4,7%
R521	Chronischer unbeeinflussbarer Schmerz	897	0,7%	2,7%
R522	Sonstiger chronischer Schmerz	4052	3,1%	12,0%
R529	Schmerz, nicht näher bezeichnet	1448	1,1%	4,3%
	Summe	132299		33820
			100,0%	391,2%

Beim Vergleich der Häufigkeiten (Anteil an der Gruppe) der Nennungen aller ICD-Kodes der OLU-Gruppe mit den Häufigkeiten derselben Kodes der ILU-Gruppe wurden von den 2474 Kodes der OLU-Gruppe 1856 auch in der ILU-Gruppe angetroffen. Die nicht 618 nicht angetroffenen Kodes waren durchgehend nur mit einzelnen Fällen besetzt und boten keine medizinisch plausible Erklärung für einen Off-Label-Use. Das bedeutet, daß in der ILU-Gruppe die meisten Diagnosen als Komorbiditäten oder Diagnosewechsel im Beobachtungszeitraum vertreten waren, die in der

OLU-Gruppe den Off-Label-Use hätten motiviert haben können, sofern es sich nicht um scheinbaren Off-Label-Use infolge unvollständiger Kodierung handelte. 1.577 Kodes waren in der OLU-Gruppe – wenig - häufiger als in der ILU-Gruppe, 868 Kodes in der ILU-Gruppe, 28 in beiden Gruppen gleich häufig (Abb. 3.6.5.2.6.1). Formallogisch kann nicht davon ausgegangen werden, nur die in der OLU-Gruppe häufigeren Diagnosen kämen als Motiv für einen Off-Label-Use in Frage, denn z.B. eine Komorbidität in der ILU-Gruppe kann sehr wohl in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use initiiert haben. Zu den – nicht zwangsläufig disjunkten - Diagnosen mit den größten Unterschieden der Häufigkeiten gehörten als mögliche off-label-Indikationen Parkinson-Syndrome, Depressionen, Restless-Legs-Syndrom und essentieller Tremor (Tab. 3.6.5.2.6.8), während die Unterschiede bei anderen Kodes wohl dem Zufall geschuldet waren (was methodologisch bestätigt, daß eine rein mathematische Auswertungsstrategie unzureichend wäre).

Daß in der ILU-Gruppe Indikationen häufiger als Komorbiditäten vertreten waren als sie in der OLU-Gruppe als putative off-label-Indikationen auftraten (Tab. 3.6.5.2.6.9), kann für R568 (Sonstige und nicht näher bezeichnete Krämpfe) und F070 (Organische Persönlichkeitsstörung) als konform mit dem in-label-use interpretiert werden, dürfte ansonsten aber dem Zufall zuzuschreiben sein.

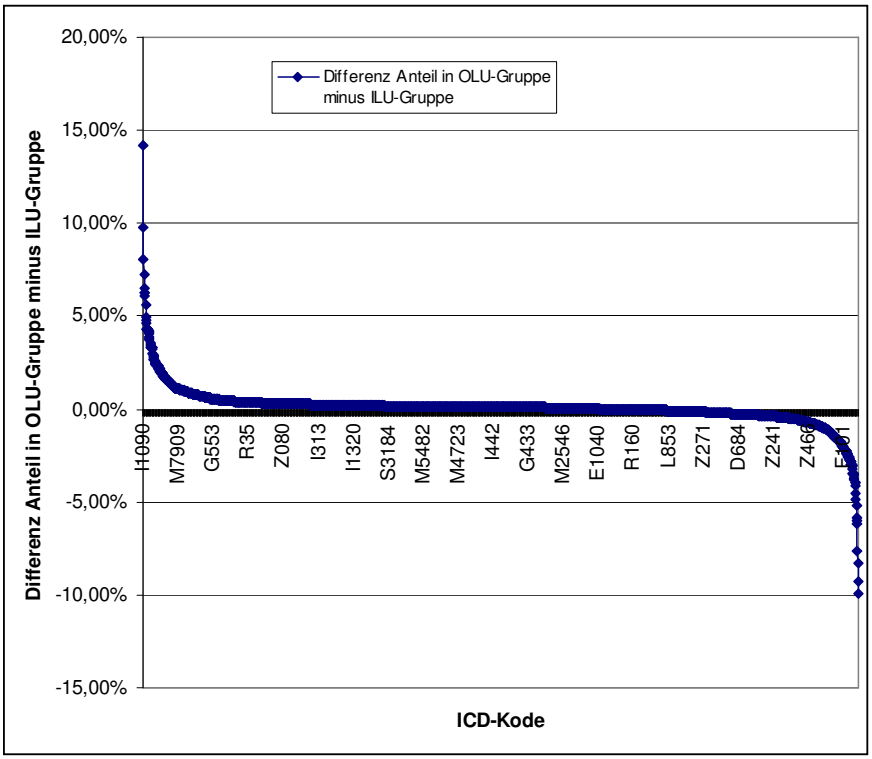


Abbildung 3.6.5.2.6.1: Verordnung von Clonazepam außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) der Diagnosen

Tabelle 3.6.5.2.6.8: Verordnung von Clonazepam außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Die 10 Diagnosen mit den größten Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) der Diagnosen (2,2-Faches der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	Differenz Anteil in OLU-Gruppe minus ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an OLU-Gruppe	ErsterWert von ICD_TITEL_2010/2011
I1090	14,21%	36,35%	50,56%	Essentielle Hypertonie, nicht näher bezeichnet: Ohne Angabe einer hypertensiven Krise
G2090	9,77%	5,24%	15,01%	Primäres Parkinson-Syndrom, nicht näher bezeichnet: Ohne Wirkungsfluktuation
F329	8,07%	23,96%	32,03%	Depressive Episode, nicht näher bezeichnet
G2581	7,26%	2,92%	10,18%	Syndrom der unruhigen Beine [Restless-Legs-Syndrom]
I1000	6,47%	23,31%	29,78%	Benigne essentielle Hypertonie: Ohne Angabe einer hypertensiven Krise
I259	6,29%	10,43%	16,72%	Chronische ischämische Herzkrankheit, nicht näher bezeichnet
E1190	6,26%	13,68%	19,93%	Nicht primär insulinabhängiger Diabetes mellitus [Typ-2-Diabetes]: Ohne Komplikationen: Nicht als entgleist bezeichnet
H524	6,12%	14,76%	20,87%	Presbyopie
M179	5,57%	9,74%	15,31%	Gonarthrose, nicht näher bezeichnet
G250	4,93%	2,79%	7,72%	Essentieller Tremor

Tabelle 3.6.5.2.6.9: Verordnung von Clonazepam außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Die 25 Diagnosen mit den größten negativen (also in der ILU-Gruppe häufiger) Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) der Diagnosen (30% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	Differenz Anteil in OLU-Gruppe minus ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an OLU-Gruppe	ErsterWert von ICD_TITEL_2010/2011
F069	-6,04%	10,66%	4,62%	Nicht näher bezeichnete organische psychische Störung aufgrund einer Schädigung oder Funktionsstörung des Gehirns oder einer körperlichen Krankheit
F070	-6,15%	9,41%	3,26%	Organische Persönlichkeitsstörung
R15	-7,64%	14,23%	6,59%	Stuhlinkontinenz
R32	-8,29%	22,33%	14,04%	Nicht näher bezeichnete Harninkontinenz
F799	-9,28%	10,01%	0,73%	Nicht näher bezeichnete Intelligenzminderung: Ohne Angabe einer Verhaltensstörung
R568	-9,90%	11,15%	1,25%	Sonstige und nicht näher bezeichnete Krämpfe

3.6.5.3 Bewertung:

Clonazepam wurde formal bei etwa 62% off-label verordnet. Diesem hohen Anteil könnte ein symptomatisch und syndromal gesteuerter Einsatz zugrunde liegen, der die entängstigenden, beruhigenden, sedierenden und muskelrelaxierenden (und antidepressiven?) Wirkungen von Clonazepam hätte nutzen wollen (Tab. 3.6.5.2.6.3). Sofern diese Interpretation akzeptiert wird, so kann eine Würdigung der Vertretbarkeit solchen Off-Label-Use nicht Aufgabe dieses Berichtes sein. Eine abschließende quantitative Aufklärung des Off-Label-Use kann nicht gelingen; einen Off-Label-Use dieses Ausmaßes allein unvollständigem Kodieren zuschreiben zu wollen, wäre aber wenig plausibel.

3.6.5.3.1 OLU-Relevanz aus Perspektive seltener Krankheiten

Es konnte keine seltene Krankheit als Kandidat für einen Off-Label-Use von Clonazepam identifiziert werden.

3.6.5.3.2 OLU-Relevanz aus quantitativer Perspektive

Der mit etwa 62% häufige Off-Label-Use von Clonazepam könnte einem symptomatisch und syndromal gesteuerten Einsatz zuzuschreiben sein. Für einen solchen Einsatz von Clonazepam stünden eine Reihe von zugelassenen Alternativen zur Verfügung. Eine in der Literatur diskutierte antidepressive Wirkung von Clonazepam bei ansonsten therapierefraktären Depressionen bedürfte einer systematischen Literaturrecherche und Bewertung, die nicht Aufgabe dieses Berichtes sein kann.

3.6.6 Carbamazepin (N03AF01)

3.6.6.1 Anwendungsgebiete (1999/2007/2013):

Zur Behandlung von:

- Epilepsien:
  - Einfache partielle Anfälle (fokale Anfälle)
  - Komplexe partielle Anfälle (psychomotorische Anfälle)
  - Grand mal, insbesondere fokaler Genese (Schlaf-Grand mal, diffuses Grand mal)
  - gemischte Epilepsieformen
- Trigeminus-Neuralgie
- Genuine Glossopharyngeus-Neuralgie
- Schmerzhafte diabetische Neuropathie
- Nichtepileptische Anfälle bei Multipler Sklerose, wie z. B. Trigeminus-Neuralgie, tonische Anfälle, paroxysmale Dysarthrie und Ataxie, paroxysmale Parästhesien und Schmerzanfälle
- Anfallsverhütung beim Alkoholentzugssyndrom
- Zur Prophylaxe manisch-depressiver Phasen, wenn die Therapie mit Lithium versagt hat bzw. wenn Patienten unter Lithium schnelle Phasenwechsel erlebten, und wenn mit Lithium nicht behandelt werden darf.

Die verschiedenen Fertigarzneimittel unterscheiden sich in den Anwendungsgebieten.

Die optimale Behandlungsdauer ist nicht festgeschrieben.

Als Mindestalter wurden 0 Jahre angenommen („Bei Kindern unter 4 Jahren wird aufgrund klinischer Erfahrungen empfohlen, bevorzugt mit einer Tagesdosis von 20-60 mg zu beginnen. ... Bei Kindern unter 6 Jahren darf die Anwendung von Carbamazepin nur nach strenger Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen.“).

Operationalisierung der Anwendungsgebiete:

- G40.- Epilepsie
- G50.0 Krankheiten des N. trigeminus [V. Hirnnerv]
- G52.1 Krankheiten des N. glossopharyngeus [IX. Hirnnerv] Neuralgie des N. glossopharyngeus
- G63.2 Diabetische Polyneuropathie (E10-E14†, vierte Stelle .4)
- E10.4 Diabetes mellitus, Typ 1 Mit neurologischen Komplikationen
- E11.4 Diabetes mellitus, Typ 2 Mit neurologischen Komplikationen
- E14.4 Nicht näher bezeichneter Diabetes mellitus Mit neurologischen Komplikationen
- G35.- Multiple Sklerose [Encephalomyelitis disseminata]
- F10.3 Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol Entzugssyndrom
- F10.4 Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol Entzugssyndrom mit Delir
- F31.- Bipolare affektive Störung

Kritik der Operationalisierung

Die Operationalisierung wurde als sehr gut bewertet. Die Operationalisierung war aber überinklusiv, indem Kodes zum Diabetes mellitus alleinstehend (ohne Kodes zur diabetischen

Polyneuropathie) als In-Label-Use gewertet wurden, weil – entgegen methodischer Planung – wegen unvertretbarer Aufwände keine Kode-Cluster untersucht werden konnten.

3.6.6.2. Ergebnisse:

3.6.6.2.1 Übersicht: Verordnungen nach Altersgruppen

Mit Carbamazepin wurden n=368.504 (OLU+ILU) bzw. n=345.577 (ILU+IOLU) Patienten behandelt (Tab. 3.6.6.2.1.1). Bei 99,95% der Patienten standen der Auswertung ambulant und ggf. anläßlich eines stationären Aufenthaltes im Beobachtungszeitraum kodierte Diagnosen, bei dem Rest ausschließlich anläßlich eines stationären Aufenthaltes kodierte Diagnosen zur Verfügung. Patienten mit IOLU machten 80% der OLU-Patienten aus. In erster Betrachtung gemäß Operationalisierung betrug ILU 69%, OLU 31% und IOLU 27%.

Tabelle 3.6.6.2.1.1: Verordnung von Carbamazepin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU)

	CNT_D_PSID **_IOLU**	CNT_D_PSID **_ILU**	CNT_D_PSID **_OLU**	Anteil IOLU an OLU	Anteil ambulant
	92614	252963	115541	80,16%	
total	345577		368504		
total	26,8%	68,6%	31,4%		
ambulant	103487	238818	129496	79,92%	
	342305		368314		
	30,2%	64,8%	35,2%		99,95%

Die Altersverteilungen der drei Gruppen (ILU, OLU, IOLU) waren vergleichbar mit Gipfeln in der 6. bis 9. Dekade (Tab. 3.6.6.2.1.2, Abb. 3.6.6.2.2.1), soweit die Datenschutzregelung eine Einschätzung erlaubte.

Tabelle 3.6.6.2.1.2: Verordnung von Carbamazepin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	CNT_D_PSID **_IOLU**	CNT_D_PSID **_ILU**	CNT_D_PSID **_OLU**
< 1	30	30	30
1 < 14	132	1143	166
14 < 18	171	968	215
18 < 30	2718	11539	3324
30 < 40	4509	21145	5667
40 < 50	11293	46319	14282
50 < 60	17153	51220	21279
60 < 70	18083	44876	22693
70 < 80	24145	50022	29769
80 < 90	12643	23154	15875
90 < 100	1731	2513	2227

>= 100	34	35	42
subtotal min	92613	252935	115540
subtotal max	92642	252964	115569
total min	345548		368475
total max	345606		368533
total min	26,8%	68,6%	31,4%
total max	26,8%	68,6%	31,4%

3.6.6.2.2 Übersicht: Verordnungen nach Geschlecht und Altersgruppen

Bei einem Anteil von etwa 53% (Datenschutzregelung) des weiblichen Geschlechtes („1“) war die Quote des OLU bezüglich des Anwendungsgebietes beim weiblichen Geschlecht um relativ etwa 22% höher (Tab. 3.6.6.2.2.1, Abb. 3.6.6.2.2.1), soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung erlaubte.

Tabelle 3.6.6.2.2.1: Verordnung von Carbamazepin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht (1=w, 2=m)

AGEGROUP	SEX	CNT_D_PSID_**IOLU**	CNT_D_PSID_**ILU**	CNT_D_PSID_**OLU**	SEX	CNT_D_PSID_**IOLU**	CNT_D_PSID_**ILU**	CNT_D_PSID_**OLU**
< 1	1		30		2	30	30	30
1 < 14	1	45	511	56	2	87	632	110
14 < 18	1	93	414	112	2	78	554	103
18 < 30	1	1371	5042	1649	2	1347	6497	1675
30 < 40	1	2189	9460	2705	2	2320	11685	2962
40 < 50	1	6035	21497	7509	2	5258	24822	6773
50 < 60	1	9428	24455	11597	2	7725	26765	9682
60 < 70	1	10176	22399	12638	2	7907	22477	10055
70 < 80	1	14522	27112	17721	2	9623	22910	12048
80 < 90	1	8718	14939	10933	2	3925	8215	4942
90 < 100	1	1387	1924	1781	2	344	589	446
>= 100	1	30	33	37	2	30	30	30
subtotal min		53965	127787	66738		38616	125148	48798
subtotal max		53994	127816	66738		38674	125206	48856
total min		181752		194525		163764		173946
total max		181810		194554		163880		174062
total min		29,7%	65,7%	34,3%		23,6%	71,9%	28,1%
total max		29,7%	65,7%	34,3%		23,6%	71,9%	28,1%
total min								368471
total max								368616
total min				52,8%				47,2%
total max				52,8%				47,2%

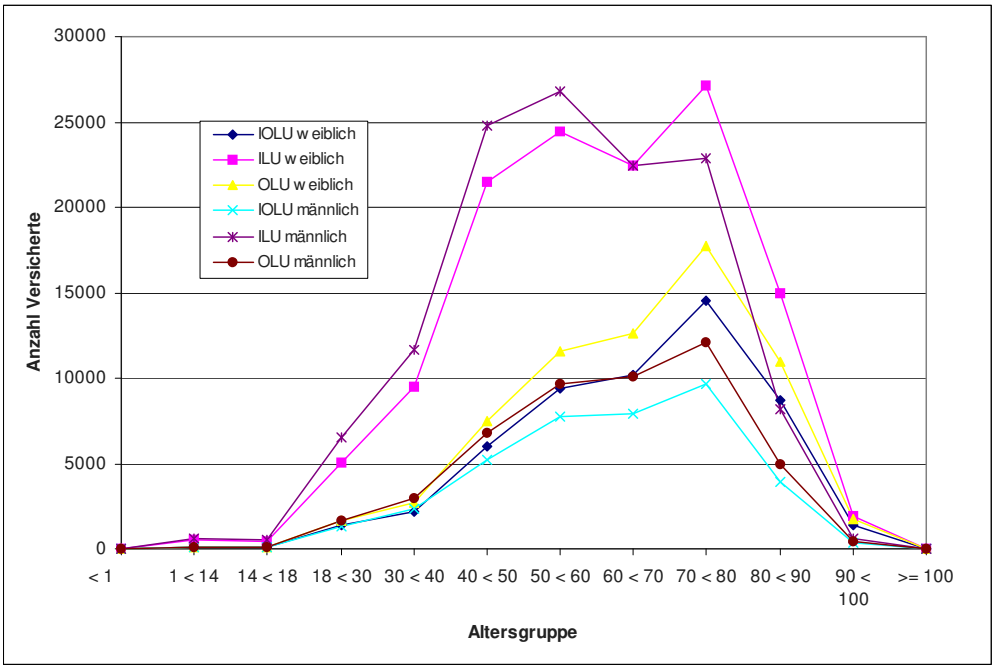


Abbildung 3.6.6.2.2.1: Verordnung von Carbamazepin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht

3.6.6.2.3 Analyse der Diagnosen in der In-Label-Gruppe

In der ILU-Gruppe fanden sich 452.226 Nennungen von 44 Kodes gemäß Operationalisierung, also die Größe der ILU-Gruppe 1,8fach übersteigend (Tab. 3.6.6.2.3.1). Ursachen können nur Mehrfachkodierungen sein, also Komorbiditäten und oder infolge zwischen Ärzten und über die Quartale variierender Kodiergewohnheiten wechselnde Kodes, auch unterschiedliche Kodes zum selben Sachverhalt. Dennoch ist sicher, daß jedem Versicherten der ILU-Gruppe mindestens einmal einer dieser In-Label-Kodes zugeordnet wurde. Die Operationalisierung war überinklusiv, indem Kodes zum Diabetes mellitus alleinstehend (ohne Kodes zur diabetischen Polyneuropathie) als In-Label-Use gewertet wurden, weil – entgegen methodischer Planung – wegen unvertretbarer Aufwände keine Kode-Cluster untersucht werden konnten. Daraus resultierte aber keine bedeutsame Fehlschätzung, indem diese Kodes isoliert bei weniger als 1,5% beobachtet wurden. Bei weitem führend war der unspezifische Kode G409 (Epilepsie, nicht näher bezeichnet) gefolgt von G500 (Trigeminusneuralgie) und G632 (Diabetische Polyneuropathie); bipolare Störungen spielten im niedrigen einstelligen Bereich eine untergeordnete Rolle.

Tabelle 3.6.6.2.3.1: Verordnung von Carbamazepin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU): Versicherte mit Nennung der Indikationen

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen	Anteil an ILU total
E104	Primär insulinabhängiger Diabetes mellitus [Typ-1-Diabetes]: Mit neurologischen Komplikationen	333	0,1%	0,13%
E114	Nicht primär insulinabhängiger Diabetes mellitus [Typ-2-Diabetes]: Mit neurologischen Komplikationen	1712	0,4%	0,68%

E144	Nicht näher bezeichneter Diabetes mellitus: Mit neurologischen Komplikationen	1453	0,3%	0,57%
F103	Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol: Entzugssyndrom	10519	2,3%	4,16%
F104	Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol: Entzugssyndrom mit Delir	3172	0,7%	1,25%
F310	Bipolare affektive Störung, gegenwärtig hypomanische Episode	1219	0,3%	0,48%
F311	Bipolare affektive Störung, gegenwärtig manische Episode ohne psychotische Symptome	1232	0,3%	0,49%
F312	Bipolare affektive Störung, gegenwärtig manische Episode mit psychotischen Symptomen	1067	0,2%	0,42%
F313	Bipolare affektive Störung, gegenwärtig leichte oder mittelgradige depressive Episode	2920	0,6%	1,15%
F314	Bipolare affektive Störung, gegenwärtig schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome	2028	0,4%	0,80%
F315	Bipolare affektive Psychose, gegenwärtig schwere depressive Episode mit psychotischen Symptomen	615	0,1%	0,24%
F316	Bipolare affektive Psychose, gegenwärtig gemischte Episode	1604	0,4%	0,63%
F317	Bipolare affektive Psychose, gegenwärtig remittiert	2280	0,5%	0,90%
F318	Sonstige bipolare affektive Störungen	1059	0,2%	0,42%
F319	Bipolare affektive Störung, nicht näher bezeichnet	5195	1,1%	2,05%
G350	Erstmanifestation einer multiplen Sklerose	1638	0,4%	0,65%
G351	Multiple Sklerose mit vorherrschend schubförmigem Verlauf	670	0,1%	0,26%
G3510	Multiple Sklerose mit vorherrschend schubförmigem Verlauf: Ohne Angabe einer akuten Exazerbation oder Progression	2538	0,6%	1,00%
G3511	Multiple Sklerose mit vorherrschend schubförmigem Verlauf: Mit Angabe einer akuten Exazerbation oder Progression	1291	0,3%	0,51%
G352	Multiple Sklerose mit primär-chronischem Verlauf	355	0,1%	0,14%
G3520	Multiple Sklerose mit primär-chronischem Verlauf: Ohne Angabe einer akuten Exazerbation oder Progression	1635	0,4%	0,65%
G3521	Multiple Sklerose mit primär-chronischem Verlauf: Mit Angabe einer akuten Exazerbation oder Progression	499	0,1%	0,20%
G353	Multiple Sklerose mit sekundär-chronischem Verlauf	286	0,1%	0,11%
G3530	Multiple Sklerose mit sekundär-chronischem Verlauf: Ohne Angabe einer akuten Exazerbation oder Progression	1655	0,4%	0,65%

G3531	Multiple Sklerose mit sekundär-chronischem Verlauf: Mit Angabe einer akuten Exazerbation oder Progression	1135	0,3%	0,45%
G359	Multiple Sklerose, nicht näher bezeichnet	6466	1,4%	2,56%
G400	Lokalisationsbezogene (fokale) (partielle) idiopathische Epilepsie und epileptische Syndrome mit fokal beginnenden Anfällen	3854	0,9%	1,52%
G4000	Pseudo-Lennox-Syndrom	1144	0,3%	0,45%
G4001	CSWS [Continuous spikes and waves during slow-wave sleep]	49	0,0%	0,02%
G4002	Benigne psychomotorische Epilepsie [terror fits]	563	0,1%	0,22%
G4008	Sonstige lokalisationsbezogene (fokale) (partielle) idiopathische Epilepsie und epileptische Syndrome mit fokal beginnenden Anfällen	2590	0,6%	1,02%
G4009	Lokalisationsbezogene (fokale) (partielle) idiopathische Epilepsie und epileptische Syndrome mit fokal beginnenden Anfällen, nicht näher bezeichnet	3409	0,8%	1,35%
G401	Lokalisationsbezogene (fokale) (partielle) symptomatische Epilepsie und epileptische Syndrome mit einfachen fokalen Anfällen	24263	5,4%	9,59%
G402	Lokalisationsbezogene (fokale) (partielle) symptomatische Epilepsie und epileptische Syndrome mit komplexen fokalen Anfällen	38688	8,6%	15,29%
G403	Generalisierte idiopathische Epilepsie und epileptische Syndrome	31147	6,9%	12,31%
G404	Sonstige generalisierte Epilepsie und epileptische Syndrome	11782	2,6%	4,66%
G405	Spezielle epileptische Syndrome	7050	1,6%	2,79%
G406	Grand-mal-Anfälle, nicht näher bezeichnet (mit oder ohne Petit mal)	26471	5,9%	10,46%
G407	Petit-mal-Anfälle, nicht näher bezeichnet, ohne Grand-mal-Anfälle	2819	0,6%	1,11%
G408	Sonstige Epilepsien	25759	5,7%	10,18%
G409	Epilepsie, nicht näher bezeichnet	145522	32,2%	57,53%
G500	Trigeminusneuralgie	49844	11,0%	19,70%
G521	Krankheiten des N. glossopharyngeus [IX. Hirnnerv]	548	0,1%	0,22%
G632	Diabetische Polyneuropathie	22148	4,9%	8,76%
			452226	
			ILU total	252963

3.6.6.2.4 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen

Als Mindestalter wurden 0 Jahre angenommen, so daß es keinen Off-Label-Use durch Verletzung der Altersgrenze geben konnte. Gemäß Tabellen 3.6.6.2.2.1 und 3.6.6.2.4.1 waren, soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung zulässt, etwa 0,7% der Patienten jünger als 18 Jahre entsprechend 2.494 bis 2.552 Patienten.

Tabelle 3.6.6.2.4.1: Verordnung von Carbamazepin im Alter von <18 Jahren (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	ILU+OLU
< 1 min	0,00029%	0,00027%	0,00027%	0,001%
1 < 14 min	0,03820%	0,31020%	0,04505%	0,355%
14 < 18 min	0,04949%	0,26270%	0,05835%	0,321%
< 1 max	0,00868%	0,00814%	0,00814%	0,016%
1 < 14 max	0,03819%	0,31015%	0,04504%	0,355%
14 < 18 max	0,04948%	0,26266%	0,05834%	0,321%
AGEGROUP	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	ILU+OLU
0 < 18 min	0,08798%	0,57317%	0,10367%	0,677%
0 < 18 max	0,09635%	0,58095%	0,11152%	0,692%

3.6.6.2.5 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen nach Geschlecht

Als Mindestalter wurden 0 Jahre angenommen, so daß es keinen Off-Label-Use durch Verletzung der Altersgrenze geben konnte. Gemäß Tab. 3.6.6.2.2.1 und Tab. 3.6.6.2.5.1 wurde das Alter von 18 Jahren beim männlichen Geschlecht um relativ etwa 44% häufiger unterschritten, soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung erlaubte.

Tabelle 3.6.6.2.5.1: Verordnung von Carbamazepin bei Kindern und Jugendlichen als Anteil aller Verordnungen gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU), differenziert nach Geschlecht (max/min gemäß Datenschutzregelung; 1=w, 2=m).

AGEGROUP	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**
< 1 min	1	0,000%	0,001%	0,000%	2	0,001%	0,001%	0,001%
1 < 14 min	1	0,025%	0,263%	0,029%	2	0,053%	0,363%	0,063%
14 < 18 min	1	0,051%	0,213%	0,058%	2	0,048%	0,318%	0,059%
< 1 max	1	0,000%	0,015%	0,000%	2	0,018%	0,017%	0,017%
1 < 14 max	1	0,025%	0,263%	0,029%	2	0,053%	0,363%	0,063%
14 < 18 max	1	0,051%	0,213%	0,058%	2	0,048%	0,318%	0,059%
AGEGROUP	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**
0 < 18 min	1	0,076%	0,476%	0,086%	2	0,101%	0,682%	0,123%
0 < 18 max	1	0,076%	0,491%	0,086%	2	0,119%	0,699%	0,140%

3.6.6.2.6 Analyse der Diagnosen in der Off-Label-Gruppe

In der OLU-Gruppe waren 3847 Diagnosen mit 2.893.430 Nennungen zu sichten. An Rang 3 fand sich der Kode F329 (Depressive Episode, nicht näher bezeichnet) mit 21,1% der OLU-Gruppe, an Rang 4 der Kode E1190 (Nicht primär insulinabhängiger Diabetes mellitus [Typ-2-Diabetes]: Ohne Komplikationen: Nicht als entgleist bezeichnet) mit 20,3% der OLU-Gruppe (Tab. 3.6.6.2.6.1), an Rang 10 der Kode G629 (Polyneuropathie, nicht näher bezeichnet) mit 16,3% der OLU-Gruppe, an Rang 16 der Kode R522 (Sonstiger chronischer Schmerz) mit 12,3% der OLU-Gruppe, an Rang 87 der Kode R529 (Schmerz, nicht näher bezeichnet) mit 4,7% der OLU-Gruppe. Deshalb wurden diese Kodebereiche gezielt untersucht, ohne dabei zusätzliche Erkenntnisse zu gewinnen.

Tabelle 3.6.6.2.6.1: Verordnung von Carbamazepin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): 21 ausgewählte Diagnosen (187% der OLU-Gruppe, 78% mit chronischem Schmerz assoziiert)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
F329	Depressive Episode, nicht näher bezeichnet	24364	11,3%	21,1%
E1190	Nicht primär insulinabhängiger Diabetes mellitus [Typ-2-Diabetes]: Ohne Komplikationen: Nicht als entgleist bezeichnet	23497	10,9%	20,3%
G629	Polyneuropathie, nicht näher bezeichnet	18837	8,7%	16,3%
M545	Kreuzschmerz	14862	6,9%	12,9%
R522	Sonstiger chronischer Schmerz	14173	6,6%	12,3%
M544	Lumboischialgie	13528	6,3%	11,7%
M542	Zervikalneuralgie	12532	5,8%	10,8%
M5416	Radikulopathie: Lumbalbereich	11497	5,3%	10,0%
F459	Somatoforme Störung, nicht näher bezeichnet	10211	4,7%	8,8%
E1490	Nicht näher bezeichneter Diabetes mellitus: Ohne Komplikationen: Nicht als entgleist bezeichnet	9842	4,6%	8,5%
F321	Mittelgradige depressive Episode	7848	3,6%	6,8%
M531	Zervikobrachial-Syndrom	7540	3,5%	6,5%
B022	Zoster mit Beteiligung anderer Abschnitte des Nervensystems	7083	3,3%	6,1%
F102	Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol: Abhängigkeitssyndrom	6849	3,2%	5,9%
G560	Karpaltunnel-Syndrom	6112	2,8%	5,3%
G530	Neuralgie nach Zoster	5285	2,4%	4,6%
M5419	Radikulopathie: Nicht näher bezeichnete Lokalisation	5125	2,4%	4,4%
F4541	Chronische Schmerzstörung mit somatischen und psychischen Faktoren	4688	2,2%	4,1%
F450	Somatisierungsstörung	4218	2,0%	3,7%
F339	Rezidivierende depressive Störung, nicht näher bezeichnet	4119	1,9%	3,6%
F332	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode ohne psychotische Symptome	3722	1,7%	3,2%
			215932	115541

Beim Vergleich der Häufigkeiten (Anteil an der Gruppe) der Nennungen aller ICD-Kodes der OLU-Gruppe mit den Häufigkeiten derselben Kodes der ILU-Gruppe wurden 14 Kodes der OLU-Gruppe in der ILU-Gruppe nicht angetroffen, von denen einige (Polyneuropathie bei Systemkrankheiten des Bindegewebes, Deafferentierungsschmerz bei Schädigungen des Rückenmarkes

Neuralgie und Neuritis, nicht näher bezeichnet: Schulterregion [Klavikula, Skapula, Akromioklavikular-, Schulter-, Sternoklavikulargelenk], Neurodystrophie [Algodystrophie]: Unterarm [Radius, Ulna, Handgelenk], Neurodystrophie [Algodystrophie]: Knöchel und Fuß [Fußwurzel, Mittelfuß, Zehen, Sprunggelenk, sonstige Gelenke des Fußes]) in einem plausiblen Verhältnis zum Anwendungsgebiet standen. Die angetroffenen Kodes bedeuten, daß in der ILU-Gruppe diese Diagnosen als Komorbiditäten oder Diagnosewechsel im Beobachtungszeitraum vertreten waren, die in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use hätten motiviert haben können, sofern es sich nicht um scheinbaren Off-Label-Use infolge unvollständiger Kodierung handelte. 1.439 Kodes (einschließlich der in der ILU-Gruppe nicht angetroffenen) waren in der OLU-Gruppe häufiger als in der ILU-Gruppe, 2.408 Kodes in der ILU-Gruppe (Abb. 3.6.6.6.1). Formallogisch kann

nicht davon ausgegangen werden, nur die in der OLU-Gruppe häufigeren Diagnosen kämen als Motiv für einen Off-Label-Use in Frage, denn z.B. eine Komorbidität in der ILU-Gruppe kann sehr wohl in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use initiiert haben. Ist ein Kode aber in der OLU-Gruppe häufiger vertreten, so darf dies als einen beabsichtigten Off-Label-Use stützend interpretiert werden. Bei den Kodes mit den größten Differenzen gehörten mit chronischem Schmerz assoziierte Krankheiten (Tab. 3.6.6.2.6.2). .

Tabelle 3.6.6.2.6.2: Verordnung von Carbamazepin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Vergleich mit den Häufigkeiten in der ILU-Gruppe (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe): Die 20 Diagnosen mit den größten Differenzen

ICD_CODE	Differenz Anteil in OLU-Gruppe minus ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an ILU total	ErsterWert von Anteil an OLU-Gruppe	ErsterWert von ICD_TITEL_2010/2011
G629	8,37%	7,94%	16,30%	Polyneuropathie, nicht näher bezeichnet
B029	7,12%	1,90%	9,03%	Zoster ohne Komplikation
B022	5,02%	1,11%	6,13%	Zoster mit Beteiligung anderer Abschnitte des Nervensystems
R522	4,61%	7,65%	12,27%	Sonstiger chronischer Schmerz
I1090	4,59%	45,98%	50,58%	Essentielle Hypertonie, nicht näher bezeichnet: Ohne Angabe einer hypertensiven Krise
G530	3,83%	0,74%	4,57%	Neuralgie nach Zoster
M512	3,64%	7,28%	10,92%	Sonstige näher bezeichnete Bandscheibenverlagerung
M7929	3,29%	2,25%	5,54%	Neuralgie und Neuritis, nicht näher bezeichnet: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen
M179	2,44%	11,34%	13,78%	Gonarthrose, nicht näher bezeichnet
G2581	2,40%	2,08%	4,48%	Syndrom der unruhigen Beine [Restless-Legs-Syndrom]
I259	2,19%	13,25%	15,43%	Chronische ischämische Herzkrankheit, nicht näher bezeichnet
F329	2,18%	18,91%	21,09%	Depressive Episode, nicht näher bezeichnet
M544	2,07%	9,63%	11,71%	Lumboischialgie
F4541	1,90%	2,16%	4,06%	Chronische Schmerzstörung mit somatischen und psychischen Faktoren
E790	1,80%	8,67%	10,47%	Hyperurikämie ohne Zeichen von entzündlicher Arthritis oder tophischer Gicht
M169	1,77%	7,02%	8,78%	Koxarthrose, nicht näher bezeichnet
M511	1,70%	2,97%	4,67%	Lumbale und sonstige Bandscheibenschäden mit Radikulopathie
M4806	1,67%	1,97%	3,65%	Spinal(kanal)stenose: Lumbalbereich

I839	1,66%	9,01%	10,67%	Varizen der unteren Extremitäten ohne Ulzeration oder Entzündung
M5416	1,63%	8,32%	9,95%	Radikulopathie: Lumbalbereich

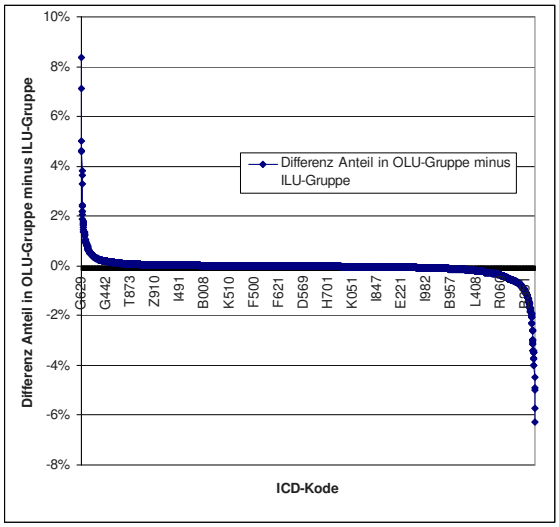


Abbildung 3.6.6.2.6.1: Verordnung von Carbamazepin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) der Diagnosen

3.6.6.3 Bewertung:

Der Off-Label-Use von Carbamazepin belief sich auf 31,4%. Dieser Off-Label-Use ließ sich nicht vollständig aufklären, dürfte aber im wesentlichen einer Vielzahl mit chronischem Schmerz assoziierter Krankheiten gegolten haben.

Das weibliche Geschlecht hatte einen Anteil von etwa 53% (Datenschutzregelung), was zu klären mit unvertretbarem Aufwand verbunden wäre.

Als Mindestalter wurden 0 Jahre angenommen, so daß es keinen Off-Label-Use durch Unterschreiten einer Altersgrenze geben konnte. Soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung zulässt, waren etwa 0,7% der Patienten jünger als 18 Jahre entsprechend 2.494 bis 2.552 Patienten.

3.6.6.3.1 OLU-Relevanz aus Perspektive seltener Krankheiten

Seltene Krankheiten, die den Off-Label-Use spezifisch motiviert haben könnten, wurden nicht identifiziert.

3.6.6.3.2 OLU-Relevanz aus quantitativer Perspektive

Der Off-Label-Use von Carbamazepin belief sich auf 31,4%.

3.6.7 Oxcarbazepin (N03AF02)

3.6.7.1 Anwendungsgebiete (2008/2013/2016):

Oxcarbazepin ist angezeigt zur Behandlung partieller Anfälle mit oder ohne sekundär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen. Es ist angezeigt zur Monotherapie oder Kombinationstherapie bei Erwachsenen und Kindern ab 6 Jahren.

Die optimale Behandlungsdauer ist nicht festgeschrieben.

Als Mindestalter wurden 6 Jahre angenommen.

Operationalisierung der Anwendungsgebiete:

- G40.- Epilepsie

Kritik der Operationalisierung

Die Operationalisierung wurde als sehr gut bewertet, wenn auch die ICD das Anwendungsgebiet nicht spezifisch abzubilden erlaubt.

3.6.7.2. Ergebnisse:

3.6.7.2.1 Übersicht: Verordnungen nach Altersgruppen

Mit Oxcarbazepin wurden n=56.692 (OLU+ILU) bzw. n=53.456 (ILU+IOLU) Patienten behandelt (Tab. 3.6.7.2.1.1). Bei 99,94% der Patienten standen der Auswertung ambulant und ggf. anläßlich eines stationären Aufenthaltes im Beobachtungszeitraum kodierte Diagnosen, bei dem Rest ausschließlich anläßlich eines stationären Aufenthaltes kodierte Diagnosen zur Verfügung. Patienten mit IOLU machten 77% der OLU-Patienten aus. In erster Betrachtung gemäß Operationalisierung betrug ILU 75%, OLU 25% und IOLU 20%.

Tabelle 3.6.7.2.1.1: Verordnung von Oxcarbazepin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU)

	CNT_D_PSID **_IOLU**	CNT_D_PSID **_ILU**	CNT_D_PSID **_OLU**	Anteil IOLU an OLU	Anteil ambulant
	10741	42715	13977	76,85%	
total	53456		56692		
total	20,1%	75,3%	24,7%		
ambulant	11691	41443	15216	76,83%	
	53134		56659		
	22,0%	73,1%	26,9%		99,94%

Die Altersverteilungen der drei Gruppen (ILU, OLU, IOLU) waren nicht vergleichbar, indem jüngere Altersgruppen bei In-Label-Use stärker vertreten waren (Tab. 3.6.7.2.1.2, Abb. 3.6.7.2.2.1), soweit die Datenschutzregelung eine Einschätzung erlaubte.

Tabelle 3.6.7.2.1.2: Verordnung von Oxcarbazepin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	CNT_D_PSID **_IOLU**	CNT_D_PSID **_ILU**	CNT_D_PSID **_OLU**
< 1	30	46	30
1 < 14	66	6028	97
14 < 18	38	2536	57
18 < 30	559	6261	699
30 < 40	873	4216	1095
40 < 50	1795	6854	2329
50 < 60	2229	6291	2907
60 < 70	1911	4628	2542
70 < 80	2314	4188	2961
80 < 90	865	1549	1157
90 < 100	90	117	132
>= 100		30	
subtotal min	10741	42715	13977
subtotal max	10770	42744	14006
total min	53456		56692
total max	53514		56750
total min	20,1%	75,3%	24,7%
total max	20,1%	75,3%	24,7%

3.6.7.2.2 Übersicht: Verordnungen nach Geschlecht und Altersgruppen

Bei einem Anteil von etwa 46% (Datenschutzregelung) des weiblichen Geschlechtes („1“) war die Quote des OLU bezüglich des Anwendungsgebietes beim weiblichen Geschlecht um relativ etwa 59% höher (Tab. 3.6.7.2.2.1, Abb. 3.6.7.2.2.1), soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung erlaubte.

Tabelle 3.6.7.2.2.1: Verordnung von Oxcarbazepin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht (1=w, 2=m)

AGEGROUP	SEX	CNT_D_PSID_**IOLU**	CNT_D_PSID_**ILU**	CNT_D_PSID_**OLU**	SEX	CNT_D_PSID_**IOLU**	CNT_D_PSID_**ILU**	CNT_D_PSID_**OLU**
< 1	1	30	30	30	2	0	30	0
1 < 14	1	30	2656	43	2	38	3372	54
14 < 18	1	30	1060	30	2	30	1476	30
18 < 30	1	281	2490	348	2	278	3771	351
30 < 40	1	471	1682	584	2	402	2534	511
40 < 50	1	993	2825	1281	2	802	4029	1048
50 < 60	1	1246	2655	1630	2	983	3636	1277
60 < 70	1	1114	1953	1459	2	797	2675	1083
70 < 80	1	1404	1801	1779	2	910	2387	1182
80 < 90	1	592	802	777	2	273	747	380
90 < 100	1	69	86	101	2	30	31	31
>= 100	1				2	0	30	0

subtotal min		6173	18011	8004		4485	24660	5918
subtotal max		6260	18040	8062		4543	24718	5947
total min		24184		26015		29145		30578
total max		24300		26102		29261		30665
total min		25,5%	69,2%	30,8%		15,4%	80,6%	19,4%
total max		25,8%	69,1%	30,9%		15,5%	80,6%	19,4%
total min								56593
total max								56767
total min				46,0%				54,0%
total max				46,0%				54,0%

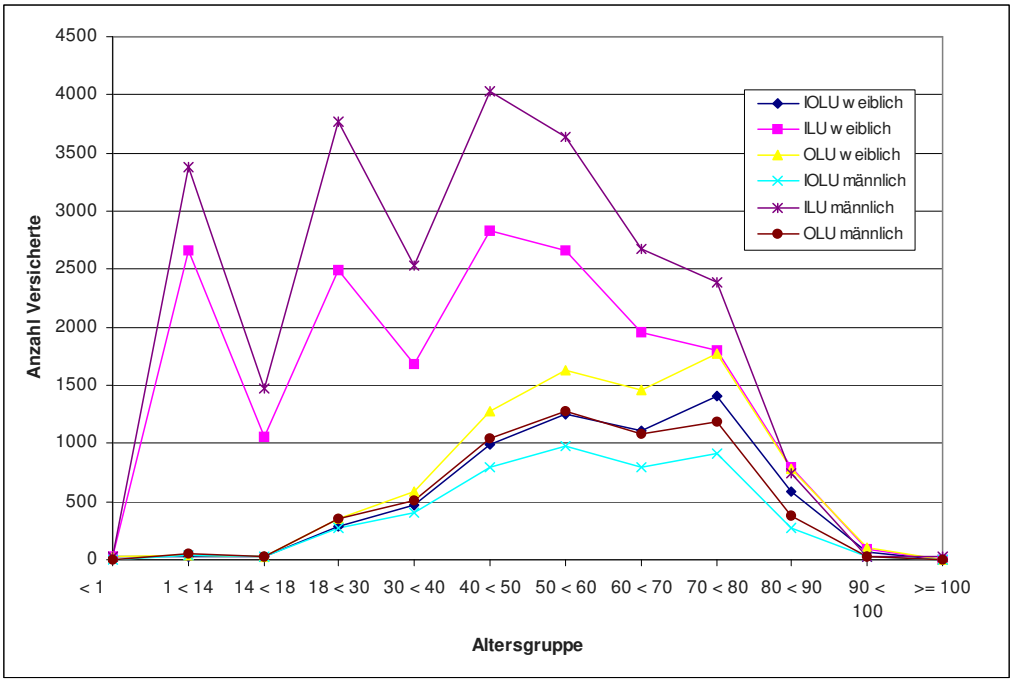


Abbildung 3.6.7.2.2.1: Verordnung von Oxcarbazepin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht

3.6.7.2.3 Analyse der Diagnosen in der In-Label-Gruppe

In der ILU-Gruppe fanden sich 102.486 Nennungen von 15 Kodes gemäß Operationalisierung, also die Größe der ILU-Gruppe 2,4fach übersteigend (Tab. 3.6.7.2.3.1). Ursachen können nur Mehrfachkodierungen sein, also Komorbiditäten und oder infolge zwischen Ärzten und über die Quartale variierender Kodiergewohnheiten wechselnde Kodes, auch unterschiedliche Kodes zum selben Sachverhalt. Dennoch ist sicher, daß jedem Versicherten der ILU-Gruppe mindestens einmal einer dieser In-Label-Kodes zugeordnet wurde. Bei weitem führend war der unspezifische Kode G409 (Epilepsie, nicht näher bezeichnet).

Tabelle 3.6.7.2.3.1: Verordnung von Oxcarbazepin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU): Versicherte mit Nennung der Indikationen

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen	Anteil an ILU total
G400	Lokalisationsbezogene (fokale) (partielle) idiopathische Epilepsie und epileptische Syndrome mit fokal beginnenden Anfällen	1254	1,2%	2,94%
G4000	Pseudo-Lennox-Syndrom	441	0,4%	1,03%
G4001	CSWS [Continuous spikes and waves during slow-wave sleep]	61	0,1%	0,14%
G4002	Benigne psychomotorische Epilepsie [terror fits]	241	0,2%	0,56%
G4008	Sonstige lokalisationsbezogene (fokale) (partielle) idiopathische Epilepsie und epileptische Syndrome mit fokal beginnenden Anfällen	1688	1,6%	3,95%
G4009	Lokalisationsbezogene (fokale) (partielle) idiopathische Epilepsie und epileptische Syndrome mit fokal beginnenden Anfällen, nicht näher bezeichnet	1543	1,5%	3,61%
G401	Lokalisationsbezogene (fokale) (partielle) symptomatische Epilepsie und epileptische Syndrome mit einfachen fokalen Anfällen	11142	10,9%	26,08%
G402	Lokalisationsbezogene (fokale) (partielle) symptomatische Epilepsie und epileptische Syndrome mit komplexen fokalen Anfällen	18930	18,5%	44,32%
G403	Generalisierte idiopathische Epilepsie und epileptische Syndrome	9770	9,5%	22,87%
G404	Sonstige generalisierte Epilepsie und epileptische Syndrome	4108	4,0%	9,62%
G405	Spezielle epileptische Syndrome	1870	1,8%	4,38%
G406	Grand-mal-Anfälle, nicht näher bezeichnet (mit oder ohne Petit mal)	7536	7,4%	17,64%
G407	Petit-mal-Anfälle, nicht näher bezeichnet, ohne Grand-mal-Anfälle	1063	1,0%	2,49%
G408	Sonstige Epilepsien	6781	6,6%	15,87%
G409	Epilepsie, nicht näher bezeichnet	36058	35,2%	84,42%
			102486	
			ILU total	42715

3.6.7.2.4 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen

Als Mindestalter wurden 6 Jahre angenommen. Diese Altersgrenze konnte wegen der aus Effizienzgründen gebotenen Standardisierung der Datenbankabfragen nicht gewürdigt werden. Gemäß Tabellen 3.6.7.2.2.1 und 3.6.7.2.4.1 waren, soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung zulässt, etwa 11% der Patienten jünger als 14 Jahre entsprechend 6.125 bis 6.172 Patienten.

Tabelle 3.6.7.2.4.1: Verordnung von Oxcarbazepin im Alter von <18 Jahren (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	ILU+OLU
< 1 min	0,00187%	0,08114%	0,00176%	0,083%
1 < 14 min	0,12347%	10,63289%	0,17110%	10,804%
14 < 18 min	0,07109%	4,47329%	0,10054%	4,574%
< 1 max	0,05606%	0,08106%	0,05286%	0,134%
1 < 14 max	0,12333%	10,62203%	0,17093%	10,793%
14 < 18 max	0,07101%	4,46872%	0,10044%	4,569%
AGEGROUP	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	ILU+OLU
0 < 18 min	0,19642%	15,18733%	0,27341%	15,461%
0 < 18 max	0,25040%	15,17181%	0,32423%	15,496%

3.6.7.2.5 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen nach Geschlecht

Als Mindestalter wurden 6 Jahre angenommen. Diese Altersgrenze konnte wegen der aus Effizienzgründen gebotenen Standardisierung der Datenbankabfragen nicht gewürdigt werden. Gemäß Tab. 3.6.7.2.2.1 und Tab. 3.6.7.2.5.1 wurde das Alter von 14 Jahren bei beiden Geschlechtern in ähnlichem Umfang unterschritten, soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung erlaubte.

Tabelle 3.6.7.2.5.1: Verordnung von Oxcarbazepin bei Kindern und Jugendlichen als Anteil aller Verordnungen gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU), differenziert nach Geschlecht (max/min gemäß Datenschutzregelung; 1=w, 2=m).

AGEGROUP	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**
< 1 min	1	0,004%	0,004%	0,004%	2	0,000%	0,003%	0,000%
1 < 14 min	1	0,004%	10,209%	0,165%	2	0,130%	11,028%	0,177%
14 < 18 min	1	0,004%	4,075%	0,004%	2	0,003%	4,827%	0,003%
< 1 max	1	0,123%	0,115%	0,115%	2	0,000%	0,098%	0,000%
1 < 14 max	1	0,123%	10,175%	0,165%	2	0,130%	10,996%	0,176%
14 < 18 max	1	0,123%	4,061%	0,115%	2	0,103%	4,813%	0,098%
AGEGROUP	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**
0 < 18 min	1	0,012%	14,288%	0,173%	2	0,134%	15,858%	0,180%
0 < 18 max	1	0,370%	14,351%	0,395%	2	0,232%	15,907%	0,274%

3.6.7.2.6 Analyse der Diagnosen in der Off-Label-Gruppe

In der OLU-Gruppe waren 1.444 Diagnosen mit 337.293 Nennungen zu sichten. An Rang 2 fand sich der Kode F329 (Depressive Episode, nicht näher bezeichnet) mit 27,9% der OLU-Gruppe, an Rang 3 der Kode G500 (Trigeminusneuralgie) mit 26,9% der OLU-Gruppe (Tab. 3.6.7.2.6.1), an Rang 7 der Kode R522 (Sonstiger chronischer Schmerz) mit 19,2% der OLU-Gruppe, an Rang 12 der Kode G629 (Polyneuropathie, nicht näher bezeichnet) mit 15,7% der OLU-Gruppe. Deshalb wurden Kodebereiche zu psychischen Störungen und zu mit chronischem Schmerz assoziierten Störungen gezielt untersucht.

Tabelle 3.6.7.2.6.1: Verordnung von Oxcarbazepin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): 29 ausgewählte Diagnosen (262% der OLU-Gruppe, etwa 90% mit chronischem Schmerz assoziiert)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
F329	Depressive Episode, nicht näher bezeichnet	3903	10,7%	27,9%
G500	Trigeminusneuralgie	3764	10,3%	26,9%
R522	Sonstiger chronischer Schmerz	2678	7,3%	19,2%
G629	Polyneuropathie, nicht näher bezeichnet	2193	6,0%	15,7%
M544	Lumboischialgie	1900	5,2%	13,6%
M542	Zervikalneuralgie	1695	4,6%	12,1%
M5416	Radikulopathie: Lumbalbereich	1525	4,2%	10,9%
F321	Mittelgradige depressive Episode	1515	4,1%	10,8%
F102	Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol: Abhängigkeitssyndrom	1493	4,1%	10,7%
F4541	Chronische Schmerzstörung mit somatischen und psychischen Faktoren	1467	4,0%	10,5%
F459	Somatoforme Störung, nicht näher bezeichnet	1455	4,0%	10,4%
M531	Zervikobrachial-Syndrom	1069	2,9%	7,6%
F331	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig mittelgradige Episode	999	2,7%	7,1%
G560	Karpaltunnel-Syndrom	967	2,6%	6,9%
F322	Schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome	915	2,5%	6,5%
R529	Schmerz, nicht näher bezeichnet	863	2,4%	6,2%
G632	Diabetische Polyneuropathie	793	2,2%	5,7%
M7929	Neuralgie und Neuritis, nicht näher bezeichnet: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen	761	2,1%	5,4%
M511	Lumbale und sonstige Bandscheibenschäden mit Radikulopathie	711	1,9%	5,1%
F103	Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol: Entzugssyndrom	692	1,9%	5,0%
R521	Chronischer unbeeinflussbarer Schmerz	689	1,9%	4,9%
F332	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode ohne psychotische Symptome	670	1,8%	4,8%
G359	Multiple Sklerose, nicht näher bezeichnet	663	1,8%	4,7%
M5419	Radikulopathie: Nicht näher bezeichnete Lokalisation	663	1,8%	4,7%
F339	Rezidivierende depressive Störung, nicht näher bezeichnet	611	1,7%	4,4%
G442	Spannungskopfschmerz	533	1,5%	3,8%
G501	Atypischer Gesichtsschmerz	533	1,5%	3,8%
M5412	Radikulopathie: Zervikalbereich	432	1,2%	3,1%
F4540	Anhaltende somatoforme Schmerzstörung	429	1,2%	3,1%
			36581	13977

Beim Vergleich der Häufigkeiten (Anteil an der Gruppe) der Nennungen aller ICD-Kodes der OLU-Gruppe mit den Häufigkeiten derselben Kodes der ILU-Gruppe wurden 31 Kodes der OLU-Gruppe

in der ILU-Gruppe nicht angetroffen, von denen einige (z.B. Zoster ophthalmicus, Bipolare affektive Störung) als Motiv für gezielten Off-Label-Use in Frage kamen. Die angetroffenen Kodes bedeuten, daß in der ILU-Gruppe diese Diagnosen als Komorbiditäten oder Diagnosewechsel im Beobachtungszeitraum vertreten waren, die in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use hätten motiviert haben können, sofern es sich nicht um scheinbaren Off-Label-Use infolge unvollständiger Kodierung handelte. 897 Kodes (einschließlich der in der ILU-Gruppe nicht angetroffenen) waren in der OLU-Gruppe häufiger als in der ILU-Gruppe, 547 Kodes in der ILU-Gruppe (Abb. 3.6.7.6.1). Formallogisch kann nicht davon ausgegangen werden, nur die in der OLU-Gruppe häufigeren Diagnosen kämen als Motiv für einen Off-Label-Use in Frage, denn z.B. eine Komorbidität in der ILU-Gruppe kann sehr wohl in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use initiiert haben. Ist ein Kode aber in der OLU-Gruppe häufiger vertreten, so darf dies als einen beabsichtigten Off-Label-Use stützend interpretiert werden. Zu den Kodes mit den größten Differenzen gehörten mit chronischem Schmerz assoziierte Krankheiten und affektive Störungen (Tab. 3.6.7.2.6.2). .

Tabelle 3.6.7.2.6.2: Verordnung von Oxcarbazepin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Vergleich mit den Häufigkeiten in der ILU-Gruppe (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe): Die 30 Diagnosen mit den größten Differenzen

ICD_CODE	Differenz Anteil in OLU-Gruppe minus ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an ILU total	ErsterWert von Anteil an OLU-Gruppe	ErsterWert von ICD_TITEL_2010/2011
G500	25,50%	1,43%	26,93%	Trigeminusneuralgie
I1090	15,71%	30,30%	46,01%	Essentielle Hypertonie, nicht näher bezeichnet: Ohne Angabe einer hypertensiven Krise
R522	14,77%	4,39%	19,16%	Sonstiger chronischer Schmerz
F329	13,55%	14,38%	27,92%	Depressive Episode, nicht näher bezeichnet
G629	11,75%	3,94%	15,69%	Polyneuropathie, nicht näher bezeichnet
F4541	9,30%	1,20%	10,50%	Chronische Schmerzstörung mit somatischen und psychischen Faktoren
E1190	8,27%	10,29%	18,56%	Nicht primär insulinabhängiger Diabetes mellitus [Typ-2-Diabetes]: Ohne Komplikationen: Nicht als entgleist bezeichnet
I1000	8,27%	18,13%	26,40%	Benigne essentielle Hypertonie: Ohne Angabe einer hypertensiven Krise
M512	7,89%	4,78%	12,67%	Sonstige näher bezeichnete Bandscheibenverlagerung
M544	6,95%	6,64%	13,59%	Lumboischialgie
H524	6,57%	11,87%	18,44%	Presbyopie
M179	6,52%	6,20%	12,72%	Gonarthrose, nicht näher bezeichnet
E780	6,30%	13,15%	19,45%	Reine Hypercholesterinämie
E785	5,31%	10,46%	15,76%	Hyperlipidämie, nicht näher bezeichnet
M542	5,23%	6,89%	12,13%	Zervikalneuralgie
M5416	5,20%	5,71%	10,91%	Radikulopathie: Lumbalbereich

M7929	4,76%	0,69%	5,44%	Neuralgie und Neuritis, nicht näher bezeichnet: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen
I259	4,58%	7,31%	11,90%	Chronische ischämische Herzkrankheit, nicht näher bezeichnet
F321	4,49%	6,35%	10,84%	Mittelgradige depressive Episode
M545	4,46%	9,24%	13,70%	Kreuzschmerz
I839	4,45%	5,42%	9,87%	Varizen der unteren Extremitäten ohne Ulzeration oder Entzündung
M169	4,10%	3,76%	7,86%	Koxarthrose, nicht näher bezeichnet
F331	4,04%	3,11%	7,15%	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig mittelgradige Episode
R521	3,93%	1,00%	4,93%	Chronischer unbeeinflussbarer Schmerz
K210	3,89%	7,51%	11,40%	Gastroösophageale Refluxkrankheit mit Ösophagitis
G560	3,88%	3,04%	6,92%	Karpaltunnel-Syndrom
M531	3,84%	3,81%	7,65%	Zervikobrachial-Syndrom
E049	3,82%	5,25%	9,07%	Nichttoxische Struma, nicht näher bezeichnet
G359	3,76%	0,99%	4,74%	Multiple Sklerose, nicht näher bezeichnet
F459	3,75%	6,66%	10,41%	Somatoforme Störung, nicht näher bezeichnet

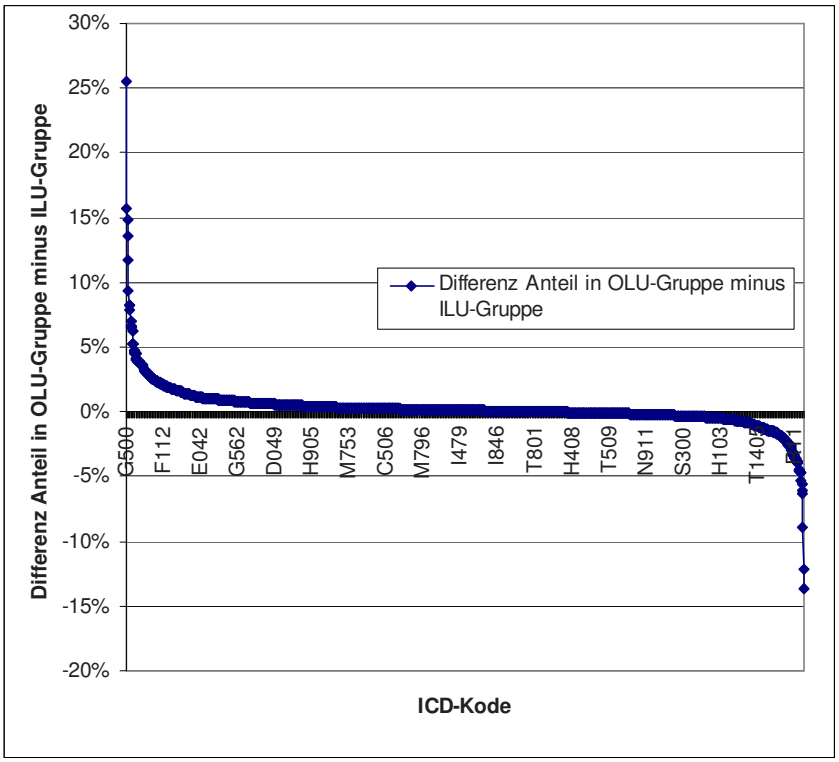


Abbildung 3.6.7.2.6.1: Verordnung von Oxcarbazepin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) der Diagnosen

3.6.7.3 Bewertung:

Der Off-Label-Use von Oxcarbazepin belief sich auf 24,7%. Dieser Off-Label-Use ließ sich nicht vollständig aufklären, dürfte aber im wesentlichen einer Vielzahl mit chronischem Schmerz assoziierter Krankheiten gegolten haben, wohinter vermutlich die Verwandtschaft mit Carbamazepin und dessen Anwendungsgebieten steht.

Das weibliche Geschlecht hatte einen Anteil von etwa 46% (Datenschutzregelung), was zu klären mit unvertretbarem Aufwand verbunden wäre.

Als Mindestalter wurden 6 Jahre angenommen. Diese Altersgrenze konnte wegen der aus Effizienzgründen gebotenen Standardisierung der Datenbankabfragen nicht gewürdigt werden. Soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung zulässt, waren etwa 11% der Patienten jünger als 14 Jahre entsprechend 6.125 bis 6.172 Patienten..

3.6.7.3.1 OLU-Relevanz aus Perspektive seltener Krankheiten

Seltene Krankheiten, die den Off-Label-Use spezifisch motiviert haben könnten, wurden nicht identifiziert.

3.6.7.3.2 OLU-Relevanz aus quantitativer Perspektive

Der Off-Label-Use von Oxcarbazepin belief sich auf 24,7%.

3.6.8 Valproinsäure (N03AG01)

3.6.8.1 Anwendungsgebiete (1980/2000/2005/2011/2016):

Zur Behandlung von:

- generalisierten Anfällen in Form von Absencen, myoklonischen Anfällen und tonisch-klonischen Anfällen
- fokalen und sekundär generalisierten Anfällen und zur Kombinationsbehandlung bei anderen Anfallsformen, z. B. fokalen Anfällen mit einfacher und komplexer Symptomatik sowie sekundär generalisierten Anfällen, die auf die übliche antiepileptische Behandlung nicht ansprechen.

  Hinweis: Bei Kleinkindern bis zum Alter von 3 Jahren (einschließlich) sind Valproinsäure-haltige Antiepileptika nur in Ausnahmefällen Therapie der ersten Wahl.

- Behandlung manischer Episoden bei einer Bipolaren Störung, wenn Lithium kontraindiziert ist oder nicht vertragen wird. Eine weiterführende Behandlung nach einer manischen Episode kann bei solchen Patienten erwogen werden, die auf eine Valproat-Therapie bei akuter Manie angesprochen haben.

Die verschiedenen Fertigarzneimittel unterscheiden sich in den zugelassenen Anwendungsgebieten.

Die optimale Behandlungsdauer ist nicht festgeschrieben.

Als Mindestalter wurden 0 Jahre angenommen.

Operationalisierung der Anwendungsgebiete:

- G40.- Epilepsie
- F30.- Manische Episode
- F31.- Bipolare affektive Störung

Kritik der Operationalisierung

Die Operationalisierung wurde als nur befriedigend bewertet, weil die ICD das Anwendungsgebiet Epilepsien nicht spezifisch abzubilden erlaubt und die Nebenbedingung bei bipolaren Störungen nicht gewürdigt werden konnte.

3.6.8.2. Ergebnisse:

3.6.8.2.1 Übersicht: Verordnungen nach Altersgruppen

Mit Valproinsäure wurden n=286.745 (OLU+ILU) bzw. n=270.819 (ILU+IOLU) Patienten behandelt (Tab. 3.6.8.2.1.1). Bei 99,94% der Patienten standen der Auswertung ambulant und ggf. anläßlich eines stationären Aufenthaltes im Beobachtungszeitraum kodierte Diagnosen, bei dem Rest ausschließlich anläßlich eines stationären Aufenthaltes kodierte Diagnosen zur Verfügung. Patienten mit IOLU machten 72% der OLU-Patienten aus. In erster Betrachtung gemäß Operationalisierung betrug ILU 80%, OLU 20% und IOLU 15%.

Tabelle 3.6.8.2.1.1: Verordnung von Valproinsäure im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU)

	CNT_D_PSID_ **IOLU**	CNT_D_PSID_ **ILU**	CNT_D_PSID_ **OLU**	Anteil IOLU an OLU	Anteil ambulant
	40303	230516	56229	71,68%	
total	270819		286745		
total	14,9%	80,4%	19,6%		
ambulant	48023	220542	66034	72,72%	
	268565		286576		
	17,9%	77,0%	23,0%		99,94%

Die Altersverteilungen der drei Gruppen (ILU, OLU, IOLU) waren vergleichbar (Tab. 3.6.8.2.1.2, Abb. 3.6.8.2.2.1), soweit die Datenschutzregelung eine Einschätzung erlaubte.

Tabelle 3.6.8.2.1.2: Verordnung von Valproinsäure im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	CNT_D_PSID_ **IOLU**	CNT_D_PSID_ **ILU**	CNT_D_PSID_ **OLU**
< 1	30	106	30
1 < 14	202	14976	264
14 < 18	204	6218	257
18 < 30	4974	29387	6458
30 < 40	5451	26467	7398
40 < 50	8539	42542	12142
50 < 60	7718	38325	10980
60 < 70	4835	27409	6873
70 < 80	4800	28931	6819
80 < 90	3010	14353	4239
90 < 100	557	1788	782
>= 100	30	30	30
subtotal min	40292	230503	56214
subtotal max	40350	230532	56272
total min	270795		286717
total max	270882		286804
total min	14,9%	80,4%	19,6%
total max	14,9%	80,4%	19,6%

3.6.8.2.2 Übersicht: Verordnungen nach Geschlecht und Altersgruppen

Bei einem Anteil von etwa 50% (Datenschutzregelung) des weiblichen Geschlechtes („1“) war die Quote des OLU bezüglich des Anwendungsgebietes beim weiblichen Geschlecht um relativ etwa 20% höher (Tab. 3.6.8.2.2.1, Abb. 3.6.8.2.2.1), soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung erlaubte.

Tabelle 3.6.8.2.2.1: Verordnung von Valproinsäure im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht (1=w, 2=m)

AGEGROUP	SEX	CNT_D_PSID_**IOLU**	CNT_D_PSID_**ILU**	CNT_D_PSID_**OLU**	SEX	CNT_D_PSID_**IOLU**	CNT_D_PSID_**ILU**	CNT_D_PSID_**OLU**
< 1	1		55		2	30	51	30
1 < 14	1	71	6887	98	2	131	8089	166
14 < 18	1	96	2707	118	2	108	3511	139
18 < 30	1	2342	12107	2947	2	2632	17280	3511
30 < 40	1	2566	11398	3455	2	2885	15069	3943
40 < 50	1	4518	20012	6378	2	4021	22530	5764
50 < 60	1	4263	18775	6002	2	3455	19550	4978
60 < 70	1	2726	13648	3845	2	2109	13761	3028
70 < 80	1	2765	15539	3960	2	2035	13392	2859
80 < 90	1	2088	9580	2981	2	922	4773	1258
90 < 100	1	460	1432	644	2	97	356	138
>= 100	1	30	30	30	2	30	30	30
subtotal min		21896	112141	30429		18397	118363	25786
subtotal max		21925	112170	30458		18455	118392	25844
total min		134037		142570		136760		144149
total max		134095		142628		136847		144236
total min		16,3%	78,7%	21,3%		13,5%	82,1%	17,9%
total max		16,4%	78,6%	21,4%		13,5%	82,1%	17,9%
total min								286719
total max								286864
total min				49,7%				50,3%
total max				49,7%				50,3%

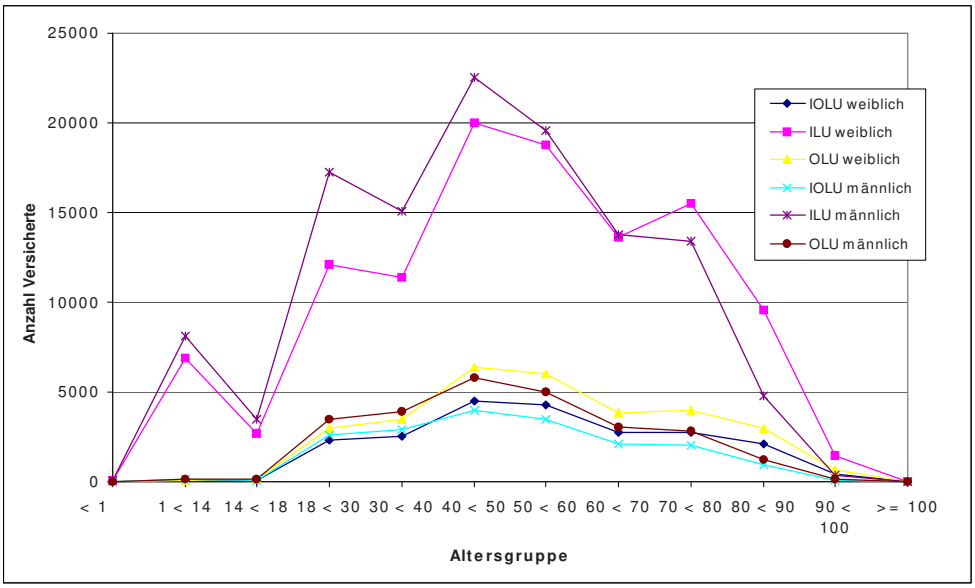


Abbildung 3.6.8.2.2.1: Verordnung von Valproinsäure im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht

3.6.8.2.3 Analyse der Diagnosen in der In-Label-Gruppe

In der ILU-Gruppe fanden sich 50.137 Nennungen von 30 Kodes gemäß Operationalisierung, also die Größe der ILU-Gruppe 2,2fach übersteigend (Tab. 3.6.8.2.3.1). Ursachen können nur Mehrfachkodierungen sein, also Komorbiditäten und oder infolge zwischen Ärzten und über die Quartale variierender Kodiergewohnheiten wechselnde Kodes, auch unterschiedliche Kodes zum selben Sachverhalt. Dennoch ist sicher, daß jedem Versicherten der ILU-Gruppe mindestens einmal einer dieser In-Label-Kodes zugeordnet wurde. Bei weitem führend war der unspezifische Kode G409 (Epilepsie, nicht näher bezeichnet).

Tabelle 3.6.8.2.3.1: Verordnung von Valproinsäure im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU): Versicherte mit Nennung der Indikationen

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen	Anteil an ILU total
F300	Hypomanie	647	0,1%	0,28%
F301	Manie ohne psychotische Symptome	842	0,2%	0,37%
F302	Manie mit psychotischen Symptomen	1640	0,3%	0,71%
F308	Sonstige manische Episoden	622	0,1%	0,27%
F309	Manische Episode, nicht näher bezeichnet	2157	0,4%	0,94%
F310	Bipolare affektive Störung, gegenwärtig hypomanische Episode	4876	1,0%	2,12%
F311	Bipolare affektive Störung, gegenwärtig manische Episode ohne psychotische Symptome	5940	1,2%	2,58%
F312	Bipolare affektive Störung, gegenwärtig manische Episode mit psychotischen Symptomen	5000	1,0%	2,17%
F313	Bipolare affektive Störung, gegenwärtig leichte oder mittelgradige depressive Episode	9898	2,0%	4,29%
F314	Bipolare affektive Störung, gegenwärtig schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome	7694	1,5%	3,34%
F315	Bipolare affektive Psychose, gegenwärtig schwere depressive Episode mit psychotischen Symptomen	2198	0,4%	0,95%
F316	Bipolare affektive Psychose, gegenwärtig gemischte Episode	6318	1,3%	2,74%
F317	Bipolare affektive Psychose, gegenwärtig remittiert	6598	1,3%	2,86%
F318	Sonstige bipolare affektive Störungen	3565	0,7%	1,55%
F319	Bipolare affektive Störung, nicht näher bezeichnet	15968	3,2%	6,93%
G400	Lokalisationsbezogene (fokale) (partielle) idiopathische Epilepsie und epileptische Syndrome mit fokal beginnenden Anfällen	4327	0,9%	1,88%
G4000	Pseudo-Lennox-Syndrom	1611	0,3%	0,70%
G4001	CSWS [Continuous spikes and waves during slow-wave sleep]	212	0,0%	0,09%
G4002	Benigne psychomotorische Epilepsie [terror fits]	680	0,1%	0,29%

G4008	Sonstige lokalisationsbezogene (fokale) (partielle) idiopathische Epilepsie und epileptische Syndrome mit fokal beginnenden Anfällen	4192	0,8%	1,82%
G4009	Lokalisationsbezogene (fokale) (partielle) idiopathische Epilepsie und epileptische Syndrome mit fokal beginnenden Anfällen, nicht näher bezeichnet	4395	0,9%	1,91%
G401	Lokalisationsbezogene (fokale) (partielle) symptomatische Epilepsie und epileptische Syndrome mit einfachen fokalen Anfällen	27421	5,5%	11,90%
G402	Lokalisationsbezogene (fokale) (partielle) symptomatische Epilepsie und epileptische Syndrome mit komplexen fokalen Anfällen	49869	9,9%	21,63%
G403	Generalisierte idiopathische Epilepsie und epileptische Syndrome	63184	12,6%	27,41%
G404	Sonstige generalisierte Epilepsie und epileptische Syndrome	19733	3,9%	8,56%
G405	Spezielle epileptische Syndrome	5947	1,2%	2,58%
G406	Grand-mal-Anfälle, nicht näher bezeichnet (mit oder ohne Petit mal)	39807	7,9%	17,27%
G407	Petit-mal-Anfälle, nicht näher bezeichnet, ohne Grand-mal-Anfälle	7620	1,5%	3,31%
G408	Sonstige Epilepsien	30599	6,1%	13,27%
G409	Epilepsie, nicht näher bezeichnet	169577	33,7%	73,56%
			503137	
			ILU total	230516

3.6.8.2.4 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen

Als Mindestalter wurden 0 Jahre angenommen, so daß es keinen Off-Label-Use durch Verletzung einer Altersgrenze geben konnte. Gemäß Tabellen 3.6.8.2.2.1 und 3.6.8.2.4.1 waren, soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung zulässt, etwa 8% der Patienten jünger als 18 Jahre entsprechend 21.822 bis 21.851 Patienten.

Tabelle 3.6.8.2.4.1: Verordnung von Valproinsäure im Alter von <18 Jahren (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	ILU+OLU
< 1 min	0,00037%	0,03697%	0,00035%	0,037%
1 < 14 min	0,07460%	5,22327%	0,09208%	5,315%
14 < 18 min	0,07533%	2,16869%	0,08964%	2,258%
< 1 max	0,01107%	0,03696%	0,01046%	0,047%
1 < 14 max	0,07457%	5,22168%	0,09205%	5,314%
14 < 18 max	0,07531%	2,16803%	0,08961%	2,258%
AGEGROUP	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	ILU+OLU
0 < 18 min	0,15030%	7,42893%	0,18206%	7,611%
0 < 18 max	0,16096%	7,42667%	0,19212%	7,619%

3.6.8.2.5 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen nach Geschlecht

Als Mindestalter wurden 0 Jahre angenommen, so daß es keinen Off-Label-Use durch Verletzung einer Altersgrenze geben konnte. Gemäß Tab. 3.6.8.2.2.1 und Tab. 3.6.8.2.5.1 wurde das Alter von 18 Jahren bei beim männlichen Geschlecht um relativ etwa 20% häufiger unterschritten, soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung erlaubte.

Tabelle 3.6.8.2.5.1: Verordnung von Valproinsäure bei Kindern und Jugendlichen als Anteil aller Verordnungen gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU), differenziert nach Geschlecht (max/min gemäß Datenschutzregelung; 1=w, 2=m).

AGEGROUP	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**
< 1 min	1	0,000%	0,039%	0,000%	2	0,001%	0,035%	0,001%
1 < 14 min	1	0,053%	4,831%	0,069%	2	0,096%	5,612%	0,115%
14 < 18 min	1	0,072%	1,899%	0,083%	2	0,079%	2,436%	0,096%
< 1 max	1	0,000%	0,039%	0,000%	2	0,022%	0,035%	0,021%
1 < 14 max	1	0,053%	4,829%	0,069%	2	0,096%	5,608%	0,115%
14 < 18 max	1	0,072%	1,898%	0,083%	2	0,079%	2,434%	0,096%
AGEGROUP	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**
0 < 18 min	1	0,125%	6,768%	0,152%	2	0,175%	8,083%	0,212%
0 < 18 max	1	0,125%	6,765%	0,151%	2	0,197%	8,078%	0,232%

3.6.8.2.6 Analyse der Diagnosen in der Off-Label-Gruppe

In der OLU-Gruppe waren 2.690 Diagnosen mit 1.249.338 Nennungen zu sichten. An Rang 2 fand sich der Kode F329 (Depressive Episode, nicht näher bezeichnet) mit 28,7% der OLU-Gruppe, an Rang 3 der Kode F200 (Paranoide Schizophrenie) mit 22,4% der OLU-Gruppe (Tab. 3.6.8.2.6.1), an Rang 7 der Kode F29 (Nicht näher bezeichnete nichtorganische Psychose) mit 15,5% der OLU-Gruppe, an Rang 11 der Kode F209 (Schizophrenie, nicht näher bezeichnet) mit 13,5% der OLU-Gruppe, an Rang 57 der Kode G439 (Migräne, nicht näher bezeichnet) mit 6,4% der OLU-Gruppe. Deshalb wurden Kodebereiche zu psychischen Störungen und neurologischen Krankheiten gezielt untersucht.

Tabelle 3.6.8.2.6.1: Verordnung von Valproinsäure außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): 20 ausgewählte Diagnosen aus ICD-Kapitel F und G (187% der OLU-Gruppe, etwa 87% durch disjunkte Kodes erklärbar)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
F329	Depressive Episode, nicht näher bezeichnet	16151	15,3%	28,7%
F200	Paranoide Schizophrenie	12595	12,0%	22,4%
F29	Nicht näher bezeichnete nichtorganische Psychose	8713	8,3%	15,5%
F209	Schizophrenie, nicht näher bezeichnet	7565	7,2%	13,5%
F03	Nicht näher bezeichnete Demenz	6311	6,0%	11,2%
F322	Schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome	6129	5,8%	10,9%

F259	Schizoaffektive Störung, nicht näher bezeichnet	6086	5,8%	10,8%
F321	Mittelgradige depressive Episode	6008	5,7%	10,7%
F332	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode ohne psychotische Symptome	5797	5,5%	10,3%
F171	Psychische und Verhaltensstörungen durch Tabak: Schädlicher Gebrauch	5378	5,1%	9,6%
F205	Schizophrenes Residuum	4634	4,4%	8,2%
F250	Schizoaffektive Störung, gegenwärtig manisch	4510	4,3%	8,0%
F6031	Emotional instabile Persönlichkeitsstörung: Borderline-Typ	4054	3,9%	7,2%
G439	Migräne, nicht näher bezeichnet	3582	3,4%	6,4%
G430	Migräne ohne Aura [Gewöhnliche Migräne]	1873	1,8%	3,3%
F323	Schwere depressive Episode mit psychotischen Symptomen	1786	1,7%	3,2%
G431	Migräne mit Aura [Klassische Migräne]	1344	1,3%	2,4%
F330	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig leichte Episode	1223	1,2%	2,2%
F051	Delir bei Demenz	1191	1,1%	2,1%
G440	Cluster-Kopfschmerz	353	0,3%	0,6%
			105283	56229

Beim Vergleich der Häufigkeiten (Anteil an der Gruppe) der Nennungen aller ICD-Kodes der OLU-Gruppe mit den Häufigkeiten derselben Kodes der ILU-Gruppe wurden alle Kodes der OLU-Gruppe in der ILU-Gruppe angetroffen. Die angetroffenen Kodes bedeuten, daß in der ILU-Gruppe diese Diagnosen als Komorbiditäten oder Diagnosewechsel im Beobachtungszeitraum vertreten waren, die in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use hätten motiviert haben können, sofern es sich nicht um scheinbaren Off-Label-Use infolge unvollständiger Kodierung handelte. 580 Kodes waren in der OLU-Gruppe häufiger als in der ILU-Gruppe, 2110 Kodes in der ILU-Gruppe (Abb. 3.6.8.6.1). Formallogisch kann nicht davon ausgegangen werden, nur die in der OLU-Gruppe häufigeren Diagnosen kämen als Motiv für einen Off-Label-Use in Frage, denn z.B. eine Komorbidität in der ILU-Gruppe kann sehr wohl in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use initiiert haben. Ist ein Kode aber in der OLU-Gruppe häufiger vertreten, so darf dies als einen beabsichtigten Off-Label-Use stützend interpretiert werden. Zu den Kodes mit den größten Differenzen gehörten Schizophrenien, schizoaffektive Störungen und rezidivierende Depressionen (Tab. 3.6.8.2.6.2). Der Cluster-Kopfschmerz wurde bei 0,63% der OLU-Gruppe aber nur 0,14% der ILU-Gruppe genannt.

Tabelle 3.6.8.2.6.2: Verordnung von Valproinsäure außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Vergleich mit den Häufigkeiten in der ILU-Gruppe (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe): Die 20 Diagnosen mit den größten Differenzen

ICD_CODE	Differenz Anteil in OLU-Gruppe minus ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an ILU total	ErsterWert von Anteil an OLU-Gruppe	ErsterWert von ICD_TITEL_2010/2011
F200	18,26%	4,14%	22,40%	Paranoide Schizophrenie
F29	10,36%	5,14%	15,50%	Nicht n□her bezeichnete nichtorganische Psychose
F209	9,93%	3,52%	13,45%	Schizophrenie, nicht n□her bezeichnet
F329	9,78%	18,94%	28,72%	Depressive Episode, nicht n□her bezeichnet
F259	8,03%	2,79%	10,82%	Schizoaffektive St□rung, nicht n□her bezeichnet
F252	7,12%	2,14%	9,26%	Gemischte schizoaffektive St□rung
F332	6,95%	3,36%	10,31%	Rezidivierende depressive St□rung, gegenw□rtig schwere Episode ohne psychotische Symptome
F251	6,73%	2,01%	8,74%	Schizoaffektive St□rung, gegenw□rtig depressiv
F205	6,69%	1,55%	8,24%	Schizophrenes Residuum
F322	6,33%	4,57%	10,90%	Schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome
F250	5,98%	2,04%	8,02%	Schizoaffektive St□rung, gegenw□rtig manisch
F331	5,96%	3,54%	9,51%	Rezidivierende depressive St□rung, gegenw□rtig mittelgradige Episode
F6031	5,69%	1,52%	7,21%	Emotional instabile Pers□nlichkeitsst□rung: Borderline-Typ
F321	4,04%	6,65%	10,68%	Mittelgradige depressive Episode
F102	3,53%	6,02%	9,55%	Psychische und Verhaltensst□rungen durch Alkohol: Abh□ngigkeitssyndrom
F192	3,46%	1,47%	4,94%	Psychische und Verhaltensst□rungen durch multiplen Substanzgebrauch und Konsum anderer psychotroper Substanzen: Abh□ngigkeitssyndrom
F220	3,13%	1,45%	4,58%	Wahnhafte St□rung
G439	3,10%	3,27%	6,37%	Migr□ne, nicht n□her bezeichnet
F6030	2,93%	0,97%	3,89%	Emotional instabile Pers□nlichkeitsst□rung: Impulsiver Typ
F171	2,73%	6,84%	9,56%	Psychische und Verhaltensst□rungen durch Tabak: Sch□dlicher Gebrauch

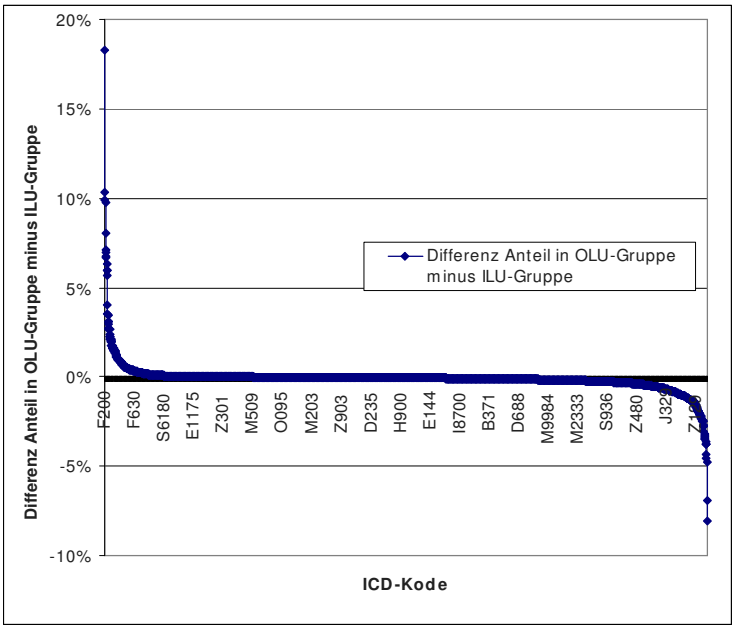


Abbildung 3.6.8.2.6.1: Verordnung von Valproinsäure außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) der Diagnosen

3.6.8.3 Bewertung:

Der Off-Label-Use von Valproinsäure belief sich auf 19,6%. Dieser Off-Label-Use ließ sich möglicherweise vollständig aufklären insbesondere durch Einsatz bei Schizophrenien, schizoaffektiven Störungen, rezidivierenden und therapieresistenten Depressionen, Impulskontrollstörungen, Migräne und Cluster-Kopfschmerz. Diese Indikationen werden entsprechend in der Literatur diskutiert.

Das weibliche Geschlecht hatte einen Anteil von etwa 50% (Datenschutzregelung).

Als Mindestalter wurden 0 Jahre angenommen, so daß es keinen Off-Label-Use durch Verletzung einer Altersgrenze geben konnte. Soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung zulässt, waren etwa 8% der Patienten jünger als 18 Jahre entsprechend 21.822 bis 21.851 Patienten.

3.6.8.3.1 OLU-Relevanz aus Perspektive seltener Krankheiten

Seltene Krankheiten, die den Off-Label-Use spezifisch motiviert haben könnten, wurden nicht identifiziert.

3.6.8.3.2 OLU-Relevanz aus quantitativer Perspektive

Der Off-Label-Use von Valproinsäure belief sich auf 19,6%.

3.6.9 Sultiam (N03AX03)

3.6.9.1 Anwendungsgebiete (1998/2003/2014):

Dieses Arzneimittel wird angewendet zur Alternativ-Behandlung der Rolando-Epilepsie, wenn die Behandlung mit anderen Antiepileptika nicht die gewünschte Wirkung gezeigt hat.

Hinweise: Die Behandlung mit Sultiam sollte nur von in der Epilepsiebehandlung erfahrenen Neuropädiatern durchgeführt werden.

Die optimale Behandlungsdauer ist nicht festgeschrieben.

Als Mindestalter wurden 2 Jahre angenommen.

Operationalisierung der Anwendungsgebiete:

- G40.08 Sonstige lokalisationsbezogene (fokale) (partielle) idiopathische Epilepsie und epileptische Syndrome mit fokal beginnenden Anfällen
    - Benigne Epilepsie im Säuglingsalter [Watanabe]
    - Benigne Epilepsie mit okzipitalen Paroxysmen
    - Benigne Epilepsie mit zentrotemporalen Spikes [Rolando]
    - Benigne Säuglingsepilepsie mit komplex-fokalen Anfällen

Kritik der Operationalisierung

Die Operationalisierung wurde als nur befriedigend bewertet, weil die ICD das Anwendungsgebiet Epilepsien nicht spezifisch abzubilden erlaubt. Vierstellige ICD-10-Kodes sind ausreichend in der hausärztlichen Versorgung, im organisierten Notfalldienst und in der fachärztlichen Versorgung für Diagnosen außerhalb des Fachgebietes.

3.6.9.2. Ergebnisse:

3.6.9.2.1 Übersicht: Verordnungen nach Altersgruppen

Mit Sultiam wurden n=13.281 (OLU+ILU) bzw. n=8.719 (ILU+IOLU) Patienten behandelt (Tab. 3.6.9.2.1.1). Bei 99,98% der Patienten standen der Auswertung ambulant und ggf. anläßlich eines stationären Aufenthaltes im Beobachtungszeitraum kodierte Diagnosen, bei dem Rest ausschließlich anläßlich eines stationären Aufenthaltes kodierte Diagnosen zur Verfügung. Patienten mit IOLU machten 64% der OLU-Patienten aus. In erster Betrachtung gemäß Operationalisierung betrug ILU 5%, OLU 95% und IOLU 93%.

Tabelle 3.6.9.2.1.1: Verordnung von Sultiam im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU)

	CNT_D_PSID **_IOLU**	CNT_D_PSID **_ILU**	CNT_D_PSID **_OLU**	Anteil IOLU an OLU	Anteil ambulant
	8067	652	12629	63,88%	
total	8719		13281		
total	92,5%	4,9%	95,1%		
ambulant	8077	652	12626	63,97%	

	8729		13278		
	92,5%	4,9%	95,1%		99,98%

Die Altersverteilungen der drei Gruppen (ILU, OLU, IOLU) waren vergleichbar (Tab. 3.6.9.2.1.2, Abb. 3.6.9.2.2.1), soweit die Datenschutzregelung eine Einschätzung erlaubte.

Tabelle 3.6.9.2.1.2: Verordnung von Sultiam im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	CNT_D_PSID **_IOLU**	CNT_D_PSID **_ILU**	CNT_D_PSID **_OLU**
< 1	91	30	93
1 < 14	6181	531	9570
14 < 18	752	70	1346
18 < 30	631	35	1023
30 < 40	110	30	160
40 < 50	89	30	132
50 < 60	84	30	122
60 < 70	64	30	90
70 < 80	49	30	70
80 < 90	30		30
90 < 100	30		30
>= 100			
subtotal min	8053	642	12608
subtotal max	8111	816	12666
total min	8695		13250
total max	8927		13482
total min	92,6%	4,8%	95,2%
total max	90,9%	6,1%	93,9%

3.6.9.2.2 Übersicht: Verordnungen nach Geschlecht und Altersgruppen

Bei einem Anteil von etwa 42% (Datenschutzregelung) des weiblichen Geschlechtes („1“) war die Quote des OLU bezüglich des Anwendungsgebietes bei beiden Geschlechtern vergleichbar (Tab. 3.6.9.2.2.1, Abb. 3.6.9.2.2.1), soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung erlaubte.

Tabelle 3.6.9.2.2.1: Verordnung von Sultiam im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht (1=w, 2=m)

AGEGROUP	SEX	CNT_D_PSID_**IOLU**	CNT_D_PSID_**ILU**	CNT_D_PSID_**OLU**	SEX	CNT_D_PSID_**IOLU**	CNT_D_PSID_**ILU**	CNT_D_PSID_**OLU**
< 1	1	47	30	49	2	44	30	44
1 < 14	1	2571	198	3998	2	3610	333	5572
14 < 18	1	330	30	546	2	422	52	800
18 < 30	1	278	30	462	2	353	30	561
30 < 40	1	53	30	73	2	57	30	87
40 < 50	1	43	30	64	2	46	30	68

50 < 60	1	39	30	58	2	45	30	64
60 < 70	1	30	30	39	2	38	0	51
70 < 80	1	30	30	30	2	30	30	41
80 < 90	1	30		30	2	30	0	30
90 < 100	1				2	30	0	30
>= 100	1				2	0	0	0
subtotal min		3364	206	5291		4618	391	7290
subtotal max		3451	438	5349		4705	565	7348
total min		3570		5497		5009		7681
total max		3889		5787		5270		7913
total min		94,2%	3,7%	96,3%		92,2%	5,1%	94,9%
total max		88,7%	7,6%	92,4%		89,3%	7,1%	92,9%
total min								13178
total max								13700
total min				41,7%				58,3%
total max				42,2%				57,8%

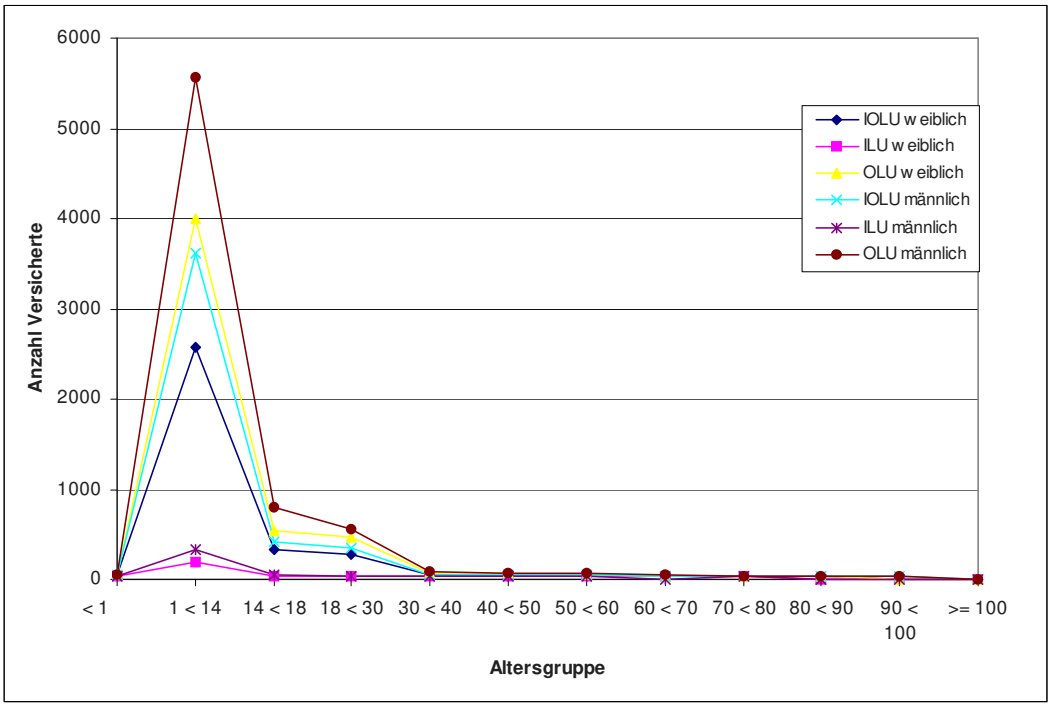


Abbildung 3.6.9.2.2.1: Verordnung von Sultiam im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht

3.6.9.2.3 Analyse der Diagnosen in der In-Label-Gruppe

In der ILU-Gruppe fanden sich 652 Nennungen von ausschließlich dem Kode G400 gemäß Operationalisierung, also der Größe der ILU-Gruppe entsprechend (Tab. 3.6.9.2.3.1). Dieser Kode entsprach nicht der gebotenen, wenn auch für die Rolando-Epilepsie nicht spezifischen Operationalisierung des In-Label-Use.

Tabelle 3.6.9.2.3.1: Verordnung von Sultiam im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU): Versicherte mit Nennung der Indikationen

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen	Anteil an ILU total
G400	Lokalisationsbezogene (fokale) (partielle) idiopathische Epilepsie und epileptische Syndrome mit fokal beginnenden Anfällen	652	100,0%	100,00%

3.6.9.2.4 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen

Als Mindestalter wurden 2 Jahre angenommen. Diese Altersgrenze konnte wegen der aus Effizienzgründen gebotenen Standardisierung der Datenbankabfragen nicht gewürdigt werden. Gemäß Tabellen 3.6.9.2.2.1 und 3.6.9.2.4.1 waren, soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung zulässt, etwa 76% der Patienten jünger als 14 Jahre.

Tabelle 3.6.9.2.4.1: Verordnung von Sultiam im Alter von <18 Jahren (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	ILU+OLU
< 1 min	1,04658%	0,00755%	0,70189%	0,709%
1 < 14 min	71,08683%	4,00755%	72,22642%	76,234%
14 < 18 min	8,64865%	0,52830%	10,15849%	10,687%
< 1 max	1,01938%	0,22252%	0,68981%	0,912%
1 < 14 max	69,23939%	3,93858%	70,98353%	74,922%
14 < 18 max	8,42388%	0,51921%	9,98368%	10,503%
AGEGROUP	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	ILU+OLU
0 < 18 min	80,78206%	4,54340%	83,08679%	87,630%
0 < 18 max	78,68265%	4,68031%	81,65702%	86,337%

3.6.9.2.5 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen nach Geschlecht

Als Mindestalter wurden 2 Jahre angenommen. Diese Altersgrenze konnte wegen der aus Effizienzgründen gebotenen Standardisierung der Datenbankabfragen nicht gewürdigt werden. Gemäß Tab. 3.6.9.2.2.1 und Tab. 3.6.9.2.5.1 wurde das Alter von 14 Jahren bei beiden Geschlechtern in ähnlichem Umfang unterschritten, soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung erlaubte.

Tabelle 3.6.9.2.5.1: Verordnung von Sultiam bei Kindern und Jugendlichen als Anteil aller Verordnungen gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU), differenziert nach Geschlecht (max/min gemäß Datenschutzregelung; 1=w, 2=m).

AGEGROUP	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**
< 1 min	1	1,317%	0,018%	0,891%	2	0,878%	0,013%	0,573%
1 < 14 min	1	72,017%	3,602%	72,731%	2	72,070%	4,335%	72,543%
14 < 18 min	1	9,244%	0,018%	9,933%	2	8,425%	0,677%	10,415%
< 1 max	1	1,209%	0,518%	0,847%	2	0,835%	0,379%	0,556%
1 < 14 max	1	66,110%	3,421%	69,086%	2	68,501%	4,208%	70,416%
14 < 18 max	1	8,485%	0,518%	9,435%	2	8,008%	0,657%	10,110%
AGEGROUP	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**

0 < 18 min	1	82,577%	3,638%	83,555%	2	81,374%	5,025%	83,531%
0 < 18 max	1	75,804%	4,458%	79,368%	2	77,343%	5,245%	81,082%

3.6.9.2.6 Analyse der Diagnosen in der Off-Label-Gruppe

In der OLU-Gruppe waren 750 Diagnosen mit 211.233 Nennungen zu sichten. An Rang 1 fand sich der Kode G409 (Epilepsie, nicht näher bezeichnet) mit 82,3% der OLU-Gruppe, an Rang 3 der Kode G4008 (Sonstige lokalisationsbezogene (fokale) (partielle) idiopathische Epilepsie und epileptische Syndrome mit fokal beginnenden Anfällen) mit 28,9% der OLU-Gruppe (Tab. 3.6.9.2.6.1), an Rang 4 der Kode G402 (Lokalisationsbezogene (fokale) (partielle) symptomatische Epilepsie und epileptische Syndrome mit komplexen fokalen Anfällen) mit 27,3% der OLU-Gruppe. Deshalb wurden Kodebereiche zu Epilepsien gezielt untersucht. Indem der Kode G4008 der Operationalisierung des In-Label-Use entsprach, wurde offenbar, daß bei der Übermittlung Operationalisierung die 5. Stelle (-8) vergessen worden war. Damit belief sich der In-Label-Use auf nominal 28,9% und nicht 4,9%, denn der fälschlich als operationalisierend angenommene Kode G400 ist nicht endständig, kann aber u.a. Patienten mit dem Kode G4008 enthalten. Bei 37,7% der ILU-Gruppe war der Kode G4008 genannt. Damit belief sich der In-Label-Use auf insgesamt 29,3%. Etwa 70% der Verordnungen erfolgten also formal als Off-Label-Use, davon mindestens 82% unter disjunkten Kodes, unter die sich eine Rolandi-Epilepsie nicht subsumieren ließe (wenn sich auch andere Epilepsieformen aus einer Rolandi-Epilepsie entwickeln können).

Tabelle 3.6.9.2.6.1: Verordnung von Sultiam außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): 25 ausgewählte Diagnosen aus ICD-Kapitel F, Q und R (266% der OLU-Gruppe, mindestens 82% durch disjunkte Kodes erklärbar)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
G4000	Pseudo-Lennox-Syndrom	389	1,2%	3,1%
G4001	CSWS [Continuous spikes and waves during slow-wave sleep]	209	0,6%	1,7%
G4002	Benigne psychomotorische Epilepsie [terror fits]	308	0,9%	2,4%
G4008	Sonstige lokalisationsbezogene (fokale) (partielle) idiopathische Epilepsie und epileptische Syndrome mit fokal beginnenden Anfällen	3649	10,9%	28,9%
G4009	Lokalisationsbezogene (fokale) (partielle) idiopathische Epilepsie und epileptische Syndrome mit fokal beginnenden Anfällen, nicht näher bezeichnet	878	2,6%	7,0%
G401	Lokalisationsbezogene (fokale) (partielle) symptomatische Epilepsie und epileptische Syndrome mit einfachen fokalen Anfällen	3118	9,3%	24,7%
G402	Lokalisationsbezogene (fokale) (partielle) symptomatische Epilepsie und epileptische Syndrome mit komplexen fokalen Anfällen	3453	10,3%	27,3%
G403	Generalisierte idiopathische Epilepsie und epileptische Syndrome	2545	7,6%	20,2%
G404	Sonstige generalisierte Epilepsie und epileptische Syndrome	1245	3,7%	9,9%
G405	Spezielle epileptische Syndrome	300	0,9%	2,4%

G406	Grand-mal-Anfälle, nicht näher bezeichnet (mit oder ohne Petit mal)	967	2,9%	7,7%
G407	Petit-mal-Anfälle, nicht näher bezeichnet, ohne Grand-mal-Anfälle	423	1,3%	3,3%
G408	Sonstige Epilepsien	1722	5,1%	13,6%
G409	Epilepsie, nicht näher bezeichnet	10393	30,9%	82,3%
G410	Grand-mal-Status	135	0,4%	1,1%
G412	Status epilepticus mit komplexfokalen Anfällen	143	0,4%	1,1%
G418	Sonstiger Status epilepticus	111	0,3%	0,9%
G419	Status epilepticus, nicht näher bezeichnet	168	0,5%	1,3%
Q851	Tuberöse (Hirn-) Sklerose	89	0,3%	0,7%
Q935	Sonstige Deletionen eines Chromosomenteils	30	0,1%	0,2%
Q992	Fragiles X-Chromosom	66	0,2%	0,5%
Q998	Sonstige näher bezeichnete Chromosomenanomalien	68	0,2%	0,5%
Q999	Chromosomenanomalie, nicht näher bezeichnet	191	0,6%	1,5%
R560	Fieberkrämpfe	542	1,6%	4,3%
R568	Sonstige und nicht näher bezeichnete Krämpfe	2479	7,4%	19,6%
			33621	12629

Beim Vergleich der Häufigkeiten (Anteil an der Gruppe) der Nennungen aller ICD-Kodes der OLU-Gruppe mit den Häufigkeiten derselben Kodes der ILU-Gruppe wurden 693 Kodes der OLU-Gruppe in der ILU-Gruppe nicht angetroffen. Die angetroffenen Kodes bedeuten, daß in der ILU-Gruppe diese Diagnosen als Komorbiditäten oder Diagnosewechsel im Beobachtungszeitraum vertreten waren, die in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use hätten motiviert haben können, sofern es sich nicht um scheinbaren Off-Label-Use infolge unvollständiger Kodierung handelte. 730 Kodes waren in der OLU-Gruppe häufiger als in der ILU-Gruppe, 20 Kodes in der ILU-Gruppe (Abb. 3.6.9.6.1). Formallogisch kann nicht davon ausgegangen werden, nur die in der OLU-Gruppe häufigeren Diagnosen kämen als Motiv für einen Off-Label-Use in Frage, denn z.B. eine Komorbidität in der ILU-Gruppe kann sehr wohl in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use initiiert haben. Ist ein Kode aber in der OLU-Gruppe häufiger vertreten, so darf dies als einen beabsichtigten Off-Label-Use stützend interpretiert werden. Zu den Kodes mit den größten Differenzen gehörten nur wenige Kodes zu Epilepsien (Tab. 3.6.9.2.6.2). Diese Auswertungsstragie war also kaum ergiebig.

Tabelle 3.6.9.2.6.2: Verordnung von Sultiam außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Vergleich mit den Häufigkeiten in der ILU-Gruppe (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe): Die 25 Diagnosen mit den größten Differenzen

ICD_CODE	Differenz Anteil in OLU-Gruppe minus ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an ILU total	ErsterWert von Anteil an OLU-Gruppe	ErsterWert von ICD_TITEL_2010/2011
R32	10,86%	0,00%	10,86%	Nicht näher bezeichnete Harninkontinenz
G404	9,86%	0,00%	9,86%	Sonstige generalisierte Epilepsie und epileptische Syndrome
K590	9,40%	0,00%	9,40%	Obstipation

R940	8,50%	0,00%	8,50%	Abnorme Ergebnisse von Funktionsprüfungen des Zentralnervensystems
J310	7,82%	0,00%	7,82%	Chronische Rhinitis
J352	7,52%	0,00%	7,52%	Hyperplasie der Rachenmandel
R629	6,71%	0,00%	6,71%	Ausbleiben der erwarteten physiologischen Entwicklung, nicht näher bezeichnet
H500	6,55%	0,00%	6,55%	Strabismus concomitans convergens
Z000	6,53%	0,00%	6,53%	Ärztliche Allgemeinuntersuchung
R628	6,42%	0,00%	6,42%	Sonstiges Ausbleiben der erwarteten physiologischen Entwicklung
R278	6,41%	0,00%	6,41%	Sonstige und nicht näher bezeichnete Koordinationsstörungen
G800	6,33%	0,00%	6,33%	Spastische tetraplegische Zerebralparese
G809	6,33%	0,00%	6,33%	Infantile Zerebralparese, nicht näher bezeichnet
H509	6,04%	0,00%	6,04%	Strabismus, nicht näher bezeichnet
Q666	5,95%	0,00%	5,95%	Sonstige angeborene Valgusdeformitäten der Füße
J068	5,88%	0,00%	5,88%	Sonstige akute Infektionen an mehreren Lokalisationen der oberen Atemwege
L208	5,71%	0,00%	5,71%	Sonstiges atopisches [endogenes] Ekzem
H612	5,64%	0,00%	5,64%	Zeruminalpfropf
Q668	5,56%	0,00%	5,56%	Sonstige angeborene Deformitäten der Füße
N390	5,53%	0,00%	5,53%	Harnwegsinfektion, Lokalisation nicht näher bezeichnet
G402	5,41%	21,93%	27,34%	Lokalisationsbezogene (fokale) (partielle) symptomatische Epilepsie und epileptische Syndrome mit komplexen fokalen Anfällen
H659	5,41%	0,00%	5,41%	Nichteitrige Otitis media, nicht näher bezeichnet
F799	5,39%	6,75%	12,14%	Nicht näher bezeichnete Intelligenzminderung: Ohne Angabe einer Verhaltensstörung
Q02	5,34%	0,00%	5,34%	Mikrozephalie

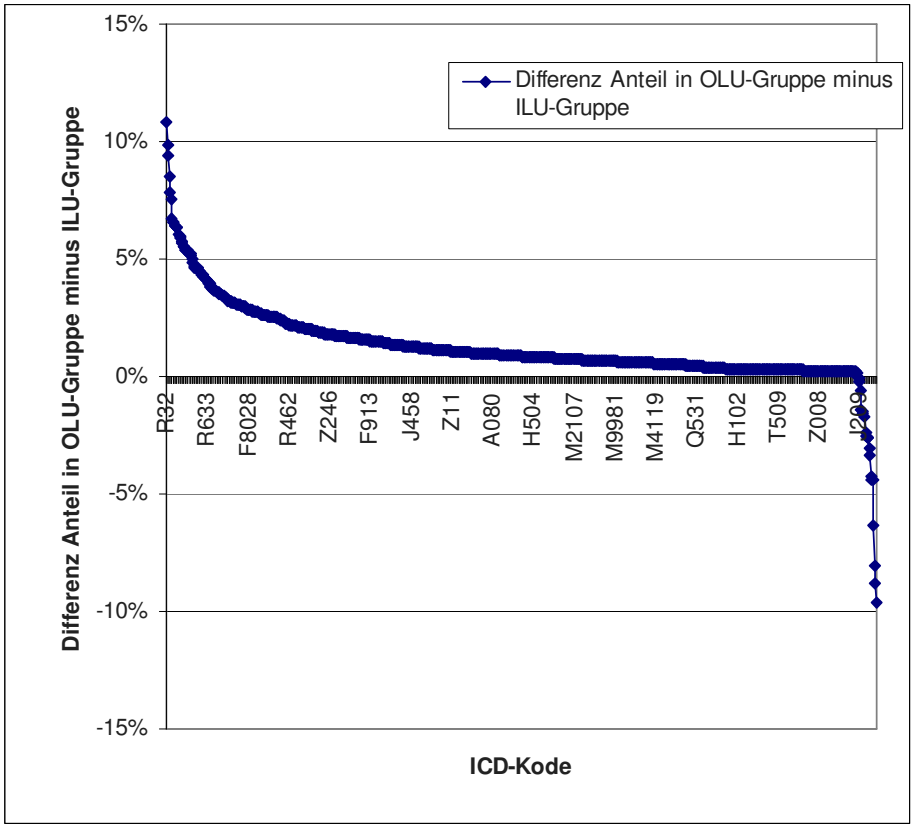


Abbildung 3.6.9.2.6.1: Verordnung von Sultiam außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) der Diagnosen

3.6.9.3 Bewertung:

Der Off-Label-Use von Sultiam belief sich nach Rekonstruktionen, die wegen eines Übermittlungsfehlers notwendig wurden, auf etwa 70%. Dieser Off-Label-Use ließ sich möglicherweise vollständig aufklären insbesondere durch Einsatz bei anderen Epilepsie-Syndromen.

Das weibliche Geschlecht hatte einen Anteil von etwa 42% (Datenschutzregelung), was mit der Geschlechtswendigkeit der Rolandi-Epilepsie vereinbar sein könnte.

Als Mindestalter wurden 2 Jahre angenommen. Diese Altersgrenze konnte wegen der aus Effizienzgründen gebotenen Standardisierung der Datenbankabfragen nicht gewürdigt werden. Soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung zulässt, waren etwa 76% der Patienten jünger als 14 Jahre.

3.6.9.3.1 OLU-Relevanz aus Perspektive seltener Krankheiten

Seltene Krankheiten, die den Off-Label-Use spezifisch motiviert haben könnten, wurden nicht identifiziert. Dabei ist zu bedenken, daß zahlreiche seltene Epilepsie-Syndrome in der ICD nicht spezifisch kodierbar sind, so daß der beobachtete Off-Label-Use auch seltenen Epilepsie-Syndromen gegolten haben kann. Die tuberöse Sklerose kann sich u.a. in einer Rolandi-Epilepsie und anderen Epilepsie-Syndromen manifestieren und eine seltene Krankheit darstellt.

3.6.9.3.2 OLU-Relevanz aus quantitativer Perspektive

Der Off-Label-Use von Sultiam belief sich auf 70%.

3.6.10 Lamotrigin (N03AX09)

3.6.10.1 Anwendungsgebiete (1996/2009/2017):

- Epilepsie
- Erwachsene und Jugendliche ab 13 Jahren
- Zusatz- oder Monotherapie partieller und generalisierter Anfälle einschließlich tonisch-klonischer Anfälle
- Anfälle in Zusammenhang mit dem Lennox-Gastaut-Syndrom. Lamotrigin wird als Zusatztherapie gegeben, kann aber auch als initiales Antiepileptikum angewendet werden, um damit die Behandlung des Lennox-Gastaut-Syndroms zu beginnen.
- Kinder und Jugendliche von 2 bis 12 Jahren
- Zusatztherapie bei partiellen und generalisierten Anfällen einschließlich tonisch-klonischer Anfälle sowie bei Anfällen in Zusammenhang mit dem Lennox-Gastaut-Syndrom.
- Monotherapie typischer Absencen.
- Bipolare Störung
- Erwachsene ab 18 Jahren
- Prävention depressiver Episoden bei Patienten mit Bipolar-I-Störung und überwiegend depressiven Episoden.
- Lamotrigin ist nicht für die Akuttherapie manischer oder depressiver Episoden indiziert.

Die optimale Behandlungsdauer ist nicht festgeschrieben.

Als Mindestalter wurden 2 Jahre angenommen, wobei die Variabilität zwischen den Anwendungsgebieten nicht gewürdigt werden konnte.

Operationalisierung der Anwendungsgebiete:

- G40.- Epilepsie
- F31.- Bipolare affektive Störung

Kritik der Operationalisierung

Die Operationalisierung wurde als sehr gut bewertet.

3.6.10.2. Ergebnisse:

3.6.10.2.1 Übersicht: Verordnungen nach Altersgruppen

Mit Lamotrigin wurden n=159.572 (OLU+ILU) bzw. n=154.390 (ILU+IOLU) Patienten behandelt (Tab. 3.6.10.2.1.1). Bei 99,94% der Patienten standen der Auswertung ambulant und ggf. anläßlich eines stationären Aufenthaltes im Beobachtungszeitraum kodierte Diagnosen, bei dem Rest ausschließlich anläßlich eines stationären Aufenthaltes kodierte Diagnosen zur Verfügung. Patienten mit IOLU machten 79% der OLU-Patienten aus. In erster Betrachtung gemäß Operationalisierung betrug ILU 85%, OLU 15% und IOLU 12%.

Tabelle 3.6.10.2.1.1: Verordnung von Lamotrigin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU)

	CNT_D_PSID **_IOLU**	CNT_D_PSID **_ILU**	CNT_D_PSID **_OLU**	Anteil IOLU an OLU	Anteil ambulant
	18931	135459	24113	78,51%	
total	154390		159572		
total	12,3%	84,9%	15,1%		
ambulant	21454	132289	27194	78,89%	
	153743		159483		
	14,0%	82,9%	17,1%		99,94%

Die Altersverteilungen der drei Gruppen (ILU, OLU, IOLU) waren vergleichbar (Tab. 3.6.10.2.1.2, Abb. 3.6.10.2.2.1), soweit die Datenschutzregelung eine Einschätzung erlaubte.

Tabelle 3.6.10.2.1.2: Verordnung von Lamotrigin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	CNT_D_PSID **_IOLU**	CNT_D_PSID **_ILU**	CNT_D_PSID **_OLU**
< 1	30	30	30
1 < 14	62	5159	85
14 < 18	95	4149	122
18 < 30	1959	25710	2406
30 < 40	2441	19480	3028
40 < 50	4292	24589	5362
50 < 60	4191	20664	5241
60 < 70	2574	14147	3236
70 < 80	2292	14590	3119
80 < 90	912	6304	1337
90 < 100	110	656	172
>= 100	30	30	30
subtotal min	18930	135450	24110
subtotal max	18988	135508	24168
total min	154380		159560
total max	154496		159676
total min	12,3%	84,9%	15,1%
total max	12,3%	84,9%	15,1%

3.6.10.2.2 Übersicht: Verordnungen nach Geschlecht und Altersgruppen

Bei einem Anteil von etwa 60% (Datenschutzregelung) des weiblichen Geschlechtes („1“) war die Quote des OLU bezüglich des Anwendungsgebietes beim weiblichen Geschlecht um relativ etwa 41% höher (Tab. 3.6.10.2.2.1, Abb. 3.6.10.2.2.1), soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung erlaubte.

Tabelle 3.6.10.2.2.1: Verordnung von Lamotrigin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht (1=w, 2=m)

AGEGROUP	SEX	CNT_D_PSID_**IOLU**	CNT_D_PSID_**ILU**	CNT_D_PSID_**OLU**	SEX	CNT_D_PSID_**IOLU**	CNT_D_PSID_**ILU**	CNT_D_PSID_**OLU**
< 1	1	30	30	30	2	0	30	0
1 < 14	1	30	2550	37	2	34	2609	48
14 < 18	1	59	2425	75	2	36	1724	47
18 < 30	1	1378	15963	1675	2	581	9747	731
30 < 40	1	1629	11858	2024	2	812	7622	1004
40 < 50	1	2865	13968	3582	2	1427	10621	1780
50 < 60	1	2708	11457	3431	2	1483	9207	1810
60 < 70	1	1729	7694	2148	2	845	6453	1088
70 < 80	1	1609	8200	2177	2	683	6390	942
80 < 90	1	674	4158	1001	2	238	2146	336
90 < 100	1	87	524	135	2	30	132	37
>= 100	1	30	30	30	2	0	0	0
subtotal min		12741	78799	16287		6140	56652	7823
subtotal max		12828	78857	16345		6169	56681	7823
total min		91540		95086		62792		64475
total max		91685		95202		62850		64504
total min		13,9%	82,9%	17,1%		9,8%	87,9%	12,1%
total max		14,0%	82,8%	17,2%		9,8%	87,9%	12,1%
total min								159561
total max								159706
total min				59,6%				40,4%
total max				59,6%				40,4%

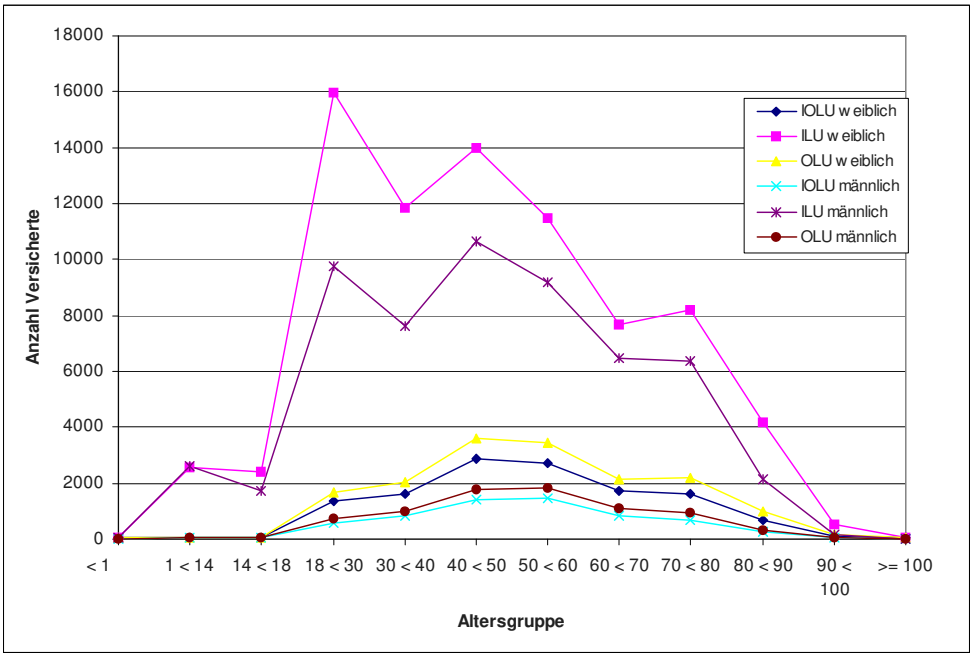


Abbildung 3.6.10.2.2.1: Verordnung von Lamotrigin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht

3.6.10.2.3 Analyse der Diagnosen in der In-Label-Gruppe

In der ILU-Gruppe fanden sich 319.360 Nennungen von 25 Kodes gemäß Operationalisierung, also die Größe der ILU-Gruppe 2,4fach übersteigend (Tab. 3.6.10.2.3.1). Ursachen können nur Mehrfachkodierungen sein, also Komorbiditäten und oder infolge zwischen Ärzten und über die Quartale variierender Kodiergewohnheiten wechselnde Kodes, auch unterschiedliche Kodes zum selben Sachverhalt. Dennoch ist sicher, daß jedem Versicherten der ILU-Gruppe mindestens einmal einer dieser In-Label-Kodes zugeordnet wurde. Bei weitem führend war der unspezifische Kode G409 (Epilepsie, nicht näher bezeichnet).

Tabelle 3.6.10.2.3.1: Verordnung von Lamotrigin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU): Versicherte mit Nennung der Indikationen

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen	Anteil an ILU total
F310	Bipolare affektive Störung, gegenwärtig hypomanische Episode	2092	0,7%	1,54%
F311	Bipolare affektive Störung, gegenwärtig manische Episode ohne psychotische Symptome	1687	0,5%	1,25%
F312	Bipolare affektive Störung, gegenwärtig manische Episode mit psychotischen Symptomen	1348	0,4%	1,00%
F313	Bipolare affektive Störung, gegenwärtig leichte oder mittelgradige depressive Episode	6788	2,1%	5,01%
F314	Bipolare affektive Störung, gegenwärtig schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome	5788	1,8%	4,27%
F315	Bipolare affektive Psychose, gegenwärtig schwere depressive Episode mit psychotischen Symptomen	1338	0,4%	0,99%
F316	Bipolare affektive Psychose, gegenwärtig gemischte Episode	2785	0,9%	2,06%
F317	Bipolare affektive Psychose, gegenwärtig remittiert	3385	1,1%	2,50%
F318	Sonstige bipolare affektive Störungen	2542	0,8%	1,88%
F319	Bipolare affektive Störung, nicht näher bezeichnet	8052	2,5%	5,94%
G400	Lokalisationsbezogene (fokale) (partielle) idiopathische Epilepsie und epileptische Syndrome mit fokal beginnenden Anfällen	3294	1,0%	2,43%
G4000	Pseudo-Lennox-Syndrom	1068	0,3%	0,79%
G4001	CSWS [Continuous spikes and waves during slow-wave sleep]	101	0,0%	0,07%
G4002	Benigne psychomotorische Epilepsie [terror fits]	535	0,2%	0,39%
G4008	Sonstige lokalisationsbezogene (fokale) (partielle) idiopathische Epilepsie und epileptische Syndrome mit fokal beginnenden Anfällen	3227	1,0%	2,38%

G4009	Lokalisationsbezogene (fokale) (partielle) idiopathische Epilepsie und epileptische Syndrome mit fokal beginnenden Anfällen, nicht näher bezeichnet	3451	1,1%	2,55%
G401	Lokalisationsbezogene (fokale) (partielle) symptomatische Epilepsie und epileptische Syndrome mit einfachen fokalen Anfällen	22423	7,0%	16,55%
G402	Lokalisationsbezogene (fokale) (partielle) symptomatische Epilepsie und epileptische Syndrome mit komplexen fokalen Anfällen	43508	13,6%	32,12%
G403	Generalisierte idiopathische Epilepsie und epileptische Syndrome	38014	11,9%	28,06%
G404	Sonstige generalisierte Epilepsie und epileptische Syndrome	11944	3,7%	8,82%
G405	Spezielle epileptische Syndrome	3427	1,1%	2,53%
G406	Grand-mal-Anfälle, nicht näher bezeichnet (mit oder ohne Petit mal)	26835	8,4%	19,81%
G407	Petit-mal-Anfälle, nicht näher bezeichnet, ohne Grand-mal-Anfälle	4505	1,4%	3,33%
G408	Sonstige Epilepsien	19201	6,0%	14,17%
G409	Epilepsie, nicht näher bezeichnet	102022	31,9%	75,32%
			319360	
			ILU total	135459

3.6.10.2.4 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen

Als Mindestalter wurden 2 Jahre angenommen. Diese Altersgrenze konnte wegen der aus Effizienzgründen gebotenen Standardisierung der Datenbankabfragen nicht gewürdigt werden. Gemäß Tabellen 3.6.10.2.2.1 und 3.6.10.2.4.1 waren, soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung zulässt, etwa 3% der Patienten jünger als 14 Jahre entsprechend 5.246 bis 5.359 Patienten.

Tabelle 3.6.10.2.4.1: Verordnung von Lamotrigin im Alter von <18 Jahren (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	ILU+OLU
< 1 min	0,00065%	0,00063%	0,00063%	0,001%
1 < 14 min	0,04016%	3,23327%	0,05327%	3,287%
14 < 18 min	0,06154%	2,60028%	0,07646%	2,677%
< 1 max	0,01942%	0,01879%	0,01879%	0,038%
1 < 14 max	0,04013%	3,23092%	0,05323%	3,284%
14 < 18 max	0,06149%	2,59839%	0,07640%	2,675%
AGEGROUP	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	ILU+OLU
0 < 18 min	0,10234%	5,83417%	0,13036%	5,965%
0 < 18 max	0,12104%	5,84809%	0,14843%	5,997%

3.6.10.2.5 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen nach Geschlecht

Als Mindestalter wurden 2 Jahre angenommen. Diese Altersgrenze konnte wegen der aus Effizienzgründen gebotenen Standardisierung der Datenbankabfragen nicht gewürdigt werden. Gemäß Tab. 3.6.10.2.2.1 und Tab. 3.6.10.2.5.1 wurde das Alter von 14 Jahren beim männlichen

Geschlecht um relativ etwa 50% häufiger unterschritten, soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung erlaubte.

Tabelle 3.6.10.2.5.1: Verordnung von Lamotrigin bei Kindern und Jugendlichen als Anteil aller Verordnungen gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU), differenziert nach Geschlecht (max/min gemäß Datenschutzregelung; 1=w, 2=m).

AGEGROUP	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**
< 1 min	1	0,001%	0,001%	0,001%	2	0,000%	0,002%	0,000%
1 < 14 min	1	0,001%	2,682%	0,039%	2	0,054%	4,047%	0,074%
14 < 18 min	1	0,064%	2,550%	0,079%	2	0,057%	2,674%	0,073%
< 1 max	1	0,033%	0,032%	0,032%	2	0,000%	0,047%	0,000%
1 < 14 max	1	0,033%	2,679%	0,039%	2	0,054%	4,045%	0,074%
14 < 18 max	1	0,064%	2,547%	0,079%	2	0,057%	2,673%	0,073%
AGEGROUP	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**
0 < 18 min	1	0,067%	5,233%	0,119%	2	0,111%	6,722%	0,147%
0 < 18 max	1	0,130%	5,257%	0,149%	2	0,111%	6,764%	0,147%

3.6.10.2.6 Analyse der Diagnosen in der Off-Label-Gruppe

In der OLU-Gruppe waren 1.855 Diagnosen mit 547.211 Nennungen zu sichten. An Rang 1 fand sich der Kode F329 (Depressive Episode, nicht näher bezeichnet) mit 49,4% der OLU-Gruppe, an Rang 3 der Kode F332 (Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode ohne psychotische Symptome) mit 25,5% der OLU-Gruppe (Tab. 3.6.10.2.6.1), an Rang 4 der Kode F331 (Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig mittelgradige Episode) mit 25,4% der OLU-Gruppe, an Rang 34 der Kode R522 (Sonstiger chronischer Schmerz) mit 9,2% der OLU-Gruppe. Deshalb wurden ICD-Kapitel F, G und R gezielt untersucht. Dabei fanden sich zahlreiche Krankheiten aus dem Spektrum psychischer Störungen sowie Migräne und Schmerz, vermutlich bei Polyneuropathien, für die Lamotrigin in der Literatur diskutiert wird.

Tabelle 3.6.10.2.6.1: Verordnung von Lamotrigin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Die 30 häufigsten Diagnosen (321% der OLU-Gruppe, mindestens 93% durch disjunkte Kodes erklärbar)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
F329	Depressive Episode, nicht näher bezeichnet	11917	8,6%	49,4%
F332	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode ohne psychotische Symptome	6145	4,5%	25,5%
F331	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig mittelgradige Episode	6120	4,4%	25,4%
F322	Schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome	5001	3,6%	20,7%
F321	Mittelgradige depressive Episode	4632	3,4%	19,2%
F341	Dysthymia	2924	2,1%	12,1%
F459	Somatoforme Störung, nicht näher bezeichnet	2901	2,1%	12,0%
F339	Rezidivierende depressive Störung, nicht näher bezeichnet	2862	2,1%	11,9%

F412	Angst und depressive Störung, gemischt	2406	1,7%	10,0%
F432	Anpassungsstörungen	2326	1,7%	9,6%
R522	Sonstiger chronischer Schmerz	2213	1,6%	9,2%
F6031	Emotional instabile Persönlichkeitsstörung: Borderline-Typ	2197	1,6%	9,1%
F411	Generalisierte Angststörung	1863	1,4%	7,7%
F171	Psychische und Verhaltensstörungen durch Tabak: Schädlicher Gebrauch	1834	1,3%	7,6%
G439	Migräne, nicht näher bezeichnet	1736	1,3%	7,2%
F410	Panikstörung [episodisch paroxysmale Angst]	1640	1,2%	6,8%
F328	Sonstige depressive Episoden	1637	1,2%	6,8%
F29	Nicht näher bezeichnete nichtorganische Psychose	1599	1,2%	6,6%
F200	Paranoide Schizophrenie	1586	1,1%	6,6%
F419	Angststörung, nicht näher bezeichnet	1559	1,1%	6,5%
F330	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig leichte Episode	1524	1,1%	6,3%
F333	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode mit psychotischen Symptomen	1522	1,1%	6,3%
F431	Posttraumatische Belastungsstörung	1448	1,0%	6,0%
F251	Schizoaffektive Störung, gegenwärtig depressiv	1361	1,0%	5,6%
G629	Polyneuropathie, nicht näher bezeichnet	1337	1,0%	5,5%
F450	Somatisierungsstörung	1334	1,0%	5,5%
F102	Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol: Abhängigkeitssyndrom	1313	1,0%	5,4%
G479	Schlafstörung, nicht näher bezeichnet	1292	0,9%	5,4%
F320	Leichte depressive Episode	1208	0,9%	5,0%
F334	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig remittiert	1205	0,9%	5,0%

Beim Vergleich der Häufigkeiten (Anteil an der Gruppe) der Nennungen aller ICD-Kodes der OLU-Gruppe mit den Häufigkeiten derselben Kodes der ILU-Gruppe wurden alle Kodes der OLU-Gruppe in der ILU-Gruppe angetroffen. Die angetroffenen Kodes bedeuten, daß in der ILU-Gruppe diese Diagnosen als Komorbiditäten oder Diagnosewechsel im Beobachtungszeitraum vertreten waren, die in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use hätten motiviert haben können, sofern es sich nicht um scheinbaren Off-Label-Use infolge unvollständiger Kodierung handelte. 741 Kodes (einschließlich der in der ILU-Gruppe nicht angetroffenen) waren in der OLU-Gruppe häufiger als in der ILU-Gruppe, 1.113 Kodes in der ILU-Gruppe (Abb. 3.6.10.6.1). Formallogisch kann nicht davon ausgegangen werden, nur die in der OLU-Gruppe häufigeren Diagnosen kämen als Motiv für einen Off-Label-Use in Frage, denn z.B. eine Komorbidität in der ILU-Gruppe kann sehr wohl in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use initiiert haben. Ist ein Kode aber in der OLU-Gruppe häufiger vertreten, so darf dies als einen beabsichtigten Off-Label-Use stützend interpretiert werden. Zu den Kodes mit den größten Differenzen gehörten Depressionen, Borderline-Persönlichkeitsstörungen, Schizophrenien, schizoaffektive Störungen und mit chronischem Schmerz assoziierte Krankheiten (Tab. 3.6.10.2.6.2). .

Tabelle 3.6.10.2.6.2: Verordnung von Lamotrigin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Vergleich mit den Häufigkeiten in der ILU-Gruppe (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe): Die 20 Diagnosen mit den größten Differenzen (111% der ILU-Gruppe, 285% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	Differenz Anteil in OLU-Gruppe minus ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an ILU total	ErsterWert von Anteil an OLU-Gruppe	ErsterWert von ICD_TITEL_2010/2011
F329	27,79%	21,63%	49,42%	Depressive Episode, nicht näher bezeichnet
F332	21,10%	4,39%	25,48%	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode ohne psychotische Symptome
F331	20,11%	5,27%	25,38%	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig mittelgradige Episode
F322	15,08%	5,66%	20,74%	Schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome
F321	10,87%	8,34%	19,21%	Mittelgradige depressive Episode
F339	8,14%	3,73%	11,87%	Rezidivierende depressive Störung, nicht näher bezeichnet
F341	7,70%	4,42%	12,13%	Dysthymia
F6031	7,30%	1,81%	9,11%	Emotional instabile Persönlichkeitsstörung: Borderline-Typ
I1090	5,70%	29,52%	35,21%	Essentielle Hypertonie, nicht näher bezeichnet: Ohne Angabe einer hypertensiven Krise
F412	5,46%	4,52%	9,98%	Angst und depressive Störung, gemischt
F333	5,27%	1,04%	6,31%	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode mit psychotischen Symptomen
R522	5,09%	4,09%	9,18%	Sonstiger chronischer Schmerz
F200	4,88%	1,70%	6,58%	Paranoide Schizophrenie
F330	4,79%	1,53%	6,32%	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig leichte Episode
F251	4,55%	1,10%	5,64%	Schizoaffektive Störung, gegenwärtig depressiv
F334	4,22%	0,78%	5,00%	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig remittiert
F431	4,16%	1,84%	6,01%	Posttraumatische Belastungsstörung
F411	4,02%	3,70%	7,73%	Generalisierte Angststörung
F29	3,91%	2,72%	6,63%	Nicht näher bezeichnete nichtorganische Psychose
F328	3,75%	3,04%	6,79%	Sonstige depressive Episoden

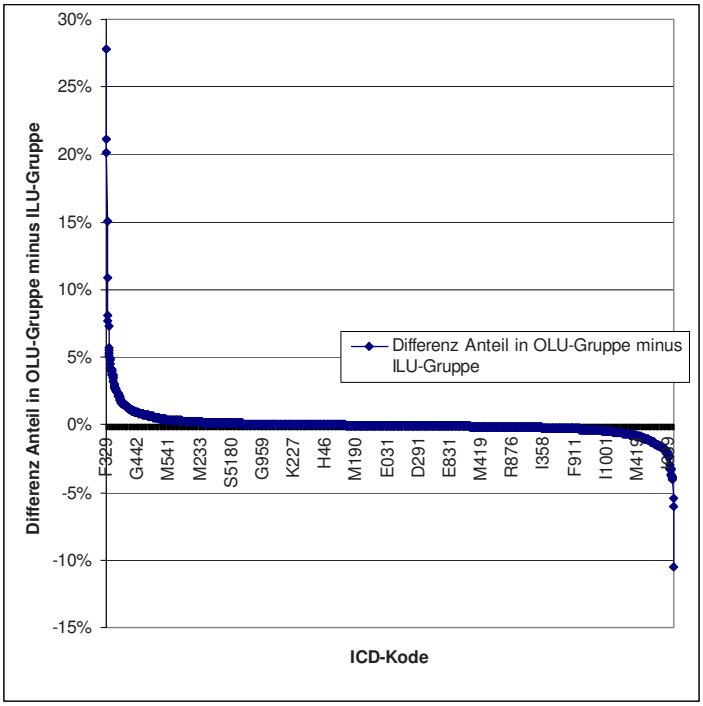


Abbildung 3.6.10.2.6.1: Verordnung von Lamotrigin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) der Diagnosen

3.6.10.3 Bewertung:

Der Off-Label-Use von Lamotrigin belief sich auf 15%. Dieser Off-Label-Use ließ sich wohl vollständig aufklären und dürfte Depressionen (hier auch als sog. Augmentation), Borderline-Persönlichkeitsstörungen, Schizophrenien, schizoaffektiven Störungen und mit chronischem Schmerz assoziierte Krankheiten (Migräne, Polyneuropathien) gegolten haben, wie in der Literatur diskutiert.

Das weibliche Geschlecht hatte einen Anteil von etwa 60% (Datenschutzregelung), was zu klären mit unvertretbarem Aufwand verbunden wäre.

Als Mindestalter wurden 2 Jahre angenommen. Diese Altersgrenze konnte wegen der aus Effizienzgründen gebotenen Standardisierung der Datenbankabfragen nicht gewürdigt werden. Soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung zulässt, waren etwa 3% der Patienten jünger als 14 Jahre entsprechend 5.246 bis 5.359 Patienten..

3.6.10.3.1 OLU-Relevanz aus Perspektive seltener Krankheiten

Seltene Krankheiten, die den Off-Label-Use spezifisch motiviert haben könnten, wurden nicht identifiziert.

3.6.10.3.2 OLU-Relevanz aus quantitativer Perspektive

Der Off-Label-Use von Lamotrigin belief sich auf 15%.

3.6.11 Topiramat (N03AX11)

3.6.11.1 Anwendungsgebiete (2005/2012/2015):

- Monotherapie bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren mit fokalen Krampfanfällen mit oder ohne sekundär generalisierten Anfällen und primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen. tonisch-klonischen Anfällen und zur Behandlung von Anfällen, die mit dem Lennox-Gastaut-Syndrom assoziiert sind.
- Zusatztherapie bei Kindern ab 2 Jahren, Jugendlichen und Erwachsenen mit fokalen Anfällen mit oder ohne sekundärer Generalisierung oder primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen und zur Behandlung von Anfällen, die mit dem Lennox-Gastaut-Syndrom assoziiert sind.
- Topiramat ist indiziert bei Erwachsenen zur Prophylaxe von Migräne-Kopfschmerzen nach sorgfältiger Abwägung möglicher alternativer Behandlungsmethoden. Topiramat ist nicht vorgesehen für die Akutbehandlung.

Die optimale Behandlungsdauer ist nicht festgeschrieben.

Als Mindestalter wurden 2 Jahre angenommen, wobei die Variabilität zwischen den Anwendungsgebieten nicht gewürdigt werden konnte.

Operationalisierung der Anwendungsgebiete:

- G40.- Epilepsie
- G43.- Migräne

Kritik der Operationalisierung

Die Operationalisierung wurde nur als gut bewertet, weil die ICD die Komplexität der Indikationen bei Epilepsie nicht abzubilden erlaubt und die Nebenbedingungen bei Migräne nicht gewürdigt werden konnten.

3.6.11.2. Ergebnisse:

3.6.11.2.1 Übersicht: Verordnungen nach Altersgruppen

Mit Topiramat wurden n=71.606 (OLU+ILU) bzw. n=70.327 (ILU+IOLU) Patienten behandelt (Tab. 3.6.11.2.1.1). Bei 99,95% der Patienten standen der Auswertung ambulant und ggf. anläßlich eines stationären Aufenthaltes im Beobachtungszeitraum kodierte Diagnosen, bei dem Rest ausschließlich anläßlich eines stationären Aufenthaltes kodierte Diagnosen zur Verfügung. Patienten mit IOLU machten 81% der OLU-Patienten aus. In erster Betrachtung gemäß Operationalisierung betrug ILU 91%, OLU 9% und IOLU 8%.

Tabelle 3.6.11.2.1.1: Verordnung von Topiramat im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU)

	CNT_D_PSID **_IOLU**	CNT_D_PSID **_ILU**	CNT_D_PSID **_OLU**	Anteil IOLU an OLU	Anteil ambulant
	5322	65005	6601	80,62%	

total	70327		71606		
total	7,6%	90,8%	9,2%		
ambulant	6046	64059	7511	80,50%	
	70105		71570		
	8,6%	89,5%	10,5%		99,95%

Die Altersverteilungen der drei Gruppen (ILU, OLU, IOLU) waren vergleichbar (Tab. 3.6.11.2.1.2, Abb. 3.6.11.2.2.1), soweit die Datenschutzregelung eine Einschätzung erlaubte.

Tabelle 3.6.11.2.1.2: Verordnung von Topiramat im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	CNT_D_PSID **_IOLU**	CNT_D_PSID **_ILU**	CNT_D_PSID **_OLU**
< 1	30	65	30
1 < 14	80	3434	102
14 < 18	77	1753	86
18 < 30	589	10373	710
30 < 40	712	9324	843
40 < 50	1087	15351	1326
50 < 60	949	11804	1167
60 < 70	677	5830	836
70 < 80	765	4709	991
80 < 90	347	2118	488
90 < 100	37	242	50
>= 100		30	
subtotal min	5321	65004	6600
subtotal max	5350	65033	6629
total min	70325		71604
total max	70383		71662
total min	7,6%	90,8%	9,2%
total max	7,6%	90,7%	9,3%

3.6.11.2.2 Übersicht: Verordnungen nach Geschlecht und Altersgruppen

Bei einem Anteil von etwa 70% (Datenschutzregelung) des weiblichen Geschlechtes („1“) war die Quote des OLU bezüglich des Anwendungsgebietes beim männlichen Geschlecht um relativ 32% bis 36% höher (Tab. 3.6.11.2.2.1, Abb. 3.6.11.2.2.1), soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung erlaubte.

Tabelle 3.6.11.2.2.1: Verordnung von Topiramat im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht (1=w, 2=m)

AGEGROUP	SEX	CNT_D_PSID_**IOLU**	CNT_D_PSID_**ILU**	CNT_D_PSID_**OLU**	SEX	CNT_D_PSID_**IOLU**	CNT_D_PSID_**ILU**	CNT_D_PSID_**OLU**
< 1	1	30	30	30	2	30	39	30
1 < 14	1	33	1560	44	2	47	1874	58
14 < 18	1	51	1043	59	2	30	710	30
18 < 30	1	445	7632	532	2	144	2741	178
30 < 40	1	494	7014	583	2	218	2310	260
40 < 50	1	704	11734	857	2	383	3617	469
50 < 60	1	576	8599	708	2	373	3205	459
60 < 70	1	367	3738	448	2	310	2092	388
70 < 80	1	444	2756	556	2	321	1953	435
80 < 90	1	239	1404	337	2	108	714	151
90 < 100	1	31	205	40	2	30	37	30
>= 100	1		30		2	0	0	0
subtotal min		3385	45687	4165		1907	19292	2401
subtotal max		3414	45745	4194		1994	19292	2488
total min		49072		49852		21199		21693
total max		49159		49939		21286		21780
total min		6,9%	91,6%	8,4%		9,0%	88,9%	11,1%
total max		6,9%	91,6%	8,4%		9,4%	88,6%	11,4%
total min								71545
total max								71719
total min				69,7%				30,3%
total max				69,6%				30,4%

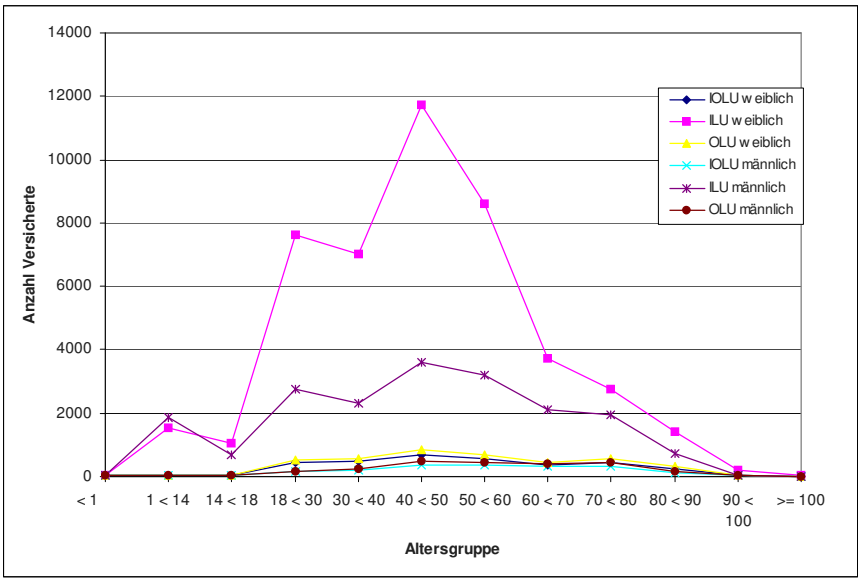


Abbildung 3.6.11.2.2.1: Verordnung von Topiramat im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht

3.6.11.2.3 Analyse der Diagnosen in der In-Label-Gruppe

In der ILU-Gruppe fanden sich 142.874 Nennungen von 21 Kodes gemäß Operationalisierung, also die Größe der ILU-Gruppe 2,2fach übersteigend (Tab. 3.6.11.2.3.1). Ursachen können nur Mehrfachkodierungen sein, also Komorbiditäten und oder infolge zwischen Ärzten und über die Quartale variierender Kodiergewohnheiten wechselnde Kodes, auch unterschiedliche Kodes zum selben Sachverhalt. Dennoch ist sicher, daß jedem Versicherten der ILU-Gruppe mindestens einmal einer dieser In-Label-Kodes zugeordnet wurde. Führend war der unspezifische Kode G409 (Epilepsie, nicht näher bezeichnet) gefolgt vom unspezifischen Kode G439 (Migräne, nicht näher bezeichnet).

Tabelle 3.6.11.2.3.1: Verordnung von Topiramat im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU): Versicherte mit Nennung der Indikationen

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen	Anteil an ILU total
G400	Lokalisationsbezogene (fokale) (partielle) idiopathische Epilepsie und epileptische Syndrome mit fokal beginnenden Anfällen	855	0,6%	1,32%
G4000	Pseudo-Lennox-Syndrom	308	0,2%	0,47%
G4001	CSWS [Continuous spikes and waves during slow-wave sleep]	49	0,0%	0,08%
G4002	Benigne psychomotorische Epilepsie [terror fits]	173	0,1%	0,27%
G4008	Sonstige lokalisationsbezogene (fokale) (partielle) idiopathische Epilepsie und epileptische Syndrome mit fokal beginnenden Anfällen	989	0,7%	1,52%
G4009	Lokalisationsbezogene (fokale) (partielle) idiopathische Epilepsie und epileptische Syndrome mit fokal beginnenden Anfällen, nicht näher bezeichnet	1023	0,7%	1,57%
G401	Lokalisationsbezogene (fokale) (partielle) symptomatische Epilepsie und epileptische Syndrome mit einfachen fokalen Anfällen	6718	4,7%	10,33%
G402	Lokalisationsbezogene (fokale) (partielle) symptomatische Epilepsie und epileptische Syndrome mit komplexen fokalen Anfällen	12884	9,0%	19,82%
G403	Generalisierte idiopathische Epilepsie und epileptische Syndrome	9885	6,9%	15,21%
G404	Sonstige generalisierte Epilepsie und epileptische Syndrome	4149	2,9%	6,38%
G405	Spezielle epileptische Syndrome	1026	0,7%	1,58%
G406	Grand-mal-Anfälle, nicht näher bezeichnet (mit oder ohne Petit mal)	6660	4,7%	10,25%
G407	Petit-mal-Anfälle, nicht näher bezeichnet, ohne Grand-mal-Anfälle	1004	0,7%	1,54%
G408	Sonstige Epilepsien	5571	3,9%	8,57%
G409	Epilepsie, nicht näher bezeichnet	28231	19,8%	43,43%
G430	Migräne ohne Aura [Gewöhnliche Migräne]	15377	10,8%	23,66%
G431	Migräne mit Aura [Klassische Migräne]	13453	9,4%	20,70%

G432	Status migraenosus	1051	0,7%	1,62%
G433	Komplizierte Migräne	2290	1,6%	3,52%
G438	Sonstige Migräne	3949	2,8%	6,07%
G439	Migräne, nicht näher bezeichnet	27229	19,1%	41,89%
			142874	
			ILU total	65005

3.6.11.2.4 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen

Als Mindestalter wurden 2 Jahre angenommen. Diese Altersgrenze konnte wegen der aus Effizienzgründen gebotenen Standardisierung der Datenbankabfragen nicht gewürdigt werden. Gemäß Tabellen 3.6.11.2.2.1 und 3.6.11.2.4.1 waren, soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung zulässt, etwa 5% der Patienten jünger als 14 Jahre entsprechend 3.602 bis 3.631 Patienten.

Tabelle 3.6.11.2.4.1: Verordnung von Topiramat im Alter von <18 Jahren (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	ILU+OLU
< 1 min	0,00142%	0,09078%	0,00140%	0,092%
1 < 14 min	0,11376%	4,79582%	0,14245%	4,938%
14 < 18 min	0,10949%	2,44819%	0,12011%	2,568%
< 1 max	0,04262%	0,09070%	0,04186%	0,133%
1 < 14 max	0,11366%	4,79194%	0,14233%	4,934%
14 < 18 max	0,10940%	2,44621%	0,12001%	2,566%
AGEGROUP	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	ILU+OLU
0 < 18 min	0,22467%	7,33479%	0,26395%	7,599%
0 < 18 max	0,26569%	7,32885%	0,30421%	7,633%

3.6.11.2.5 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen nach Geschlecht

Als Mindestalter wurden 2 Jahre angenommen. Diese Altersgrenze konnte wegen der aus Effizienzgründen gebotenen Standardisierung der Datenbankabfragen nicht gewürdigt werden. Gemäß Tab. 3.6.11.2.2.1 und Tab. 3.6.11.2.5.1 wurde das Alter von 14 Jahren beim männlichen Geschlecht doppelt so häufig wie beim weiblichen unterschritten, soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung erlaubte.

Tabelle 3.6.11.2.5.1: Verordnung von Topiramat bei Kindern und Jugendlichen als Anteil aller Verordnungen gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU), differenziert nach Geschlecht (max/min gemäß Datenschutzregelung; 1=w, 2=m).

AGEGROUP	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**
< 1 min	1	0,002%	0,002%	0,002%	2	0,005%	0,180%	0,005%
1 < 14 min	1	0,067%	3,129%	0,088%	2	0,222%	8,639%	0,267%
14 < 18 min	1	0,104%	2,092%	0,118%	2	0,005%	3,273%	0,005%
< 1 max	1	0,061%	0,060%	0,060%	2	0,141%	0,179%	0,138%
1 < 14 max	1	0,067%	3,124%	0,088%	2	0,221%	8,604%	0,266%
14 < 18 max	1	0,104%	2,089%	0,118%	2	0,141%	3,260%	0,138%
AGEGROUP	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**

0 < 18 min	1	0,173%	5,223%	0,209%	2	0,231%	12,091%	0,277%
0 < 18 max	1	0,232%	5,272%	0,266%	2	0,503%	12,043%	0,542%

3.6.11.2.6 Analyse der Diagnosen in der Off-Label-Gruppe

In der OLU-Gruppe waren 740 Diagnosen mit 113.866 Nennungen zu sichten. An Rang 2 fand sich der Kode F329 (Depressive Episode, nicht näher bezeichnet) mit 27,4% der OLU-Gruppe, an Rang 13 der Kode R522 (Sonstiger chronischer Schmerz) mit 12% der OLU-Gruppe. Deshalb wurden ICD-Kapitel F, G und R gezielt untersucht. Dabei fanden sich zahlreiche Krankheiten aus dem Spektrum psychischer Störungen und essentiellen Tremors sowie chronischen Schmerzes, möglicherweise auch bei Polyneuropathien, für die Topiramat in der Literatur diskutiert wird. Bezüglich der Depression gilt es zu bedenken, daß Topiramat das Risiko zu erhöhen scheint, andererseits aber bei bipolarer Depression als hilfreich diskutiert wird, bei der Kode F329 eine Fehlkodierung darstellen würde, weshalb F329 hier unberücksichtigt blieb.

Tabelle 3.6.11.2.6.1: Verordnung von Topiramat außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Die 20 häufigsten Diagnosen aus ICD-Kapitel F, G und R (187% der OLU-Gruppe, 65% durch disjunkte Kodes erklärbar)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
F329	Depressive Episode, nicht näher bezeichnet	1811	7,0%	27,4%
R51	Kopfschmerz	1083	4,2%	16,4%
R522	Sonstiger chronischer Schmerz	789	3,0%	12,0%
F321	Mittelgradige depressive Episode	787	3,0%	11,9%
G250	Essentieller Tremor	758	2,9%	11,5%
F459	Somatoforme Störung, nicht näher bezeichnet	688	2,6%	10,4%
F331	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig mittelgradige Episode	599	2,3%	9,1%
F322	Schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome	597	2,3%	9,0%
F432	Anpassungsstörungen	567	2,2%	8,6%
G442	Spannungskopfschmerz	556	2,1%	8,4%
F171	Psychische und Verhaltensstörungen durch Tabak: Schädlicher Gebrauch	512	2,0%	7,8%
F332	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode ohne psychotische Symptome	512	2,0%	7,8%
G440	Cluster-Kopfschmerz	491	1,9%	7,4%
G629	Polyneuropathie, nicht näher bezeichnet	434	1,7%	6,6%
F6031	Emotional instabile Persönlichkeitsstörung: Borderline-Typ	410	1,6%	6,2%
F4541	Chronische Schmerzstörung mit somatischen und psychischen Faktoren	405	1,6%	6,1%
F341	Dysthymia	363	1,4%	5,5%
F412	Angst und depressive Störung, gemischt	348	1,3%	5,3%
F450	Somatisierungsstörung	346	1,3%	5,2%
G500	Trigeminusneuralgie	337	1,3%	5,1%

Beim Vergleich der Häufigkeiten (Anteil an der Gruppe) der Nennungen aller ICD-Kodes der OLU-Gruppe mit den Häufigkeiten derselben Kodes der ILU-Gruppe wurden alle Kodes der OLU-Gruppe in der ILU-Gruppe angetroffen. Die angetroffenen Kodes bedeuten, daß in der ILU-Gruppe diese Diagnosen als Komorbiditäten oder Diagnosewechsel im Beobachtungszeitraum vertreten waren, die in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use hätten motiviert haben können, sofern es sich nicht um scheinbaren Off-Label-Use infolge unvollständiger Kodierung handelte. 350 Kodes (einschließlich der in der ILU-Gruppe nicht angetroffenen) waren in der OLU-Gruppe häufiger als in der ILU-Gruppe, 390 Kodes in der ILU-Gruppe (Abb. 3.6.11.6.1). Formallogisch kann nicht davon ausgegangen werden, nur die in der OLU-Gruppe häufigeren Diagnosen kämen als Motiv für einen Off-Label-Use in Frage, denn z.B. eine Komorbidität in der ILU-Gruppe kann sehr wohl in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use initiiert haben. Ist ein Kode aber in der OLU-Gruppe häufiger vertreten, so darf dies als einen beabsichtigten Off-Label-Use stützend interpretiert werden. Zu den Kodes mit den größten Differenzen gehörten Depressionen, Borderline-Persönlichkeitsstörungen, Tremor, Neuralgien und mit chronischem Schmerz assoziierte Krankheiten (Tab. 3.6.11.2.6.2). Auffällig war die Häufigkeit von Typ-2-Diabetes mellitus und Adipositas in der OLU-Gruppe, wobei auf die gewichtsreduzierenden Wirkungen von Topiramat hingewiesen sei, ohne daran Spekulationen zu knüpfen.

Tabelle 3.6.11.2.6.2: Verordnung von Topiramat außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Vergleich mit den Häufigkeiten in der ILU-Gruppe (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe): Die 25 Diagnosen mit den größten Differenzen (166% der ILU-Gruppe, 290% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	Differenz Anteil in OLU-Gruppe minus ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an ILU total	ErsterWert von Anteil an OLU-Gruppe	ErsterWert von ICD_TITEL_2010/2011
I1090	12,63%	26,05%	38,68%	Essentielle Hypertonie, nicht näher bezeichnet: Ohne Angabe einer hypertensiven Krise
G250	10,50%	0,98%	11,48%	Essentieller Tremor
E1190	8,25%	8,34%	16,59%	Nicht primär insulinabhängiger Diabetes mellitus [Typ-2-Diabetes]: Ohne Komplikationen: Nicht als entgleist bezeichnet
I1000	7,46%	14,23%	21,69%	Benigne essentielle Hypertonie: Ohne Angabe einer hypertensiven Krise
F329	7,11%	20,32%	27,44%	Depressive Episode, nicht näher bezeichnet
R251	6,45%	1,05%	7,50%	Tremor, nicht näher bezeichnet
G440	5,72%	1,72%	7,44%	Cluster-Kopfschmerz
F332	4,90%	2,86%	7,76%	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode ohne psychotische Symptome
F6031	4,73%	1,48%	6,21%	Emotional instabile Persönlichkeitsstörung: Borderline-Typ
I259	4,42%	5,43%	9,85%	Chronische ischämische Herzkrankheit, nicht näher bezeichnet
E780	4,40%	12,07%	16,47%	Reine Hypercholesterinämie

F322	4,34%	4,70%	9,04%	Schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome
G932	4,27%	0,61%	4,88%	Benigne intrakranielle Hypertension [Pseudotumor cerebri]
E790	4,13%	4,71%	8,83%	Hyperurikämie ohne Zeichen von entzündlicher Arthritis oder tophischer Gicht
F331	3,97%	5,11%	9,07%	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig mittelgradige Episode
G500	3,79%	1,32%	5,11%	Trigeminusneuralgie
E785	3,70%	8,87%	12,57%	Hyperlipidämie, nicht näher bezeichnet
G2090	3,36%	1,05%	4,41%	Primäres Parkinson-Syndrom, nicht näher bezeichnet: Ohne Wirkungsfluktuation
G629	3,27%	3,31%	6,57%	Polyneuropathie, nicht näher bezeichnet
R522	2,97%	8,99%	11,95%	Sonstiger chronischer Schmerz
E1490	2,90%	3,89%	6,79%	Nicht näher bezeichneter Diabetes mellitus: Ohne Komplikationen: Nicht als entgleist bezeichnet
E6699	2,88%	8,55%	11,42%	Adipositas, nicht näher bezeichnet: Body-Mass-Index [BMI] nicht näher bezeichnet
M179	2,86%	6,96%	9,82%	Gonarthrose, nicht näher bezeichnet
F321	2,80%	9,12%	11,92%	Mittelgradige depressive Episode
N40	2,76%	3,92%	6,68%	Prostatahyperplasie

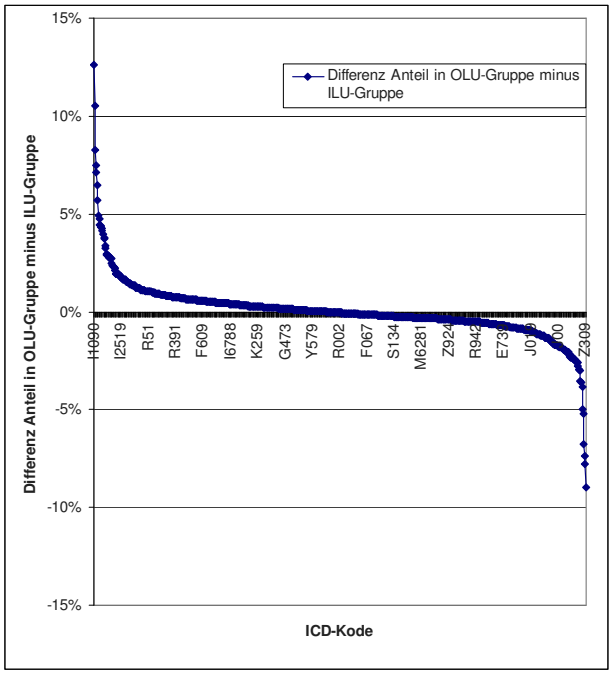


Abbildung 3.6.11.2.6.1: Verordnung von Topiramat außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) der Diagnosen

3.6.11.3 Bewertung:

Der Off-Label-Use von Topiramat belief sich auf 9%. Dieser Off-Label-Use ließ sich möglicherweise vollständig aufklären durch Borderline-Persönlichkeitsstörungen und andere psychiatrische Indikationen, essentiellen Tremor und mit chronischem Schmerz assoziierte Krankheiten, wie in der Literatur diskutiert. Auffällig war die Häufigkeit von Typ-2-Diabetes mellitus und Adipositas in der OLU-Gruppe, wobei auf die gewichtsreduzierenden Wirkungen von Topiramat hingewiesen sei, ohne daran Spekulationen zu knüpfen, auch wenn auch diese Indikation in der Literatur diskutiert wird.

Das weibliche Geschlecht hatte einen Anteil von etwa 70% (Datenschutzregelung), was zu klären mit unvertretbarem Aufwand verbunden wäre.

Als Mindestalter wurden 2 Jahre angenommen. Diese Altersgrenze konnte wegen der aus Effizienzgründen gebotenen Standardisierung der Datenbankabfragen nicht gewürdigt werden. Soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung zulässt, waren etwa 5% der Patienten jünger als 14 Jahre entsprechend 3.602 bis 3.631 Patienten..

3.6.11.3.1 OLU-Relevanz aus Perspektive seltener Krankheiten

Seltene Krankheiten, die den Off-Label-Use spezifisch motiviert haben könnten, wurden nicht identifiziert.

3.6.11.3.2 OLU-Relevanz aus quantitativer Perspektive

Der Off-Label-Use von Topiramat belief sich auf 9%.

3.6.12 Gabapentin (N03AX12)

3.6.12.1 Anwendungsgebiete (2000/2008/2016):

- Epilepsie
- Gabapentin ist als Zusatztherapie bei Erwachsenen und Kindern von 6 Jahren und älter mit partiellen Anfällen mit und ohne sekundäre Generalisierung indiziert.
- Gabapentin ist als Monotherapie bei Erwachsenen und Jugendlichen von 12 Jahren und älter mit partiellen Anfällen mit und ohne sekundäre Generalisierung indiziert.
- Behandlung von peripheren neuropathischen Schmerzen
- Gabapentin ist zur Behandlung von peripheren neuropathischen Schmerzen wie schmerzhafter diabetischer Neuropathie und postherpetischer Neuralgie bei Erwachsenen indiziert.

Die optimale Behandlungsdauer ist nicht festgeschrieben.

Als Mindestalter wurden 6 Jahre angenommen, wobei die Variabilität zwischen den Anwendungsgebieten nicht gewürdigt werden konnte.

Operationalisierung der Anwendungsgebiete:

- G40.- Epilepsie
- M79.29 Neuralgie und Neuritis, nicht näher bezeichnet Nicht näher bezeichnete Lokalisationen
- 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
- G53.0 Neuralgie nach Zoster
- G52.1 Krankheiten des N. glossopharyngeus [IX. Hirnnerv]
- G50.0 Trigeminusneuralgie
- G62.- Sonstige Polyneuropathien
- (G63.2* Diabetische Polyneuropathie (E10-E14†, vierte Stelle .4))
- R52.1 Chronischer unbeeinflussbarer Schmerz
- R52.2 Sonstiger chronischer Schmerz

Kritik der Operationalisierung

Die Operationalisierung wurde nur als ausreichend bewertet, weil die ICD die Komplexität der Indikationen bei Epilepsie nicht abzubilden erlaubt und die nur beispielhafte konkretisierten peripheren neuropathischen Schmerzen nicht abschließend gewürdigt werden konnten. Unter den beispielhaft genannten Polyneuropathien war den Kode der diabetischen einzubeziehen versäumt worden. Die Kodes zum Diabetes waren fälschlich als endständig übermittelt worden. Die Operationalisierung war überinklusiv (konservativ zugunsten von In-Label-Use), indem die Kodes R521 und R522, die auch nicht-neuropathischen Schmerz abbilden können, als operationalisierend akzeptiert wurden.

3.6.12.2. Ergebnisse:

3.6.12.2.1 Übersicht: Verordnungen nach Altersgruppen

Mit Gabapentin wurden n=593.412 (OLU+ILU) bzw. n=547.300 (ILU+IOLU) Patienten behandelt (Tab. 3.6.12.2.1.1). Bei 99,95% der Patienten standen der Auswertung ambulant und ggf. anläßlich eines stationären Aufenthaltes im Beobachtungszeitraum kodierte Diagnosen, bei dem Rest ausschließlich anläßlich eines stationären Aufenthaltes kodierte Diagnosen zur Verfügung. Patienten mit IOLU machten 80% der OLU-Patienten aus. In erster Betrachtung gemäß Operationalisierung betrug ILU 62%, OLU 38% und IOLU 33%.

Tabelle 3.6.12.2.1.1: Verordnung von Gabapentin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU)

	CNT_D_PSID **_IOLU**	CNT_D_PSID **_ILU**	CNT_D_PSID **_OLU**	Anteil IOLU an OLU	Anteil ambulant
	178275	369025	224387	79,45%	
total	547300		593412		
total	32,6%	62,2%	37,8%		
ambulant	192376	350567	242545	79,32%	
	542943		593112		
	35,4%	59,1%	40,9%		99,95%

Die Altersverteilungen der drei Gruppen (ILU, OLU, IOLU) waren vergleichbar (Tab. 3.6.12.2.1.2, Abb. 3.6.12.2.2.1), soweit die Datenschutzregelung eine Einschätzung erlaubte.

Tabelle 3.6.12.2.1.2: Verordnung von Gabapentin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	CNT_D_PSID **_IOLU**	CNT_D_PSID **_ILU**	CNT_D_PSID **_OLU**
< 1	30		30
1 < 14	100	170	122
14 < 18	219	219	256
18 < 30	3063	3371	3592
30 < 40	6871	8498	8138
40 < 50	19166	30916	23267
50 < 60	31492	60047	38658
60 < 70	36677	74873	46144
70 < 80	51849	119460	65505
80 < 90	25768	64370	34406
90 < 100	3032	7015	4238
>= 100	36	86	59
subtotal min	178274	369025	224386
subtotal max	178303	369025	224415
total min	547299		593411

total max	547328		593440
total min	32,6%	62,2%	37,8%
total max	32,6%	62,2%	37,8%

3.6.12.2.2 Übersicht: Verordnungen nach Geschlecht und Altersgruppen

Bei einem Anteil von etwa 60% (Datenschutzregelung) des weiblichen Geschlechtes („1“) war die Quote des OLU bezüglich des Anwendungsgebietes beim weiblichen Geschlecht um relativ etwa 2,5% höher (Tab. 3.6.12.2.2.1, Abb. 3.6.12.2.2.1), soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung erlaubte.

Tabelle 3.6.12.2.2.1: Verordnung von Gabapentin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht (1=w, 2=m)

AGEGROUP	SEX	CNT_D_PSID_**IOLU**	CNT_D_PSID_**ILU**	CNT_D_PSID_**OLU**	SEX	CNT_D_PSID_**IOLU**	CNT_D_PSID_**ILU**	CNT_D_PSID_**OLU**
< 1	1				2	30	0	30
1 < 14	1	47	82	56	2	53	88	66
14 < 18	1	137	131	155	2	82	88	101
18 < 30	1	1803	2128	2116	2	1260	1243	1476
30 < 40	1	4041	5085	4796	2	2830	3413	3342
40 < 50	1	11272	17959	13696	2	7894	12957	9571
50 < 60	1	18431	32731	22429	2	13061	27316	16229
60 < 70	1	21052	40704	26093	2	15625	34169	20051
70 < 80	1	31691	71679	39647	2	20158	47781	25858
80 < 90	1	17994	44731	24054	2	7774	19639	10352
90 < 100	1	2450	5615	3418	2	582	1400	820
>= 100	1	34	79	53	2	30	30	30
subtotal min		108952	220924	136513		69321	148095	87868
subtotal max		108952	220924	136513		69379	148124	87926
total min		329876		357437		217416		235963
total max		329876		357437		217503		236050
total min		33,0%	61,8%	38,2%		31,9%	62,8%	37,2%
total max		33,0%	61,8%	38,2%		31,9%	62,8%	37,2%
total min								593400
total max								593487
total min				60,2%				39,8%
total max				60,2%				39,8%

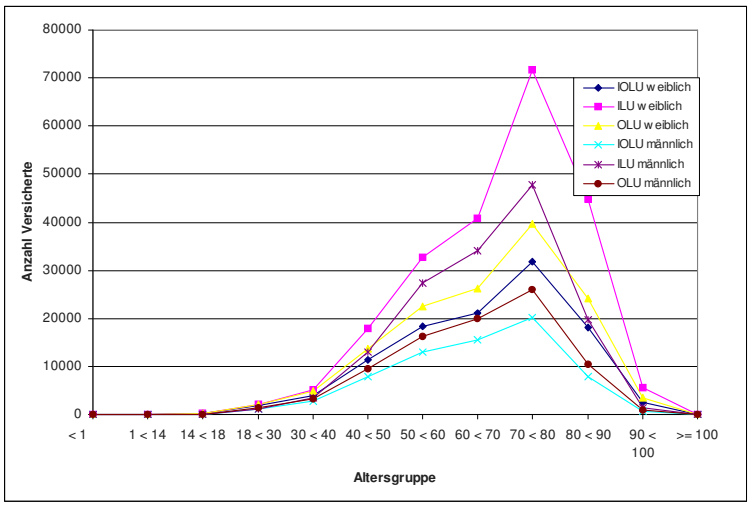


Abbildung 3.6.12.2.2.1: Verordnung von Gabapentin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht

3.6.12.2.3 Analyse der Diagnosen in der In-Label-Gruppe

In der ILU-Gruppe fanden sich 560.556 Nennungen von 31 Kodes gemäß Operationalisierung, also die Größe der ILU-Gruppe 1,5fach übersteigend (Tab. 3.6.12.2.3.1). Ursachen können nur Mehrfachkodierungen sein, also Komorbiditäten und oder infolge zwischen Ärzten und über die Quartale variierender Kodiergewohnheiten wechselnde Kodes, auch unterschiedliche Kodes zum selben Sachverhalt. Dennoch ist sicher, daß jedem Versicherten der ILU-Gruppe mindestens einmal einer dieser In-Label-Kodes zugeordnet wurde. Bei weitem führend war der unspezifische Kode G629 (Polyneuropathie, nicht näher bezeichnet). Der Kode G632 (Diabetische Polyneuropathie) wurde in der ILU-Gruppe bei 16,7% genannt.

Tabelle 3.6.12.2.3.1: Verordnung von Gabapentin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU): Versicherte mit Nennung der Indikationen

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen	Anteil an ILU total
E104	Primär insulinabhängiger Diabetes mellitus [Typ-1-Diabetes]: Mit neurologischen Komplikationen	1253	0,2%	0,34%
E114	Nicht primär insulinabhängiger Diabetes mellitus [Typ-2-Diabetes]: Mit neurologischen Komplikationen	7429	1,3%	2,01%
E144	Nicht näher bezeichneter Diabetes mellitus: Mit neurologischen Komplikationen	6478	1,2%	1,76%
G400	Lokalisationsbezogene (fokale) (partielle) idiopathische Epilepsie und epileptische Syndrome mit fokal beginnenden Anfällen	786	0,1%	0,21%
G4000	Pseudo-Lennox-Syndrom	214	0,0%	0,06%
G4001	CSWS [Continuous spikes and waves during slow-wave sleep]	30	0,0%	0,01%
G4002	Benigne psychomotorische Epilepsie [terror fits]	148	0,0%	0,04%

G4008	Sonstige lokalisationsbezogene (fokale) (partielle) idiopathische Epilepsie und epileptische Syndrome mit fokal beginnenden Anfällen	717	0,1%	0,19%
G4009	Lokalisationsbezogene (fokale) (partielle) idiopathische Epilepsie und epileptische Syndrome mit fokal beginnenden Anfällen, nicht näher bezeichnet	789	0,1%	0,21%
G401	Lokalisationsbezogene (fokale) (partielle) symptomatische Epilepsie und epileptische Syndrome mit einfachen fokalen Anfällen	8111	1,4%	2,20%
G402	Lokalisationsbezogene (fokale) (partielle) symptomatische Epilepsie und epileptische Syndrome mit komplexen fokalen Anfällen	12575	2,2%	3,41%
G403	Generalisierte idiopathische Epilepsie und epileptische Syndrome	6644	1,2%	1,80%
G404	Sonstige generalisierte Epilepsie und epileptische Syndrome	2753	0,5%	0,75%
G405	Spezielle epileptische Syndrome	1578	0,3%	0,43%
G406	Grand-mal-Anfälle, nicht näher bezeichnet (mit oder ohne Petit mal)	6563	1,2%	1,78%
G407	Petit-mal-Anfälle, nicht näher bezeichnet, ohne Grand-mal-Anfälle	727	0,1%	0,20%
G408	Sonstige Epilepsien	6966	1,2%	1,89%
G409	Epilepsie, nicht näher bezeichnet	33749	6,0%	9,15%
G500	Trigeminusneuralgie	32416	5,8%	8,78%
G521	Krankheiten des N. glossopharyngeus [IX. Hirnnerv]	524	0,1%	0,14%
G530	Neuralgie nach Zoster	21286	3,8%	5,77%
G620	Arzneimittelinduzierte Polyneuropathie	5513	1,0%	1,49%
G621	Alkohol-Polyneuropathie	8061	1,4%	2,18%
G622	Polyneuropathie durch sonstige toxische Agenzien	3685	0,7%	1,00%
G628	Sonstige näher bezeichnete Polyneuropathien	3736	0,7%	1,01%
G6280	Critical-illness-Polyneuropathie	1645	0,3%	0,45%
G6288	Sonstige näher bezeichnete Polyneuropathien	18790	3,4%	5,09%
G629	Polyneuropathie, nicht näher bezeichnet	187637	33,5%	50,85%
M7929	Neuralgie und Neuritis, nicht näher bezeichnet: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen	32177	5,7%	8,72%
R521	Chronischer unbeeinflussbarer Schmerz	27782	5,0%	7,53%
R522	Sonstiger chronischer Schmerz	119794	21,4%	32,46%
			560556	
			ILU total	369025

3.6.12.2.4 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen

Als Mindestalter wurden 6 Jahre angenommen. Diese Altersgrenze konnte wegen der aus Effizienzgründen gebotenen Standardisierung der Datenbankabfragen nicht gewürdigt werden. Gemäß Tabellen 3.6.12.2.2.1 und 3.6.12.2.4.1 waren, soweit die Datenschutzregelung eine

Abschätzung zulässt, etwa 0,5%o der Patienten jünger als 14 Jahre entsprechend 293 bis 322 Patienten.

Tabelle 3.6.12.2.4.1: Verordnung von Gabapentin im Alter von <18 Jahren (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	ILU+OLU
< 1 min	0,00018%	0,00000%	0,00017%	0,000%
1 < 14 min	0,01827%	0,02865%	0,02056%	0,049%
14 < 18 min	0,04001%	0,03691%	0,04314%	0,080%
< 1 max	0,00548%	0,00000%	0,00506%	0,005%
1 < 14 max	0,01827%	0,02865%	0,02056%	0,049%
14 < 18 max	0,04001%	0,03690%	0,04314%	0,080%
AGEGROUP	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	ILU+OLU
0 < 18 min	0,05847%	0,06555%	0,06387%	0,129%
0 < 18 max	0,06376%	0,06555%	0,06875%	0,134%

3.6.12.2.5 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen nach Geschlecht

Als Mindestalter wurden 6 Jahre angenommen. Diese Altersgrenze konnte wegen der aus Effizienzgründen gebotenen Standardisierung der Datenbankabfragen nicht gewürdigt werden. Gemäß Tab. 3.6.12.2.2.1 und Tab. 3.6.12.2.5.1 wurde das Alter von 14 Jahren bei beiden Geschlechtern in vergleichbarem Maße unterschritten, soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung erlaubte.

Tabelle 3.6.12.2.5.1: Verordnung von Gabapentin bei Kindern und Jugendlichen als Anteil aller Verordnungen gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU), differenziert nach Geschlecht (max/min gemäß Datenschutzregelung; 1=w, 2=m).

AGEGROUP	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**
< 1 min	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%
1 < 14 min	1	0,014%	0,023%	0,016%	2	0,024%	0,037%	0,028%
14 < 18 min	1	0,042%	0,037%	0,043%	2	0,038%	0,037%	0,043%
< 1 max	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,014%	0,000%	0,013%
1 < 14 max	1	0,014%	0,023%	0,016%	2	0,024%	0,037%	0,028%
14 < 18 max	1	0,042%	0,037%	0,043%	2	0,038%	0,037%	0,043%
AGEGROUP	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**
0 < 18 min	1	0,056%	0,060%	0,059%	2	0,063%	0,075%	0,071%
0 < 18 max	1	0,056%	0,060%	0,059%	2	0,076%	0,075%	0,083%

3.6.12.2.6 Analyse der Diagnosen in der Off-Label-Gruppe

In der OLU-Gruppe waren 4.889 Diagnosen mit 6.051.067 Nennungen zu sichten. An Rang 3 fand sich der Kode E1190 (Nicht primär insulinabhängiger Diabetes mellitus [Typ-2-Diabetes]: Ohne Komplikationen: Nicht als entgleist bezeichnet) mit 31,2% der OLU-Gruppe, an Rang 16 der Kode Kode G532 (Diabetische Polyneuropathie) mit 14,3% der OLU-Gruppe (Tab. 3.6.12.2.6.1). Neben einer Vielzahl von Kodes zum Diabetes fanden sich Schmerzsyndrome und Multiple Sklerose (hier vermutlich schmerzhafte Spastik indizierend). Die expliziten Neuropathien (Kodes G600 bis G64)

konnten zusätzlich allenfalls 18% des apparenten Off-Label-Use als potenziellen In-Label-Use erklären.

Tabelle 3.6.12.2.6.1: Verordnung von Gabapentin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): 30 ausgewählte häufigste Diagnosen (202% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
E1190	Nicht primär insulinabhängiger Diabetes mellitus [Typ-2-Diabetes]: Ohne Komplikationen: Nicht als entgleist bezeichnet	70046	12,7%	31,2%
M544	Lumboischialgie	34127	6,2%	15,2%
M545	Kreuzschmerz	32089	5,8%	14,3%
G632	Diabetische Polyneuropathie	31916	5,8%	14,2%
E1490	Nicht näher bezeichneter Diabetes mellitus: Ohne Komplikationen: Nicht als entgleist bezeichnet	30425	5,5%	13,6%
M5416	Radikulopathie: Lumbalbereich	26259	4,7%	11,7%
M542	Zervikalneuralgie	25354	4,6%	11,3%
E1140	Nicht primär insulinabhängiger Diabetes mellitus [Typ-2-Diabetes]: Mit neurologischen Komplikationen: Nicht als entgleist bezeichnet	22985	4,2%	10,2%
G560	Karpaltunnel-Syndrom	17118	3,1%	7,6%
E1440	Nicht näher bezeichneter Diabetes mellitus: Mit neurologischen Komplikationen: Nicht als entgleist bezeichnet	15438	2,8%	6,9%
E119	Nicht primär insulinabhängiger Diabetes mellitus [Typ-2-Diabetes]: Ohne Komplikationen	12155	2,2%	5,4%
M5419	Radikulopathie: Nicht näher bezeichnete Lokalisation	11473	2,1%	5,1%
E1172	Nicht primär insulinabhängiger Diabetes mellitus [Typ-2-Diabetes]: Mit multiplen Komplikationen: Mit sonstigen multiplen Komplikationen, nicht als entgleist bezeichnet	10103	1,8%	4,5%
E149	Nicht näher bezeichneter Diabetes mellitus: Ohne Komplikationen	9871	1,8%	4,4%
E1120	Nicht primär insulinabhängiger Diabetes mellitus [Typ-2-Diabetes]: Mit Nierenkomplikationen: Nicht als entgleist bezeichnet	9147	1,7%	4,1%
E1090	Primär insulinabhängiger Diabetes mellitus [Typ-1-Diabetes]: Ohne Komplikationen: Nicht als entgleist bezeichnet	8882	1,6%	4,0%
G439	Migräne, nicht näher bezeichnet	8205	1,5%	3,7%
E1191	Nicht primär insulinabhängiger Diabetes mellitus [Typ-2-Diabetes]: Ohne Komplikationen: Als entgleist bezeichnet	7875	1,4%	3,5%
M5412	Radikulopathie: Zervikalbereich	7128	1,3%	3,2%

E1430	Nicht näher bezeichneter Diabetes mellitus: Mit Augenkomplikationen: Nicht als entgleist bezeichnet	6567	1,2%	2,9%
E1150	Nicht primär insulinabhängiger Diabetes mellitus [Typ-2-Diabetes]: Mit peripheren vaskulären Komplikationen: Nicht als entgleist bezeichnet	6436	1,2%	2,9%
G359	Multiple Sklerose, nicht näher bezeichnet	6242	1,1%	2,8%
E1130	Nicht primär insulinabhängiger Diabetes mellitus [Typ-2-Diabetes]: Mit Augenkomplikationen: Nicht als entgleist bezeichnet	6157	1,1%	2,7%
E1180	Nicht primär insulinabhängiger Diabetes mellitus [Typ-2-Diabetes]: Mit nicht näher bezeichneten Komplikationen: Nicht als entgleist bezeichnet	5258	0,9%	2,3%
M5414	Radikulopathie: Thorakalbereich	5118	0,9%	2,3%
E1174	Nicht primär insulinabhängiger Diabetes mellitus [Typ-2-Diabetes]: Mit multiplen Komplikationen: Mit diabetischem Fußsyndrom, nicht als entgleist bezeichnet	4847	0,9%	2,2%
G442	Spannungskopfschmerz	4795	0,9%	2,1%
M543	Ischialgie	4532	0,8%	2,0%
M5417	Radikulopathie: Lumbosakralbereich	4019	0,7%	1,8%
E1160	Nicht primär insulinabhängiger Diabetes mellitus [Typ-2-Diabetes]: Mit sonstigen näher bezeichneten Komplikationen: Nicht als entgleist bezeichnet	3960	0,7%	1,8%

Beim Vergleich der Häufigkeiten (Anteil an der Gruppe) der Nennungen aller ICD-Kodes der OLU-Gruppe mit den Häufigkeiten derselben Kodes der ILU-Gruppe wurden 9 Kodes der OLU-Gruppe in der ILU-Gruppe nicht angetroffen. Die angetroffenen Kodes bedeuten, daß in der ILU-Gruppe diese Diagnosen als Komorbiditäten oder Diagnosewechsel im Beobachtungszeitraum vertreten waren, die in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use hätten motiviert haben können, sofern es sich nicht um scheinbaren Off-Label-Use infolge unvollständiger Kodierung handelte. 374 Kodes (einschließlich der in der ILU-Gruppe nicht angetroffenen) waren in der OLU-Gruppe häufiger als in der ILU-Gruppe, 4.515 Kodes in der ILU-Gruppe (Abb. 3.6.12.6.1). Formallogisch kann nicht davon ausgegangen werden, nur die in der OLU-Gruppe häufigeren Diagnosen kämen als Motiv für einen Off-Label-Use in Frage, denn z.B. eine Komorbidität in der ILU-Gruppe kann sehr wohl in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use initiiert haben. Ist ein Kode aber in der OLU-Gruppe häufiger vertreten, so darf dies als einen beabsichtigten Off-Label-Use stützend interpretiert werden. Zu den Kodes mit den größten – tatsächlich insgesamt geringen - Differenzen gehörten Kodes zur Multiplen Sklerose (Tab. 3.6.12.2.6.2). Diese Auswertungsstrategie erwies sich hier aber als wenig ergiebig.

Tabelle 3.6.12.2.6.2: Verordnung von Gabapentin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Vergleich mit den Häufigkeiten in der ILU-Gruppe (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe): Die 10 Diagnosen mit den größten Differenzen (17% der ILU-Gruppe, 23% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	Differenz Anteil in OLU-Gruppe minus ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an ILU total	ErsterWert von Anteil an OLU-Gruppe	ErsterWert von ICD_TITEL_2010/2011
B029	1,76%	6,47%	8,23%	Zoster ohne Komplikation
G359	1,18%	1,61%	2,78%	Multiple Sklerose, nicht näher bezeichnet
G3510	0,65%	0,67%	1,32%	Multiple Sklerose mit vorherrschend schubförmigem Verlauf: Ohne Angabe einer akuten Exazerbation oder Progression
N185	0,53%	1,54%	2,07%	Chronische Nierenkrankheit, Stadium 5
Z992	0,51%	1,15%	1,65%	Langzeitige Abhängigkeit von Dialyse bei Niereninsuffizienz
Z491	0,50%	1,09%	1,59%	Extrakorporale Dialyse
G3511	0,42%	0,35%	0,77%	Multiple Sklerose mit vorherrschend schubförmigem Verlauf: Mit Angabe einer akuten Exazerbation oder Progression
G350	0,32%	0,47%	0,79%	Erstmanifestation einer multiplen Sklerose
Z309	0,30%	2,10%	2,39%	Kontrazeptive Maßnahme, nicht näher bezeichnet
G571	0,28%	1,26%	1,54%	Meralgia paraesthetica

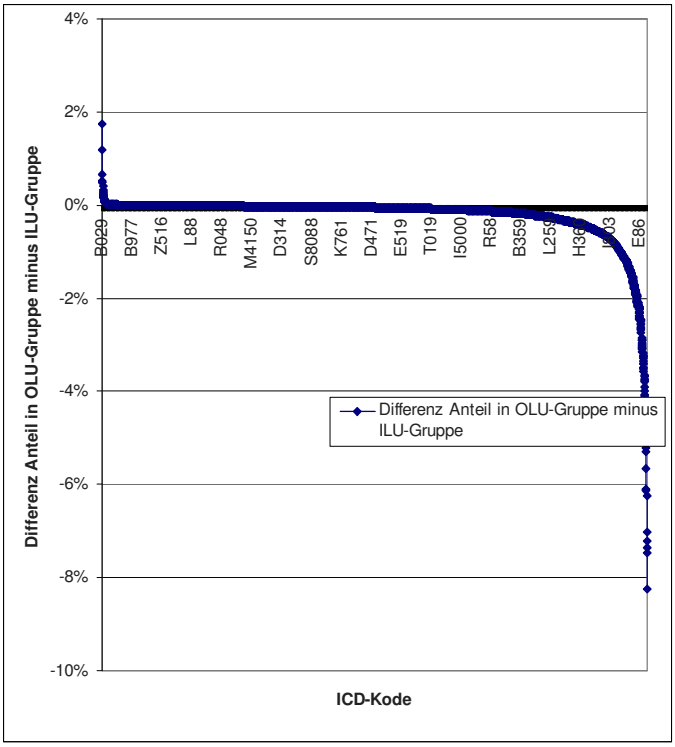


Abbildung 3.6.12.2.6.1: Verordnung von Gabapentin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) der Diagnosen

3.6.12.3 Bewertung:

Der Off-Label-Use von Gabapentin belief sich nach Rekonstruktionen auf etwa 31%. Da die Operationalisierung konservativ zugunsten eines In-Label-Use war, indem Kodes einbezogen wurden, die auch nicht-neuropathischen Schmerz einschließen, kann die Rate des Off-Label-Use darüber liegen. Dieser Off-Label-Use ließ sich nicht vollständig aufklären. In Frage kommen Multiple Sklerose und chronische Schmerzsyndrome, wie in der Literatur diskutiert.

Das weibliche Geschlecht hatte einen Anteil von etwa 60% (Datenschutzregelung), was zu klären mit unvertretbarem Aufwand verbunden wäre.

Als Mindestalter wurden 6 Jahre angenommen. Diese Altersgrenze konnte wegen der aus Effizienzgründen gebotenen Standardisierung der Datenbankabfragen nicht gewürdigt werden. Soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung zulässt, waren etwa 0,5%o der Patienten jünger als 14 Jahre entsprechend 293 bis 322 Patienten..

3.6.12.3.1 OLU-Relevanz aus Perspektive seltener Krankheiten

Seltene Krankheiten, die den Off-Label-Use spezifisch motiviert haben könnten, wurden nicht identifiziert.

3.6.12.3.2 OLU-Relevanz aus quantitativer Perspektive

Der Off-Label-Use von Gabapentin belief sich auf etwa 31%.

3.6.13 Levetiracetam (N03AX14)

3.6.13.1 Anwendungsgebiete (2011/2016):

- Levetiracetam ist zur Monotherapie partieller Anfälle mit oder ohne sekundärer Generalisierung bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 16 Jahren mit neu diagnostizierter Epilepsie indiziert.
- Levetiracetam ist indiziert zur Zusatzbehandlung
- partieller Anfälle mit oder ohne sekundärer Generalisierung bei Erwachsenen, Jugendlichen, Kindern und Säuglingen ab 1 Monat mit Epilepsie.
- myoklonischer Anfälle bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit Juveniler Myoklonischer Epilepsie.
- primär generalisierter tonisch-klonischer Anfälle bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit Idiopathischer Generalisierter Epilepsie.

Die optimale Behandlungsdauer ist nicht festgeschrieben.

Als Mindestalter wurden 0,1 Jahre angenommen, wobei die Variabilität zwischen den Anwendungsgebieten nicht gewürdigt werden konnte.

Operationalisierung der Anwendungsgebiete:

- G40.- Epilepsie

Kritik der Operationalisierung

Die Operationalisierung wurde nur als befriedigend bewertet, weil die ICD die Komplexität der Indikationen bei Epilepsie nicht abzubilden erlaubt.

3.6.13.2. Ergebnisse:

3.6.13.2.1 Übersicht: Verordnungen nach Altersgruppen

Mit Levetiracetam wurden n=162.168 (OLU+ILU) bzw. n=160.075 (ILU+IOLU) Patienten behandelt (Tab. 3.6.13.2.1.1). Bei 99,93% der Patienten standen der Auswertung ambulant und ggf. anläßlich eines stationären Aufenthaltes im Beobachtungszeitraum kodierte Diagnosen, bei dem Rest ausschließlich anläßlich eines stationären Aufenthaltes kodierte Diagnosen zur Verfügung. Patienten mit IOLU machten 77% der OLU-Patienten aus. In erster Betrachtung gemäß Operationalisierung betrug ILU 95%, OLU 6% und IOLU 4%.

Tabelle 3.6.13.2.1.1: Verordnung von Levetiracetam im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU)

	CNT_D_PSID **_IOLU**	CNT_D_PSID **_ILU**	CNT_D_PSID **_OLU**	Anteil IOLU an OLU	Anteil ambulant
	6860	153215	8953	76,62%	
total	160075		162168		
total	4,3%	94,5%	5,5%		

ambulant	17080	141655	20401	83,72%	
	158735		162056		
	10,8%	87,4%	12,6%		99,93%

Die Altersverteilungen der drei Gruppen (ILU, OLU, IOLU) waren vergleichbar (Tab. 3.6.13.2.1.2, Abb. 3.6.13.2.2.1), soweit die Datenschutzregelung eine Einschätzung erlaubte.

Tabelle 3.6.13.2.1.2: Verordnung von Levetiracetam im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	CNT_D_PSID **_IOLU**	CNT_D_PSID **_ILU**	CNT_D_PSID **_OLU**
< 1	49	304	51
1 < 14	100	6542	124
14 < 18	39	2859	52
18 < 30	245	14864	316
30 < 40	294	12272	377
40 < 50	725	20479	903
50 < 60	977	22816	1213
60 < 70	1157	22306	1510
70 < 80	1778	30576	2374
80 < 90	1274	17970	1738
90 < 100	217	2209	289
>= 100	30	30	30
subtotal min	6856	153198	8948
subtotal max	6885	153227	8977
total min	160054		162146
total max	160112		162204
total min	4,3%	94,5%	5,5%
total max	4,3%	94,5%	5,5%

3.6.13.2.2 Übersicht: Verordnungen nach Geschlecht und Altersgruppen

Bei einem Anteil von etwa 51% (Datenschutzregelung) des weiblichen Geschlechtes („1“) war die Quote des OLU bezüglich des Anwendungsgebietes beim weiblichen Geschlecht um relativ etwa 12% höher (Tab. 3.6.13.2.2.1, Abb. 3.6.13.2.2.1), soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung erlaubte.

Tabelle 3.6.13.2.2.1: Verordnung von Levetiracetam im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht (1=w, 2=m)

AGEGROUP	SEX	CNT_D_PSID_**IOLU**	CNT_D_PSID_**ILU**	CNT_D_PSID_**OLU**	SEX	CNT_D_PSID_**IOLU**	CNT_D_PSID_**ILU**	CNT_D_PSID_**OLU**
< 1	1	30	134	30	2	30	170	30
1 < 14	1	35	2999	43	2	65	3543	81
14 < 18	1	30	1550	30	2	30	1309	30
18 < 30	1	119	7688	161	2	126	7176	155

30 < 40	1	153	5869	198	2	141	6403	179
40 < 50	1	378	9599	451	2	347	10880	452
50 < 60	1	440	10567	551	2	537	12249	662
60 < 70	1	542	10313	699	2	615	11993	811
70 < 80	1	950	15613	1237	2	828	14963	1137
80 < 90	1	849	11822	1191	2	425	6148	547
90 < 100	1	177	1784	232	2	40	425	57
>= 100	1	30	30	30	2	30	30	30
subtotal min		3646	77939	4766		3127	75260	4084
subtotal max		3733	77968	4853		3214	75289	4171
total min		81585		82705		78387		79344
total max		81701		82821		78503		79460
total min		4,5%	94,2%	5,8%		4,0%	94,9%	5,1%
total max		4,6%	94,1%	5,9%		4,1%	94,8%	5,2%
total min								162049
total max								162281
total min				51,0%				49,0%
total max				51,0%				49,0%

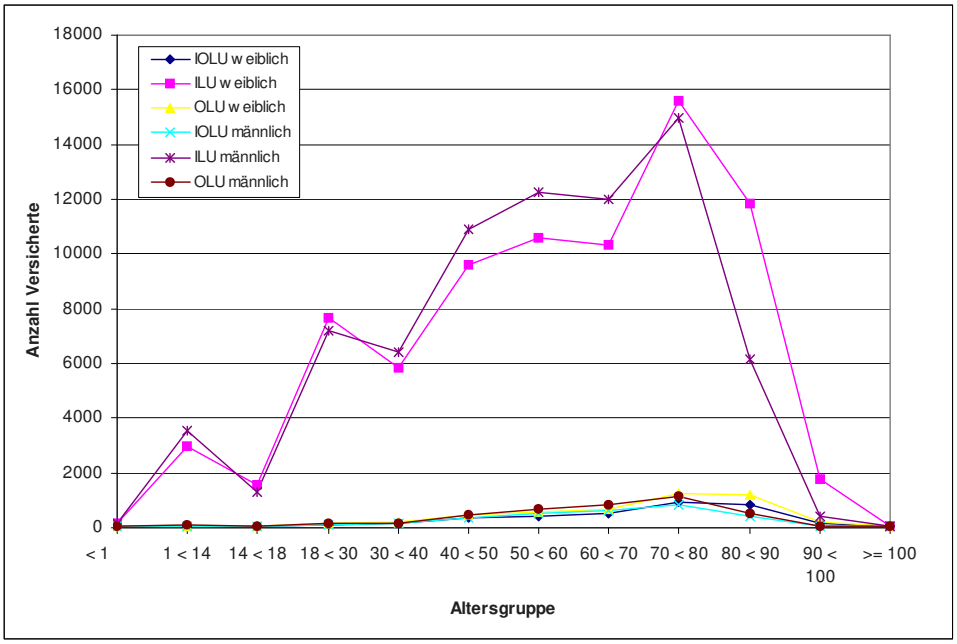


Abbildung 3.6.13.2.2.1: Verordnung von Levetiracetam im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht

3.6.13.2.3 Analyse der Diagnosen in der In-Label-Gruppe

In der ILU-Gruppe fanden sich 560.556 Nennungen von 31 Kodes gemäß Operationalisierung, also die Größe der ILU-Gruppe 2,4fach übersteigend (Tab. 3.6.13.2.3.1). Ursachen können nur Mehrfachkodierungen sein, also Komorbiditäten und oder infolge zwischen Ärzten und über die Quartale variierender Kodiergewohnheiten wechselnde Kodes, auch unterschiedliche Kodes zum selben Sachverhalt. Dennoch ist sicher, daß jedem Versicherten der ILU-Gruppe mindestens einmal einer dieser In-Label-Kodes zugeordnet wurde. Bei weitem führend war der unspezifische Kode G409 (Epilepsie, nicht näher bezeichnet).

Tabelle 3.6.13.2.3.1: Verordnung von Levetiracetam im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU): Versicherte mit Nennung der Indikationen

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen	Anteil an ILU total
G400	Lokalisationsbezogene (fokale) (partielle) idiopathische Epilepsie und epileptische Syndrome mit fokal beginnenden Anfällen	3655	1,0%	2,39%
G4000	Pseudo-Lennox-Syndrom	1099	0,3%	0,72%
G4001	CSWS [Continuous spikes and waves during slow-wave sleep]	193	0,1%	0,13%
G4002	Benigne psychomotorische Epilepsie [terror fits]	554	0,2%	0,36%
G4008	Sonstige lokalisationsbezogene (fokale) (partielle) idiopathische Epilepsie und epileptische Syndrome mit fokal beginnenden Anfällen	4392	1,2%	2,87%
G4009	Lokalisationsbezogene (fokale) (partielle) idiopathische Epilepsie und epileptische Syndrome mit fokal beginnenden Anfällen, nicht näher bezeichnet	4311	1,2%	2,81%
G401	Lokalisationsbezogene (fokale) (partielle) symptomatische Epilepsie und epileptische Syndrome mit einfachen fokalen Anfällen	38016	10,4%	24,81%
G402	Lokalisationsbezogene (fokale) (partielle) symptomatische Epilepsie und epileptische Syndrome mit komplexen fokalen Anfällen	68088	18,7%	44,44%
G403	Generalisierte idiopathische Epilepsie und epileptische Syndrome	37997	10,4%	24,80%
G404	Sonstige generalisierte Epilepsie und epileptische Syndrome	15403	4,2%	10,05%
G405	Spezielle epileptische Syndrome	5392	1,5%	3,52%
G406	Grand-mal-Anfälle, nicht näher bezeichnet (mit oder ohne Petit mal)	34234	9,4%	22,34%
G407	Petit-mal-Anfälle, nicht näher bezeichnet, ohne Grand-mal-Anfälle	3609	1,0%	2,36%
G408	Sonstige Epilepsien	26326	7,2%	17,18%
G409	Epilepsie, nicht näher bezeichnet	120927	33,2%	78,93%
			364196	
			ILU total	153215

3.6.13.2.4 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen

Als Mindestalter wurden 0,1 Jahre angenommen. Diese Altersgrenze konnte wegen der aus Effizienzgründen gebotenen Standardisierung der Datenbankabfragen nicht gewürdigt werden. Gemäß Tabellen 3.6.13.2.2.1 und 3.6.13.2.4.1 waren, soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung zulässt, etwa 4,3% der Patienten jünger als 14 Jahre entsprechend 7.021 Patienten.

Tabelle 3.6.13.2.4.1: Verordnung von Levetiracetam im Alter von <18 Jahren (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	ILU+OLU
< 1 min	0,03061%	0,18749%	0,03145%	0,219%
1 < 14 min	0,06248%	4,03464%	0,07647%	4,111%
14 < 18 min	0,02437%	1,76323%	0,03207%	1,795%
< 1 max	0,03060%	0,18742%	0,03144%	0,219%
1 < 14 max	0,06246%	4,03319%	0,07645%	4,110%
14 < 18 max	0,02436%	1,76260%	0,03206%	1,795%
AGEGROUP	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	ILU+OLU
0 < 18 min	0,11746%	5,98535%	0,14000%	6,125%
0 < 18 max	0,11742%	5,98321%	0,13995%	6,123%

3.6.13.2.5 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen nach Geschlecht

Als Mindestalter wurden 0,1 Jahre angenommen. Diese Altersgrenze konnte wegen der aus Effizienzgründen gebotenen Standardisierung der Datenbankabfragen nicht gewürdigt werden. Gemäß Tab. 3.6.13.2.2.1 und Tab. 3.6.13.2.5.1 wurde das Alter von 14 Jahren beim männlichen Geschlecht um relativ etwa 24% häufiger unterschritten, soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung erlaubte.

Tabelle 3.6.13.2.5.1: Verordnung von Levetiracetam bei Kindern und Jugendlichen als Anteil aller Verordnungen gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU), differenziert nach Geschlecht (max/min gemäß Datenschutzregelung; 1=w, 2=m).

AGEGROUP	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**
< 1 min	1	0,001%	0,162%	0,001%	2	0,001%	0,214%	0,001%
1 < 14 min	1	0,043%	3,626%	0,052%	2	0,083%	4,465%	0,102%
14 < 18 min	1	0,001%	1,874%	0,001%	2	0,001%	1,650%	0,001%
< 1 max	1	0,037%	0,162%	0,036%	2	0,038%	0,214%	0,038%
1 < 14 max	1	0,043%	3,621%	0,052%	2	0,083%	4,459%	0,102%
14 < 18 max	1	0,037%	1,872%	0,036%	2	0,038%	1,647%	0,038%
AGEGROUP	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**
0 < 18 min	1	0,045%	5,662%	0,054%	2	0,085%	6,329%	0,105%
0 < 18 max	1	0,116%	5,654%	0,124%	2	0,159%	6,320%	0,177%

3.6.13.2.6 Analyse der Diagnosen in der Off-Label-Gruppe

In der OLU-Gruppe waren 1.100 Diagnosen mit 228.870 Nennungen zu sichten. Unter den häufigsten Diagnosen fanden sich keine, die den Off-Label-Use plausibel hätten motiviert haben können (Tab. 3.6.13.2.6.1). Depressionen (Rang 11) werden in der Literatur eher als Nebenwirkung denn als Indikation diskutiert.

Tabelle 3.6.13.2.6.1: Verordnung von Levetiracetam außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Die 20 häufigsten Diagnosen

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
I1090	Essentielle Hypertonie, nicht näher bezeichnet: Ohne Angabe einer hypertensiven Krise	4761	2,1%	53,2%
I1000	Benigne essentielle Hypertonie: Ohne Angabe einer hypertensiven Krise	3331	1,5%	37,2%
R32	Nicht näher bezeichnete Harninkontinenz	2358	1,0%	26,3%
E1190	Nicht primär insulinabhängiger Diabetes mellitus [Typ-2-Diabetes]: Ohne Komplikationen: Nicht als entgleist bezeichnet	2180	1,0%	24,3%
E876	Hypokaliämie	2076	0,9%	23,2%
N390	Harnwegsinfektion, Lokalisation nicht näher bezeichnet	1996	0,9%	22,3%
E780	Reine Hypercholesterinämie	1749	0,8%	19,5%
Z251	Notwendigkeit der Impfung gegen Grippe [Influenza]	1748	0,8%	19,5%
I64	Schlaganfall, nicht als Blutung oder Infarkt bezeichnet	1743	0,8%	19,5%
R15	Stuhlinkontinenz	1727	0,8%	19,3%
F329	Depressive Episode, nicht näher bezeichnet	1624	0,7%	18,1%
I259	Chronische ischämische Herzkrankheit, nicht näher bezeichnet	1491	0,7%	16,7%
E785	Hyperlipidämie, nicht näher bezeichnet	1485	0,6%	16,6%
R568	Sonstige und nicht näher bezeichnete Krämpfe	1485	0,6%	16,6%
F03	Nicht näher bezeichnete Demenz	1377	0,6%	15,4%
G819	Hemiparese und Hemiplegie, nicht näher bezeichnet	1324	0,6%	14,8%
R470	Dysphasie und Aphasie	1323	0,6%	14,8%
Z921	Dauertherapie (gegenwärtig) mit Antikoagulanzien in der Eigenanamnese	1320	0,6%	14,7%
Z741	Probleme mit Bezug auf: Notwendigkeit der Hilfestellung bei der Körperpflege	1285	0,6%	14,4%
H522	Astigmatismus	1197	0,5%	13,4%

Beim Vergleich der Häufigkeiten (Anteil an der Gruppe) der Nennungen aller ICD-Kodes der OLU-Gruppe mit den Häufigkeiten derselben Kodes der ILU-Gruppe wurden alle Kodes der OLU-Gruppe in der ILU-Gruppe angetroffen. Die angetroffenen Kodes bedeuten, daß in der ILU-Gruppe diese Diagnosen als Komorbiditäten oder Diagnosewechsel im Beobachtungszeitraum vertreten waren, die in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use hätten motiviert haben können, sofern es sich nicht um scheinbaren Off-Label-Use infolge unvollständiger Kodierung handelte. 509 Kodes (einschließlich der in der ILU-Gruppe nicht angetroffenen) waren in der OLU-Gruppe häufiger als in der ILU-Gruppe, 590 Kodes in der ILU-Gruppe (Abb. 3.6.13.6.1). Formallogisch kann nicht davon ausgegangen werden, nur die in der OLU-Gruppe häufigeren Diagnosen kämen als Motiv für einen Off-Label-Use in Frage, denn z.B. eine Komorbidität in der ILU-Gruppe kann sehr wohl in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use initiiert haben. Ist ein Kode aber in der OLU-Gruppe häufiger vertreten, so darf dies als einen beabsichtigten Off-Label-Use stützend interpretiert

werden. Unter den Kodes mit den größten – tatsächlich insgesamt geringen - Differenzen gehörten Kodes zu Demenzen (13,31% in der ILU-Gruppe, 15,38% in der OLU-Gruppe) (Tab. 3.6.13.2.6.2). Diese Auswertungsstrategie erwies sich hier aber als wenig ergiebig. Tabelle 3.6.13.2.6.3 listet eine Auswahl von Indikationen, für die in der Literatur der Off-Label-Use von Levetiracetam diskutiert wird, ohne daß sich damit der Off-Label-Use aufklären ließe.

Tabelle 3.6.13.2.6.2: Verordnung von Levetiracetam außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Vergleich mit den Häufigkeiten in der ILU-Gruppe (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe): Die 25 Diagnosen mit den größten Differenzen (317% der ILU-Gruppe, 393% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	Differenz Anteil in OLU-Gruppe minus ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an ILU total	ErsterWert von Anteil an OLU-Gruppe	ErsterWert von ICD_TITEL_2010/2011
I1090	8,27%	44,91%	53,18%	Essentielle Hypertonie, nicht näher bezeichnet: Ohne Angabe einer hypertensiven Krise
E1190	5,97%	18,38%	24,35%	Nicht primär insulinabhängiger Diabetes mellitus [Typ-2-Diabetes]: Ohne Komplikationen: Nicht als entgleist bezeichnet
E876	4,91%	18,28%	23,19%	Hypokaliämie
D62	4,01%	6,55%	10,57%	Akute Blutungsanämie
I259	3,60%	13,05%	16,65%	Chronische ischämische Herzkrankheit, nicht näher bezeichnet
I1000	3,49%	33,72%	37,21%	Benigne essentielle Hypertonie: Ohne Angabe einer hypertensiven Krise
Z921	3,35%	11,40%	14,74%	Dauertherapie (gegenwärtig) mit Antikoagulanzien in der Eigenanamnese
C793	3,29%	1,63%	4,93%	Sekundäre bösartige Neubildung des Gehirns und der Hirnhäute
R32	2,75%	23,59%	26,34%	Nicht näher bezeichnete Harninkontinenz
I509	2,74%	9,01%	11,75%	Herzinsuffizienz, nicht näher bezeichnet
N183	2,49%	6,07%	8,57%	Chronische Nierenkrankheit, Stadium 3
E790	2,39%	10,65%	13,05%	Hyperurikämie ohne Zeichen von entzündlicher Arthritis oder tophischer Gicht
Z290	2,35%	5,86%	8,21%	Isolierung als prophylaktische Maßnahme
R15	2,33%	16,96%	19,29%	Stuhlinkontinenz
Z430	2,33%	2,37%	4,70%	Versorgung eines Tracheostomas
I4810	2,32%	7,28%	9,61%	Vorhofflimmern: Paroxysmal
B962	2,30%	9,85%	12,15%	Escherichia coli [E. coli] und andere Enterobakteriazeen als Ursache von Krankheiten, die in anderen Kapiteln klassifiziert sind
I4819	2,25%	8,18%	10,42%	Vorhofflimmern: Nicht näher bezeichnet
N390	2,22%	20,08%	22,29%	Harnwegsinfektion, Lokalisation nicht näher bezeichnet

I64	2,09%	17,38%	19,47%	Schlaganfall, nicht als Blutung oder Infarkt bezeichnet
F03	2,07%	13,31%	15,38%	Nicht näher bezeichnete Demenz
I4811	2,06%	7,86%	9,92%	Vorhofflimmern: Chronisch
I5001	2,03%	3,51%	5,54%	Sekundäre Rechtsherzinsuffizienz
G936	1,95%	2,79%	4,74%	Hirnödem
Z931	1,88%	4,74%	6,62%	Vorhandensein eines Gastrostomas

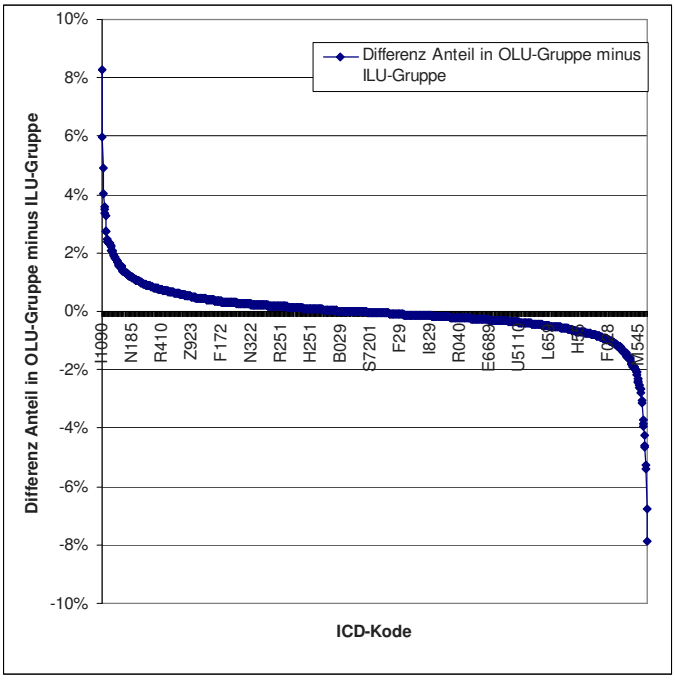


Abbildung 3.6.13.2.6.1: Verordnung von Levetiracetam außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) der Diagnosen

Tabelle 3.6.13.2.6.3: Verordnung von Levetiracetam außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Vergleich mit den Häufigkeiten in der ILU-Gruppe (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe): Ausgewählte Diagnosen, die in der Literatur diskutiert werden.

ICD_CODE	Differenz Anteil in OLU-Gruppe minus ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an ILU total	ErsterWert von Anteil an OLU-Gruppe	ErsterWert von ICD_TITEL_2010/2011
F03	2,07%	13,31%	15,38%	Nicht näher bezeichnete Demenz
G253	1,87%	0,88%	2,75%	Myoklonus
G2090	1,53%	3,23%	4,76%	Primäres Parkinson-Syndrom, nicht näher bezeichnet: Ohne Wirkungsfluktuation
G632	0,95%	3,63%	4,58%	Diabetische Polyneuropathie
G500	0,92%	0,53%	1,45%	Trigeminusneuralgie

F132	0,88%	0,79%	1,66%	Psychische und Verhaltensstörungen durch Sedativa oder Hypnotika: Abhängigkeitssyndrom
G359	0,69%	1,20%	1,89%	Multiple Sklerose, nicht näher bezeichnet
G301	0,66%	3,03%	3,69%	Alzheimer-Krankheit mit spätem Beginn
G629	0,63%	5,44%	6,08%	Polyneuropathie, nicht näher bezeichnet
G2581	0,52%	1,59%	2,11%	Syndrom der unruhigen Beine [Restless-Legs-Syndrom]
G6280	0,51%	0,54%	1,05%	Critical-illness-Polyneuropathie
F103	0,45%	1,68%	2,13%	Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol: Entzugssyndrom
F102	0,41%	6,27%	6,68%	Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol: Abhängigkeitssyndrom
F133	0,16%	0,18%	0,35%	Psychische und Verhaltensstörungen durch Sedativa oder Hypnotika: Entzugssyndrom
G252	0,12%	0,27%	0,39%	Sonstige näher bezeichnete Tremorformen
G249	0,05%	0,42%	0,47%	Dystonie, nicht näher bezeichnet
G6288	-0,07%	0,86%	0,79%	Sonstige näher bezeichnete Polyneuropathien
F104	-0,15%	0,82%	0,67%	Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol: Entzugssyndrom mit Delir
G250	-0,17%	1,00%	0,83%	Essentieller Tremor
G621	-0,32%	0,89%	0,57%	Alkohol-Polyneuropathie
G431	-0,54%	1,03%	0,49%	Migräne mit Aura [Klassische Migräne]
G439	-0,55%	3,03%	2,48%	Migräne, nicht näher bezeichnet
G430	-0,70%	1,18%	0,48%	Migräne ohne Aura [Gewöhnliche Migräne]

3.6.13.3 B*ewertung:*

Der Off-Label-Use von Levetiracetam belief sich auf etwa 5,5%. Dieser Off-Label-Use ließ sich nicht aufklären, wenn sich auch einige Indikationen fanden, die in der Literatur diskutiert werden.

Das weibliche Geschlecht hatte einen Anteil von etwa 51% (Datenschutzregelung).

Als Mindestalter wurden 0,1 Jahre angenommen. Diese Altersgrenze konnte wegen der aus Effizienzgründen gebotenen Standardisierung der Datenbankabfragen nicht gewürdigt werden. Soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung zulässt, waren etwa 4,3% der Patienten jünger als 14 Jahre entsprechend 7.021 Patienten..

3.6.13.3.1 OLU-Relevanz aus Perspektive seltener Krankheiten

Seltene Krankheiten, die den Off-Label-Use spezifisch motiviert haben könnten, wurden nicht identifiziert.

3.6.13.3.2 OLU-Relevanz aus quantitativer Perspektive

Der Off-Label-Use von Levetiracetam belief sich auf etwa 5,5%.

3.6.14 Zonisamid (N03AX15)

3.6.14.1 Anwendungsgebiete (2005/2009/2017):

Zonisamid ist indiziert als:

- Monotherapie für die Behandlung von fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen mit neu diagnostizierter Epilepsie;
- Zusatztherapie für die Behandlung von fokalen Anfällen mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren.

Die optimale Behandlungsdauer ist nicht festgeschrieben.

Als Mindestalter wurden 6 Jahre angenommen, wobei die Variabilität zwischen den Anwendungsgebieten nicht gewürdigt werden konnte.

Operationalisierung der Anwendungsgebiete:

- G40.- Epilepsie

Kritik der Operationalisierung

Die Operationalisierung wurde nur als gut bewertet, weil die ICD die Komplexität der Indikationen bei Epilepsie nicht abzubilden erlaubt.

3.6.14.2. Ergebnisse:

3.6.14.2.1 Übersicht: Verordnungen nach Altersgruppen

Mit Zonisamid wurden n=7.434 (OLU+ILU) bzw. n=7.409 (ILU+IOLU) Patienten behandelt (Tab. 3.6.14.2.1.1). Bei 99,96% der Patienten standen der Auswertung ambulant und ggf. anläßlich eines stationären Aufenthaltes im Beobachtungszeitraum kodierte Diagnosen, bei dem Rest ausschließlich anläßlich eines stationären Aufenthaltes kodierte Diagnosen zur Verfügung. Patienten mit IOLU machten 83% der OLU-Patienten aus. In erster Betrachtung gemäß Operationalisierung betrug ILU 98%, OLU 2% und IOLU 2%.

Tabelle 3.6.14.2.1.1: Verordnung von Zonisamid im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU)

	CNT_D_PSID **_IOLU**	CNT_D_PSID **_ILU**	CNT_D_PSID **_OLU**	Anteil IOLU an OLU	Anteil ambulant
	126	7283	151	83,44%	
total	7409		7434		
total	1,7%	98,0%	2,0%		
ambulant	160	7239	192	83,33%	
	7399		7431		
	2,2%	97,4%	2,6%		99,96%

Die Altersverteilungen der drei Gruppen (ILU, OLU, IOLU) waren vergleichbar (Tab. 3.6.14.2.1.2, Abb. 3.6.14.2.2.1), soweit die Datenschutzregelung eine Einschätzung erlaubte.

Tabelle 3.6.14.2.1.2: Verordnung von Zonisamid im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	CNT_D_PSID **_IOLU**	CNT_D_PSID **_ILU**	CNT_D_PSID **_OLU**
< 1		30	
1 < 14	30	621	30
14 < 18		235	
18 < 30	30	1333	30
30 < 40	30	1121	30
40 < 50	30	1455	30
50 < 60	30	1158	30
60 < 70	30	675	30
70 < 80	30	528	30
80 < 90	30	142	30
90 < 100	30	30	30
>= 100			
subtotal min	9	7270	9
subtotal max	270	7328	270
total min	7279		7279
total max	7598		7598
total min	0,1%	99,9%	0,1%
total max	3,6%	96,4%	3,6%

3.6.14.2.2 Übersicht: Verordnungen nach Geschlecht und Altersgruppen

Bei einem Anteil von etwa 52% (Datenschutzregelung) des weiblichen Geschlechtes („1“) war die Quote des OLU bezüglich des Anwendungsgebietes beim weiblichen Geschlecht um relativ etwa 4,7% höher (Tab. 3.6.14.2.2.1, Abb. 3.6.14.2.2.1), soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung erlaubte.

Tabelle 3.6.14.2.2.1: Verordnung von Zonisamid im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht (1=w, 2=m)

AGEGROUP	SEX	CNT_D_PSID **_IOLU**	CNT_D_PSID **_ILU**	CNT_D_PSID **_OLU**	SEX	CNT_D_PSID **_IOLU**	CNT_D_PSID **_ILU**	CNT_D_PSID **_OLU**
< 1	1		30		2	0	30	0
1 < 14	1	30	293	30	2	30	328	30
14 < 18	1		126		2	0	109	0
18 < 30	1	30	707	30	2	30	626	30
30 < 40	1	30	559	30	2	30	562	30
40 < 50	1	30	758	30	2	30	697	30
50 < 60	1	30	591	30	2	30	567	30
60 < 70	1	30	343	30	2	30	332	30

70 < 80	1	30	296	30	2	30	232	30
80 < 90	1	30	90	30	2	30	52	30
90 < 100	1	30	30	30	2	0	30	0
>= 100	1				2	0	0	0
subtotal min		9	3765	9		8	3507	8
subtotal max		270	3823	270		240	3565	240
total min		3774		3774		3515		3515
total max		4093		4093		3805		3805
total min		0,2%	99,8%	0,2%		0,2%	99,8%	0,2%
total max		6,6%	93,4%	6,6%		6,3%	93,7%	6,3%
total min								7289
total max								7898
total min				51,8%				48,2%
total max				51,8%				48,2%

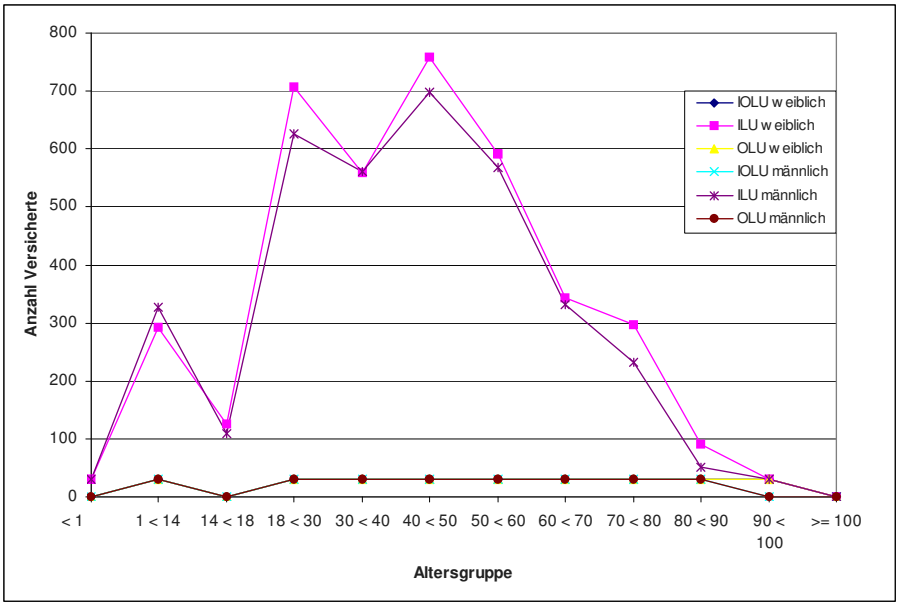


Abbildung 3.6.14.2.2.1: Verordnung von Zonisamid im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht

3.6.14.2.3 Analyse der Diagnosen in der In-Label-Gruppe

In der ILU-Gruppe fanden sich 21.764 Nennungen von 15 Kodes gemäß Operationalisierung, also die Größe der ILU-Gruppe 3fach übersteigend (Tab. 3.6.14.2.3.1). Ursachen können nur Mehrfachkodierungen sein, also Komorbiditäten und oder infolge zwischen Ärzten und über die Quartale variierender Kodiergewohnheiten wechselnde Kodes, auch unterschiedliche Kodes zum selben Sachverhalt. Dennoch ist sicher, daß jedem Versicherten der ILU-Gruppe mindestens einmal einer dieser In-Label-Kodes zugeordnet wurde. Bei weitem führend war der unspezifische Kode G409 (Epilepsie, nicht näher bezeichnet).

Tabelle 3.6.14.2.3.1: Verordnung von Zonisamid im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU): Versicherte mit Nennung der Indikationen

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen	Anteil an ILU total
G400	Lokalisationsbezogene (fokale) (partielle) idiopathische Epilepsie und epileptische Syndrome mit fokal beginnenden Anfällen	265	1,2%	3,64%
G4000	Pseudo-Lennox-Syndrom	104	0,5%	1,43%
G4001	CSWS [Continuous spikes and waves during slow-wave sleep]	30	0,1%	0,41%
G4002	Benigne psychomotorische Epilepsie [terror fits]	33	0,2%	0,45%
G4008	Sonstige lokalisationsbezogene (fokale) (partielle) idiopathische Epilepsie und epileptische Syndrome mit fokal beginnenden Anfällen	312	1,4%	4,28%
G4009	Lokalisationsbezogene (fokale) (partielle) idiopathische Epilepsie und epileptische Syndrome mit fokal beginnenden Anfällen, nicht näher bezeichnet	288	1,3%	3,95%
G401	Lokalisationsbezogene (fokale) (partielle) symptomatische Epilepsie und epileptische Syndrome mit einfachen fokalen Anfällen	2070	9,5%	28,42%
G402	Lokalisationsbezogene (fokale) (partielle) symptomatische Epilepsie und epileptische Syndrome mit komplexen fokalen Anfällen	4549	20,9%	62,46%
G403	Generalisierte idiopathische Epilepsie und epileptische Syndrome	2531	11,6%	34,75%
G404	Sonstige generalisierte Epilepsie und epileptische Syndrome	1164	5,3%	15,98%
G405	Spezielle epileptische Syndrome	269	1,2%	3,69%
G406	Grand-mal-Anfälle, nicht näher bezeichnet (mit oder ohne Petit mal)	1925	8,8%	26,43%
G407	Petit-mal-Anfälle, nicht näher bezeichnet, ohne Grand-mal-Anfälle	277	1,3%	3,80%
G408	Sonstige Epilepsien	1388	6,4%	19,06%
G409	Epilepsie, nicht näher bezeichnet	6559	30,1%	90,06%
			21764	
			ILU total	7283

3.6.14.2.4 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen

Als Mindestalter wurden 6 Jahre angenommen. Diese Altersgrenze konnte wegen der aus Effizienzgründen gebotenen Standardisierung der Datenbankabfragen nicht gewürdigt werden. Gemäß Tabellen 3.6.14.2.2.1 und 3.6.14.2.4.1 waren, soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung zulässt, etwa 9% der Patienten jünger als 14 Jahre entsprechend 623 bis 681 Patienten.

Tabelle 3.6.14.2.4.1: Verordnung von Zonisamid im Alter von <18 Jahren (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	ILU+OLU
< 1 min	0,00000%	0,01374%	0,00000%	0,014%
1 < 14 min	0,01374%	8,53139%	0,01374%	8,545%
14 < 18 min	0,00000%	3,22847%	0,00000%	3,228%
< 1 max	0,00000%	0,39484%	0,00000%	0,395%
1 < 14 max	0,39484%	8,17320%	0,39484%	8,568%
14 < 18 max	0,00000%	3,09292%	0,00000%	3,093%
AGEGROUP	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	ILU+OLU
0 < 18 min	0,01374%	11,77360%	0,01374%	11,787%
0 < 18 max	0,39484%	11,66096%	0,39484%	12,056%

3.6.14.2.5 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen nach Geschlecht

Als Mindestalter wurden 6 Jahre angenommen. Diese Altersgrenze konnte wegen der aus Effizienzgründen gebotenen Standardisierung der Datenbankabfragen nicht gewürdigt werden. Gemäß Tab. 3.6.14.2.2.1 und Tab. 3.6.14.2.5.1 wurde das Alter von 14 Jahren bei beiden Geschlechtern in ähnlichem Umfang unterschritten, soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung erlaubte.

Tabelle 3.6.14.2.5.1: Verordnung von Zonisamid bei Kindern und Jugendlichen als Anteil aller Verordnungen gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU), differenziert nach Geschlecht (max/min gemäß Datenschutzregelung; 1=w, 2=m).

AGEGROUP	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**
< 1 min	1	0,000%	0,026%	0,000%	2	0,000%	0,028%	0,000%
1 < 14 min	1	0,026%	7,764%	0,026%	2	0,028%	9,331%	0,028%
14 < 18 min	1	0,000%	3,339%	0,000%	2	0,000%	3,101%	0,000%
< 1 max	1	0,000%	0,733%	0,000%	2	0,000%	0,788%	0,000%
1 < 14 max	1	0,733%	7,159%	0,733%	2	0,788%	8,620%	0,788%
14 < 18 max	1	0,000%	3,078%	0,000%	2	0,000%	2,865%	0,000%
AGEGROUP	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**
0 < 18 min	1	0,026%	11,129%	0,026%	2	0,028%	12,461%	0,028%
0 < 18 max	1	0,733%	10,970%	0,733%	2	0,788%	12,273%	0,788%

3.6.14.2.6 Analyse der Diagnosen in der Off-Label-Gruppe

In der OLU-Gruppe war infolge der Datenschutzregelung nur eine Diagnose mit 43 Nennungen zu sichten, die nichts zur Klärung beitragen konnte (Tab. 3.6.14.2.6.1). Dasselbe galt für die nicht-quantifizierten Diagnosen.

Tabelle 3.6.14.2.6.1: Verordnung von Zonisamid außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Die Diagnosen

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
I1090	Essentielle Hypertonie, nicht näher bezeichnet: Ohne Angabe einer hypertensiven Krise	43	100,0%	28,5%
			43	151

Ein Vergleich der Häufigkeiten (Anteil an der Gruppe) der Nennungen aller ICD-Kodes der OLU-Gruppe mit den Häufigkeiten derselben Kodes der ILU-Gruppe war infolge der Datenschutzregelung nicht möglich.

3.6.14.3 Bewertung:

Der Off-Label-Use von Zonisamid belief sich auf etwa 2%. Dieser Off-Label-Use ließ sich infolge der Datenschutzregelung nicht aufklären.

Das weibliche Geschlecht hatte einen Anteil von etwa 52% (Datenschutzregelung).

Als Mindestalter wurden 6 Jahre angenommen. Diese Altersgrenze konnte wegen der aus Effizienzgründen gebotenen Standardisierung der Datenbankabfragen nicht gewürdigt werden. Soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung zulässt, waren etwa 9% der Patienten jünger als 14 Jahre entsprechend 623 bis 681 Patienten..

3.6.14.3.1 OLU-Relevanz aus Perspektive seltener Krankheiten

Seltene Krankheiten, die den Off-Label-Use spezifisch motiviert haben könnten, wurden nicht identifiziert.

3.6.14.3.2 OLU-Relevanz aus quantitativer Perspektive

Der Off-Label-Use von Zonisamid belief sich auf etwa 2%.

3.6.15 Pregabalin (N03AX16)

3.6.15.1 Anwendungsgebiete (2004/2009/2017):

Neuropathische Schmerzen

- Pregabalin wird angewendet zur Behandlung von peripheren und zentralen neuropathischen Schmerzen im Erwachsenenalter.

Epilepsie

- Pregabalin wird angewendet zur Zusatztherapie von partiellen Anfällen mit und ohne sekundäre Generalisierung im Erwachsenenalter.

Generalisierte Angststörungen

- Pregabalin wird angewendet zur Behandlung von generalisierten Angststörungen bei Erwachsenen.

Die optimale Behandlungsdauer ist nicht festgeschrieben.

Als Mindestalter wurden 18 Jahre angenommen, wobei die Variabilität zwischen den Anwendungsgebieten nicht gewürdigt werden konnte.

Operationalisierung der Anwendungsgebiete:

- G40.- Epilepsie
- M79.29 Neuralgie und Neuritis, nicht näher bezeichnet Nicht näher bezeichnete Lokalisationen
- 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
- G53.0 Neuralgie nach Zoster
- G52.1 Krankheiten des N. glossopharyngeus [IX. Hirnnerv]
- G50.0 Trigeminusneuralgie
- G62.- Sonstige Polyneuropathien
- (G63.2* Diabetische Polyneuropathie (E10-E14†, vierte Stelle .4))
- R52.1 Chronischer unbeeinflussbarer Schmerz
- R52.2 Sonstiger chronischer Schmerz
- F41.1 Generalisierte Angststörung

Kritik der Operationalisierung

Die Operationalisierung wurde nur als befriedigend bewertet, weil die ICD die Komplexität der Indikationen bei Epilepsie nicht abzubilden erlaubt und die nur beispielhaft konkretisierten peripheren neuropathischen Schmerzen nicht abschließend gewürdigt werden konnten. Unter den beispielhaft genannten Polyneuropathien war den Kode der diabetischen einzubeziehen versäumt worden. Die Kodes zum Diabetes waren fälschlich als endständig übermittelt worden. Die Operationalisierung war überinklusiv (konservativ zugunsten von In-Label-Use), indem die

Kodes R521 und R522, die auch nicht-neuropathischen Schmerz abbilden können, als operationalisierend akzeptiert wurden.

3.6.15.2. Ergebnisse:

3.6.15.2.1 Übersicht: Verordnungen nach Altersgruppen

Mit Pregabalin wurden n=730.293 (OLU+ILU) bzw. n=667.602 (ILU+IOLU) Patienten behandelt (Tab. 3.6.15.2.1.1). Bei 99,91% der Patienten standen der Auswertung ambulant und ggf. anläßlich eines stationären Aufenthaltes im Beobachtungszeitraum kodierte Diagnosen, bei dem Rest ausschließlich anläßlich eines stationären Aufenthaltes kodierte Diagnosen zur Verfügung. Patienten mit IOLU machten 79% der OLU-Patienten aus. In erster Betrachtung gemäß Operationalisierung betrug ILU 59%, OLU 41% und IOLU 36%.

Tabelle 3.6.15.2.1.1: Verordnung von Pregabalin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU)

	CNT_D_PSID **_IOLU**	CNT_D_PSID **_ILU**	CNT_D_PSID **_OLU**	Anteil IOLU an OLU	Anteil ambulant
	237584	430018	300275	79,12%	
total	667602		730293		
total	35,6%	58,9%	41,1%		
ambulant	262216	399095	330516	79,34%	
	661311		729611		
	39,7%	54,7%	45,3%		99,91%

Die Altersverteilungen der drei Gruppen (ILU, OLU, IOLU) waren vergleichbar (Tab. 3.6.15.2.1.2, Abb. 3.6.15.2.2.1), soweit die Datenschutzregelung eine Einschätzung erlaubte.

Tabelle 3.6.15.2.1.2: Verordnung von Pregabalin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	CNT_D_PSID **_IOLU**	CNT_D_PSID **_ILU**	CNT_D_PSID **_OLU**
< 1	30		30
1 < 14	70	96	81
14 < 18	286	242	326
18 < 30	6946	7313	8349
30 < 40	13360	16322	16389
40 < 50	33405	49960	41279
50 < 60	47161	82602	58930
60 < 70	45527	85655	57842
70 < 80	59276	121808	75402
80 < 90	28134	59922	37097
90 < 100	3367	6027	4506
>= 100	50	71	72

subtotal min	237583	430018	300274
subtotal max	237612	430018	300303
total min	667601		730292
total max	667630		730321
total min	35,6%	58,9%	41,1%
total max	35,6%	58,9%	41,1%

3.6.15.2.2 Übersicht: Verordnungen nach Geschlecht und Altersgruppen

Bei einem Anteil von etwa 62% (Datenschutzregelung) des weiblichen Geschlechtes („1“) war die Quote des OLU bezüglich des Anwendungsgebietes beim weiblichen Geschlecht um relativ etwa 1% höher (Tab. 3.6.15.2.2.1, Abb. 3.6.15.2.2.1), soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung erlaubte.

Tabelle 3.6.15.2.2.1: Verordnung von Pregabalin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht (1=w, 2=m)

AGEGROUP	SEX	CNT_D_PSID_**IOLU**	CNT_D_PSID_**ILU**	CNT_D_PSID_**OLU**	SEX	CNT_D_PSID_**IOLU**	CNT_D_PSID_**ILU**	CNT_D_PSID_**OLU**
< 1	1	30		30	2	30	0	30
1 < 14	1	36	51	38	2	34	45	43
14 < 18	1	179	162	204	2	107	80	122
18 < 30	1	4210	4528	5069	2	2736	2785	3280
30 < 40	1	7813	9852	9612	2	5547	6470	6777
40 < 50	1	20382	30296	25090	2	13023	19664	16189
50 < 60	1	28269	47754	35183	2	18892	34848	23747
60 < 70	1	27090	49604	34128	2	18437	36051	23714
70 < 80	1	37350	76131	47278	2	21926	45677	28124
80 < 90	1	20141	42794	26609	2	7993	17128	10488
90 < 100	1	2727	4842	3662	2	640	1185	844
>= 100	1	48	60	67	2	30	30	30
subtotal min		148246	266074	186941		89337	163934	113330
subtotal max		148275	266074	186970		89395	163963	113388
total min		414320		453015		253271		277264
total max		414349		453044		253358		277351
total min		35,8%	58,7%	41,3%		35,3%	59,1%	40,9%
total max		35,8%	58,7%	41,3%		35,3%	59,1%	40,9%
total min								730279
total max								730395
total min				62,0%				38,0%
total max				62,0%				38,0%

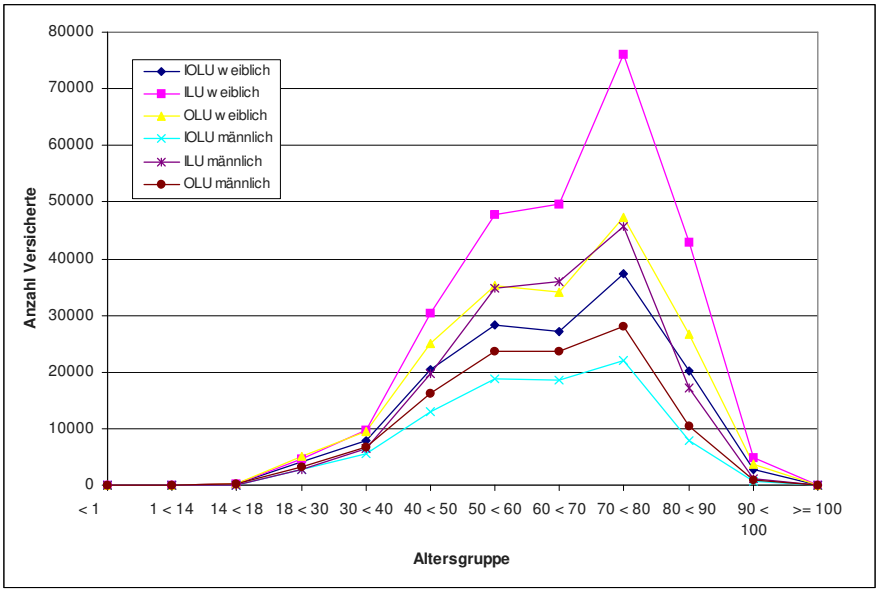


Abbildung 3.6.15.2.2.1: Verordnung von Pregabalin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht

3.6.15.2.3 Analyse der Diagnosen in der In-Label-Gruppe

In der ILU-Gruppe fanden sich 658.037 Nennungen von 32 Kodes gemäß Operationalisierung, also die Größe der ILU-Gruppe 1,5fach übersteigend (Tab. 3.6.15.2.3.1). Ursachen können nur Mehrfachkodierungen sein, also Komorbiditäten und oder infolge zwischen Ärzten und über die Quartale variierender Kodiergewohnheiten wechselnde Kodes, auch unterschiedliche Kodes zum selben Sachverhalt. Dennoch ist sicher, daß jedem Versicherten der ILU-Gruppe mindestens einmal einer dieser In-Label-Kodes zugeordnet wurde. Führend war der unspezifische Kode R522 (Sonstiger chronischer Schmerz) gefolgt vom unspezifischen Kode G629 (Polyneuropathie, nicht näher bezeichnet). Der Kode G632 (Diabetische Polyneuropathie) wurde in der ILU-Gruppe bei 13% genannt.

Tabelle 3.6.15.2.3.1: Verordnung von Pregabalin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU): Versicherte mit Nennung der Indikationen

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen	Anteil an ILU total
E104	Primär insulinabhängiger Diabetes mellitus [Typ-1-Diabetes]: Mit neurologischen Komplikationen	1008	0,2%	0,23%
E114	Nicht primär insulinabhängiger Diabetes mellitus [Typ-2-Diabetes]: Mit neurologischen Komplikationen	5635	0,9%	1,31%
E144	Nicht näher bezeichneter Diabetes mellitus: Mit neurologischen Komplikationen	5094	0,8%	1,18%
F411	Generalisierte Angststörung	48781	7,4%	11,34%
G400	Lokalisationsbezogene (fokale) (partielle) idiopathische Epilepsie und epileptische Syndrome mit fokal beginnenden Anfällen	511	0,1%	0,12%
G4000	Pseudo-Lennox-Syndrom	165	0,0%	0,04%

G4001	CSWS [Continuous spikes and waves during slow-wave sleep]	30	0,0%	0,01%
G4002	Benigne psychomotorische Epilepsie [terror fits]	100	0,0%	0,02%
G4008	Sonstige lokalisationsbezogene (fokale) (partielle) idiopathische Epilepsie und epileptische Syndrome mit fokal beginnenden Anfällen	552	0,1%	0,13%
G4009	Lokalisationsbezogene (fokale) (partielle) idiopathische Epilepsie und epileptische Syndrome mit fokal beginnenden Anfällen, nicht näher bezeichnet	630	0,1%	0,15%
G401	Lokalisationsbezogene (fokale) (partielle) symptomatische Epilepsie und epileptische Syndrome mit einfachen fokalen Anfällen	5776	0,9%	1,34%
G402	Lokalisationsbezogene (fokale) (partielle) symptomatische Epilepsie und epileptische Syndrome mit komplexen fokalen Anfällen	9146	1,4%	2,13%
G403	Generalisierte idiopathische Epilepsie und epileptische Syndrome	5256	0,8%	1,22%
G404	Sonstige generalisierte Epilepsie und epileptische Syndrome	2117	0,3%	0,49%
G405	Spezielle epileptische Syndrome	1593	0,2%	0,37%
G406	Grand-mal-Anfälle, nicht näher bezeichnet (mit oder ohne Petit mal)	4921	0,7%	1,14%
G407	Petit-mal-Anfälle, nicht näher bezeichnet, ohne Grand-mal-Anfälle	617	0,1%	0,14%
G408	Sonstige Epilepsien	5050	0,8%	1,17%
G409	Epilepsie, nicht näher bezeichnet	23482	3,6%	5,46%
G500	Trigeminusneuralgie	29196	4,4%	6,79%
G521	Krankheiten des N. glossopharyngeus [IX. Hirnnerv]	547	0,1%	0,13%
G530	Neuralgie nach Zoster	21868	3,3%	5,09%
G620	Arzneimittelinduzierte Polyneuropathie	7351	1,1%	1,71%
G621	Alkohol-Polyneuropathie	7370	1,1%	1,71%
G622	Polyneuropathie durch sonstige toxische Agenzien	3884	0,6%	0,90%
G628	Sonstige näher bezeichnete Polyneuropathien	3281	0,5%	0,76%
G6280	Critical-illness-Polyneuropathie	2324	0,4%	0,54%
G6288	Sonstige näher bezeichnete Polyneuropathien	21223	3,2%	4,94%
G629	Polyneuropathie, nicht näher bezeichnet	180242	27,4%	41,91%
M7929	Neuralgie und Neuritis, nicht näher bezeichnet: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen	34169	5,2%	7,95%
R521	Chronischer unbeeinflussbarer Schmerz	44979	6,8%	10,46%
R522	Sonstiger chronischer Schmerz	181139	27,5%	42,12%
			658037	
			ILU total	430018

3.6.15.2.4 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen

Als Mindestalter wurden 18 Jahre angenommen. Gemäß Tabellen 3.6.15.2.2.1 und 3.6.15.2.4.1 waren, soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung zulässt, etwa 0,1% der Patienten jünger als 18 Jahre entsprechend 746 bis 775 Patienten.

Tabelle 3.6.15.2.4.1: Verordnung von Pregabalin im Alter von <18 Jahren (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	ILU+OLU
< 1 min	0,00015%	0,00000%	0,00014%	0,000%
1 < 14 min	0,01049%	0,01315%	0,01109%	0,024%
14 < 18 min	0,04284%	0,03314%	0,04464%	0,078%
< 1 max	0,00449%	0,00000%	0,00411%	0,004%
1 < 14 max	0,01048%	0,01314%	0,01109%	0,024%
14 < 18 max	0,04284%	0,03314%	0,04464%	0,078%
AGEGROUP	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	ILU+OLU
0 < 18 min	0,05348%	0,04628%	0,05587%	0,102%
0 < 18 max	0,05782%	0,04628%	0,05984%	0,106%

3.6.15.2.5 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen nach Geschlecht

Als Mindestalter wurden 18 Jahre angenommen. Gemäß Tab. 3.6.15.2.2.1 und Tab. 3.6.15.2.5.1 wurde das Alter von 18 Jahren bei beiden Geschlechtern in vergleichbarem Umfang unterschritten, soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung erlaubte.

Tabelle 3.6.15.2.5.1: Verordnung von Pregabalin bei Kindern und Jugendlichen als Anteil aller Verordnungen gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU), differenziert nach Geschlecht (max/min gemäß Datenschutzregelung; 1=w, 2=m).

AGEGROUP	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**
< 1 min	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%
1 < 14 min	1	0,009%	0,011%	0,008%	2	0,013%	0,016%	0,016%
14 < 18 min	1	0,043%	0,036%	0,045%	2	0,042%	0,029%	0,044%
< 1 max	1	0,007%	0,000%	0,007%	2	0,012%	0,000%	0,011%
1 < 14 max	1	0,009%	0,011%	0,008%	2	0,013%	0,016%	0,016%
14 < 18 max	1	0,043%	0,036%	0,045%	2	0,042%	0,029%	0,044%
AGEGROUP	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**
0 < 18 min	1	0,052%	0,047%	0,054%	2	0,056%	0,045%	0,060%
0 < 18 max	1	0,059%	0,047%	0,060%	2	0,067%	0,045%	0,070%

3.6.15.2.6 Analyse der Diagnosen in der Off-Label-Gruppe

In der OLU-Gruppe waren 5.615 Diagnosen mit 8.054.759 Nennungen zu sichten. Unter den häufigsten Diagnosen fanden sich keine, die den Off-Label-Use plausibel hätten motiviert haben können (Tab. 3.6.15.2.6.1). Der Einsatz bei Multipler Sklerose (etwa 2% der OLU-Gruppe) könnte als In-Label-Use im Sinne zentralen neuropathischen Schmerzes interpretiert werden, ähnlich der Einsatz bei Neuropathien (Kodes G600 bis G638), also inklusive der diabetischen Polyneuropathie (G632, 8,9%), im Sinne peripheren neuropathischen Schmerzes (etwa 11% der OLU-Gruppe). Damit beliefe sich der Off-Label-Use auf 35%.

Tabelle 3.6.15.2.6.1: Verordnung von Pregabalin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Die 20 häufigsten Diagnosen

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
I1090	Essentielle Hypertonie, nicht näher bezeichnet: Ohne Angabe einer hypertensiven Krise	149014	1,9%	49,6%
I1000	Benigne essentielle Hypertonie: Ohne Angabe einer hypertensiven Krise	95093	1,2%	31,7%
E1190	Nicht primär insulinabhängiger Diabetes mellitus [Typ-2-Diabetes]: Ohne Komplikationen: Nicht als entgleist bezeichnet	71646	0,9%	23,9%
F329	Depressive Episode, nicht näher bezeichnet	63187	0,8%	21,0%
E780	Reine Hypercholesterinämie	60504	0,8%	20,1%
M512	Sonstige näher bezeichnete Bandscheibenverlagerung	58701	0,7%	19,5%
M544	Lumboischialgie	53374	0,7%	17,8%
H522	Astigmatismus	52658	0,7%	17,5%
H524	Presbyopie	50826	0,6%	16,9%
E785	Hyperlipidämie, nicht näher bezeichnet	49965	0,6%	16,6%
M545	Kreuzschmerz	47998	0,6%	16,0%
Z251	Notwendigkeit der Impfung gegen Grippe [Influenza]	45698	0,6%	15,2%
I259	Chronische ischämische Herzkrankheit, nicht näher bezeichnet	45626	0,6%	15,2%
M179	Gonarthrose, nicht näher bezeichnet	42936	0,5%	14,3%
H520	Hypermetropie	40549	0,5%	13,5%
M5416	Radikulopathie: Lumbalbereich	40085	0,5%	13,3%
Z129	Spezielle Verfahren zur Untersuchung auf Neubildung, nicht näher bezeichnet	37235	0,5%	12,4%
M542	Zervikalneuralgie	36255	0,5%	12,1%
E790	Hyperurikämie ohne Zeichen von entzündlicher Arthritis oder tophischer Gicht	36092	0,4%	12,0%
N390	Harnwegsinfektion, Lokalisation nicht näher bezeichnet	34259	0,4%	11,4%

Beim Vergleich der Häufigkeiten (Anteil an der Gruppe) der Nennungen aller ICD-Kodes der OLU-Gruppe mit den Häufigkeiten derselben Kodes der ILU-Gruppe wurden alle Kodes der OLU-Gruppe in der ILU-Gruppe angetroffen. Die angetroffenen Kodes bedeuten, daß in der ILU-Gruppe diese Diagnosen als Komorbiditäten oder Diagnosewechsel im Beobachtungszeitraum vertreten waren, die in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use hätten motiviert haben können, sofern es sich nicht um scheinbaren Off-Label-Use infolge unvollständiger Kodierung handelte. 517 Kodes waren in der OLU-Gruppe häufiger als in der ILU-Gruppe, 5.098 Kodes in der ILU-Gruppe (Abb. 3.6.15.6.1). Formallogisch kann nicht davon ausgegangen werden, nur die in der OLU-Gruppe häufigeren Diagnosen kämen als Motiv für einen Off-Label-Use in Frage, denn z.B. eine Komorbidität in der ILU-Gruppe kann sehr wohl in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use initiiert haben. Ist ein Kode aber in der OLU-Gruppe häufiger vertreten, so darf dies als einen beabsichtigten Off-Label-Use stützend interpretiert werden. Unter den Kodes mit den größten – tatsächlich insgesamt geringen - Differenzen fanden sich abgesehen von Multipler Sklerose – hier

wird in der Literatur der Einsatz bei Schmerz und Dysästhesien diskutiert, wobei es sich als zentraler neuropathischer Schmerz um In-Label-Use handeln konnte - keine, die den Off-Label-Use plausibel hätten erklären können (Tab. 3.6.15.2.6.2). Diese Auswertungsstrategie erwies sich hier also als wenig ergiebig. Tabelle 3.6.15.2.6.3 listet eine Auswahl von Indikationen, für die in der Literatur der Off-Label-Use von Pregabalin diskutiert wird, ohne daß sich damit der Off-Label-Use aufklären ließe.

Tabelle 3.6.15.2.6.2: Verordnung von Pregabalin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Vergleich mit den Häufigkeiten in der ILU-Gruppe (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe): Die 25 Diagnosen mit den größten Differenzen (317% der ILU-Gruppe, 393% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	Differenz Anteil in OLU-Gruppe minus ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an ILU total	ErsterWert von Anteil an OLU-Gruppe	ErsterWert von ICD_TITEL_2010/2011
F200	0,44%	0,82%	1,26%	Paranoide Schizophrenie
G359	0,42%	1,51%	1,94%	Multiple Sklerose, nicht näher bezeichnet
G3510	0,25%	0,65%	0,91%	Multiple Sklerose mit vorherrschend schubförmigem Verlauf: Ohne Angabe einer akuten Exazerbation oder Progression
I7024	0,24%	1,44%	1,68%	Atherosklerose der Extremitätenarterien: Becken-Bein-Typ, mit Gangrän
G3511	0,21%	0,36%	0,57%	Multiple Sklerose mit vorherrschend schubförmigem Verlauf: Mit Angabe einer akuten Exazerbation oder Progression
Z895	0,19%	0,66%	0,85%	Verlust der unteren Extremität unterhalb oder bis zum Knie, einseitig
Z309	0,19%	3,34%	3,53%	Kontrazeptive Maßnahme, nicht näher bezeichnet
Z896	0,15%	0,55%	0,70%	Verlust der unteren Extremität oberhalb des Knies, einseitig
G350	0,14%	0,44%	0,58%	Erstmanifestation einer multiplen Sklerose
T874	0,13%	0,34%	0,47%	Infektion des Amputationsstumpfes

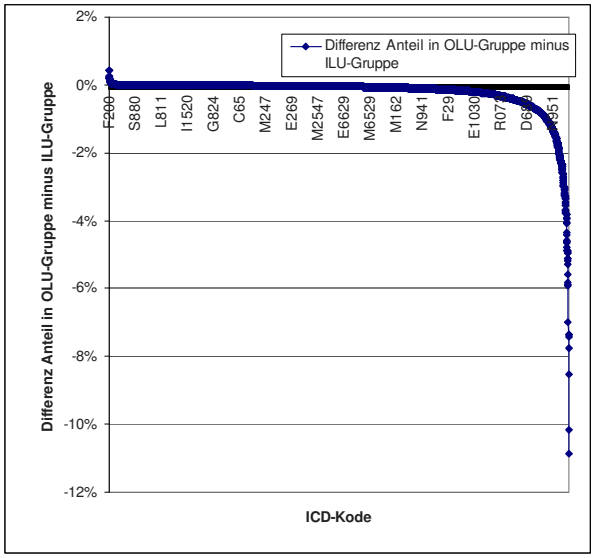


Abbildung 3.6.15.2.6.1: Verordnung von Pregabalin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) der Diagnosen

Tabelle 3.6.15.2.6.3: Verordnung von Pregabalin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Vergleich mit den Häufigkeiten in der ILU-Gruppe (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe): Ausgewählte Diagnosen, die in der Literatur diskutiert werden.

ICD_CODE	Differenz Anteil in OLU-Gruppe minus ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an ILU total	ErsterWert von Anteil an OLU-Gruppe	ErsterWert von ICD_TITEL_2010/2011
F329	-10,85%	31,90%	21,04%	Depressive Episode, nicht näher bezeichnet
M544	-5,57%	23,35%	17,78%	Lumboischialgie
M5416	-5,88%	19,23%	13,35%	Radikulopathie: Lumbalbereich
M542	-4,78%	16,86%	12,07%	Zervikalneuralgie
G632	-4,08%	12,99%	8,91%	Diabetische Polyneuropathie
F432	-2,80%	7,87%	5,07%	Anpassungsstörungen
F412	-2,31%	7,25%	4,94%	Angst und depressive Störung, gemischt
F4541	-10,16%	14,47%	4,31%	Chronische Schmerzstörung mit somatischen und psychischen Faktoren
G2581	-3,72%	7,92%	4,20%	Syndrom der unruhigen Beine [Restless-Legs-Syndrom]
F419	-2,62%	6,60%	3,98%	Angststörung, nicht näher bezeichnet
M5412	-1,34%	4,76%	3,41%	Radikulopathie: Zervikalbereich
F410	-1,74%	5,09%	3,35%	Panikstörung [episodisch paroxysmale Angst]
M5414	-1,21%	3,74%	2,54%	Radikulopathie: Thorakalbereich
M543	-0,57%	2,86%	2,30%	Ischialgie

F4540	-2,88%	5,05%	2,17%	Anhaltende somatoforme Schmerzstörung
G359	0,42%	1,51%	1,94%	Multiple Sklerose, nicht näher bezeichnet
G580	-0,45%	2,03%	1,57%	Interkostalneuropathie
G3510	0,25%	0,65%	0,91%	Multiple Sklerose mit vorherrschend schubförmigem Verlauf: Ohne Angabe einer akuten Exazerbation oder Progression
G589	-0,35%	1,24%	0,90%	Mononeuropathie, nicht näher bezeichnet
F454	-1,18%	2,04%	0,85%	Anhaltende Schmerzstörung
G350	0,14%	0,44%	0,58%	Erstmanifestation einer multiplen Sklerose
G3511	0,21%	0,36%	0,57%	Multiple Sklerose mit vorherrschend schubförmigem Verlauf: Mit Angabe einer akuten Exazerbation oder Progression
G588	-0,19%	0,68%	0,49%	Sonstige näher bezeichnete Mononeuropathien
G501	-0,84%	1,30%	0,47%	Atypischer Gesichtsschmerz
G3530	-0,01%	0,38%	0,38%	Multiple Sklerose mit sekundär-chronischem Verlauf: Ohne Angabe einer akuten Exazerbation oder Progression
G609	-0,65%	1,02%	0,37%	Hereditäre und idiopathische Neuropathie, nicht näher bezeichnet
G3520	-0,01%	0,38%	0,37%	Multiple Sklerose mit primär-chronischem Verlauf: Ohne Angabe einer akuten Exazerbation oder Progression
G3531	-0,02%	0,30%	0,28%	Multiple Sklerose mit sekundär-chronischem Verlauf: Mit Angabe einer akuten Exazerbation oder Progression
G619	-0,32%	0,58%	0,26%	Polyneuritis, nicht näher bezeichnet
G633	-0,25%	0,51%	0,26%	Polyneuropathie bei sonstigen endokrinen und Stoffwechselkrankheiten
G509	-0,30%	0,54%	0,23%	Krankheit des N. trigeminus, nicht näher bezeichnet
G608	-0,39%	0,63%	0,23%	Sonstige hereditäre und idiopathische Neuropathien
G638	-0,37%	0,60%	0,23%	Polyneuropathie bei sonstigen anderenorts klassifizierten Krankheiten
G351	0,04%	0,19%	0,23%	Multiple Sklerose mit vorherrschend schubförmigem Verlauf
G600	-0,40%	0,59%	0,19%	Hereditäre sensomotorische Neuropathie
G590	-0,14%	0,33%	0,19%	Diabetische Mononeuropathie

G603	-0,41%	0,57%	0,16%	Idiopathische progressive Neuropathie
G618	-0,47%	0,63%	0,16%	Sonstige Polyneuritiden
G508	-0,21%	0,36%	0,15%	Sonstige Krankheiten des N. trigeminus
G3521	0,00%	0,13%	0,14%	Multiple Sklerose mit primär-chronischem Verlauf: Mit Angabe einer akuten Exazerbation oder Progression
G634	-0,27%	0,38%	0,12%	Polyneuropathie bei alimentären Mangelzuständen
G630	-0,16%	0,27%	0,11%	Polyneuropathie bei anderenorts klassifizierten infektiösen und parasitären Krankheiten
G636	-0,27%	0,37%	0,10%	Polyneuropathie bei sonstigen Krankheiten des Muskel-Skelett-Systems
G352	0,00%	0,08%	0,08%	Multiple Sklerose mit primär-chronischem Verlauf
G631	-0,18%	0,26%	0,08%	Polyneuropathie bei Neubildungen
G353	0,00%	0,06%	0,06%	Multiple Sklerose mit sekundär-chronischem Verlauf
G635	-0,09%	0,13%	0,04%	Polyneuropathie bei Systemkrankheiten des Bindegewebes
G587	-0,04%	0,07%	0,03%	Mononeuritis multiplex
G598	-0,05%	0,06%	0,01%	Sonstige Mononeuropathien bei anderenorts klassifizierten Krankheiten

3.6.15.3 Bewertung:

Der Off-Label-Use von Pregabalin belief sich nach Rekonstruktionen auf etwa 35%. Da die Operationalisierung konservativ zugunsten eines In-Label-Use war, indem Kodes einbezogen wurden, die auch nicht-neuropathischen Schmerz einschließen, kann die Rate des Off-Label-Use darüber liegen. Dieser Off-Label-Use ließ sich nicht vollständig aufklären. In Frage kommen insbesondere chronische Schmerzsyndrome, wie in der Literatur diskutiert.

Das weibliche Geschlecht hatte einen Anteil von etwa 62% (Datenschutzregelung), was sich angesichts der Heterogenität der Indikationen nicht mir vertretbarem Aufwand aufklären lässt.

Als Mindestalter wurden 18 Jahre angenommen. Soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung zulässt, waren etwa 0,1% der Patienten jünger als 18 Jahre entsprechend 746 bis 775 Patienten.

3.6.15.3.1 OLU-Relevanz aus Perspektive seltener Krankheiten

Seltene Krankheiten, die den Off-Label-Use spezifisch motiviert haben könnten, wurden nicht identifiziert.

3.6.15.3.2 OLU-Relevanz aus quantitativer Perspektive

Der Off-Label-Use von Pregabalin belief sich auf etwa 35%.

3.6.16 Lacosamid (N03AX18)

3.6.16.1 Anwendungsgebiete (2004/2009/2017):

Vimpat ist indiziert zur Monotherapie und Zusatzbehandlung fokaler Anfälle mit oder ohne sekundäre Generalisierung bei erwachsenen und jugendlichen (16-18 Jahren) Epilepsiepatienten.

Die optimale Behandlungsdauer ist nicht festgeschrieben.

Als Mindestalter wurden 16 Jahre angenommen.

Operationalisierung der Anwendungsgebiete:

- G40.- Epilepsie

Kritik der Operationalisierung

Die Operationalisierung wurde als sehr gut bewertet.

3.6.16.2. Ergebnisse:

3.6.16.2.1 Übersicht: Verordnungen nach Altersgruppen

Mit Lacosamid wurden n=13.324 (OLU+ILU) bzw. n=13.299 (ILU+IOLU) Patienten behandelt (Tab. 3.6.16.2.1.1). Bei 99,89% der Patienten standen der Auswertung ambulant und ggf. anläßlich eines stationären Aufenthaltes im Beobachtungszeitraum kodierte Diagnosen, bei dem Rest ausschließlich anläßlich eines stationären Aufenthaltes kodierte Diagnosen zur Verfügung. Patienten mit IOLU machten 85% der OLU-Patienten aus. In erster Betrachtung gemäß Operationalisierung betrug ILU 99%, OLU 1% und IOLU 1%.

Tabelle 3.6.16.2.1.1: Verordnung von Lacosamid im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU)

	CNT_D_PSID **_IOLU**	CNT_D_PSID **_ILU**	CNT_D_PSID **_OLU**	Anteil IOLU an OLU	Anteil ambulant
	141	13158	166	84,94%	
total	13299		13324		
total	1,1%	98,8%	1,2%		
ambulant	310	12965	345	89,86%	
	13275		13310		
	2,3%	97,4%	2,6%		99,89%

Die Altersverteilungen der drei Gruppen (ILU, OLU, IOLU) waren vergleichbar (Tab. 3.6.16.2.1.2, Abb. 3.6.16.2.2.1), soweit die Datenschutzregelung eine Einschätzung erlaubte.

Tabelle 3.6.16.2.1.2: Verordnung von Lacosamid im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	CNT_D_PSID **_IOLU**	CNT_D_PSID **_ILU**	CNT_D_PSID **_OLU**
< 1		30	
1 < 14	30	418	30
14 < 18	30	295	30
18 < 30	30	2352	30
30 < 40	30	1961	30
40 < 50	30	2816	30
50 < 60	30	2400	30
60 < 70	30	1430	30
70 < 80	30	1164	35
80 < 90	30	301	30
90 < 100	30	30	30
>= 100			
subtotal min	10	13139	44
subtotal max	300	13197	305
total min	13149		13183
total max	13497		13502
total min	0,1%	99,7%	0,3%
total max	2,2%	97,7%	2,3%

3.6.16.2.2 Übersicht: Verordnungen nach Geschlecht und Altersgruppen

Bei einem Anteil von etwa 50% (Datenschutzregelung) des weiblichen Geschlechtes („1“) war die Quote des OLU bezüglich des Anwendungsgebietes bei beiden Geschlechtern vergleichbar (Tab. 3.6.16.2.2.1, Abb. 3.6.16.2.2.1), soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung erlaubte.

Tabelle 3.6.16.2.2.1: Verordnung von Lacosamid im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht (1=w, 2=m)

AGEGROUP	SEX	CNT_D_PSID_**IOLU**	CNT_D_PSID_**ILU**	CNT_D_PSID_**OLU**	SEX	CNT_D_PSID_**IOLU**	CNT_D_PSID_**ILU**	CNT_D_PSID_**OLU**
< 1	1		30		2	0	30	0
1 < 14	1	30	184	30	2	30	234	30
14 < 18	1		143		2	30	152	30
18 < 30	1	30	1150	30	2	30	1202	30
30 < 40	1	30	974	30	2	30	987	30
40 < 50	1	30	1363	30	2	30	1453	30
50 < 60	1	30	1197	30	2	30	1203	30
60 < 70	1	30	752	30	2	30	678	30
70 < 80	1	30	603	30	2	30	561	30
80 < 90	1	30	200	30	2	30	101	30
90 < 100	1	30	30	30	2	0	30	0
>= 100	1				2	0	0	0
subtotal min		9	6568	9		9	6573	9

subtotal max		270	6626	270		270	6631	270
total min		6577		6577		6582		6582
total max		6896		6896		6901		6901
total min		0,1%	99,9%	0,1%		0,1%	99,9%	0,1%
total max		3,9%	96,1%	3,9%		3,9%	96,1%	3,9%
total min								13159
total max								13797
total min				50,0%				50,0%
total max				50,0%				50,0%

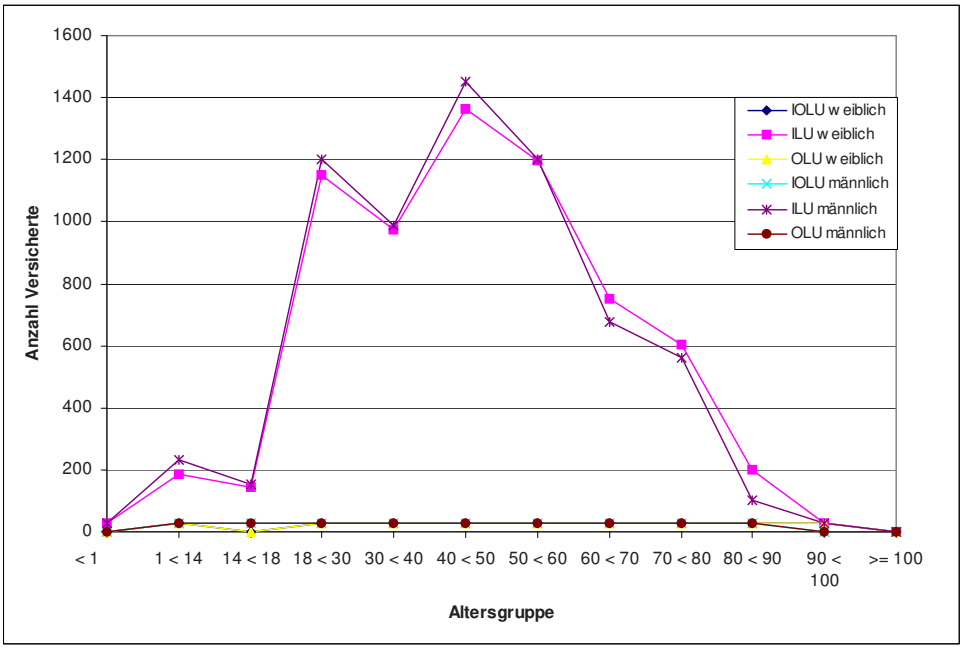


Abbildung 3.6.16.2.2.1: Verordnung von Lacosamid im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht

3.6.16.2.3 Analyse der Diagnosen in der In-Label-Gruppe

In der ILU-Gruppe fanden sich 39.304 Nennungen von 15 Kodes gemäß Operationalisierung, also die Größe der ILU-Gruppe 3fach übersteigend (Tab. 3.6.16.2.3.1). Ursachen können nur Mehrfachkodierungen sein, also Komorbiditäten und oder infolge zwischen Ärzten und über die Quartale variierender Kodiergewohnheiten wechselnde Kodes, auch unterschiedliche Kodes zum selben Sachverhalt. Dennoch ist sicher, daß jedem Versicherten der ILU-Gruppe mindestens einmal einer dieser In-Label-Kodes zugeordnet wurde. Führend war der unspezifische Kode G409 (Epilepsie, nicht näher bezeichnet).

Tabelle 3.6.16.2.3.1: Verordnung von Lacosamid im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU): Versicherte mit Nennung der Indikationen

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen	Anteil an ILU total
G400	Lokalisationsbezogene (fokale) (partielle) idiopathische Epilepsie und epileptische Syndrome mit fokal beginnenden Anfällen	407	1,0%	3,09%
G4000	Pseudo-Lennox-Syndrom	133	0,3%	1,01%
G4001	CSWS [Continuous spikes and waves during slow-wave sleep]	30	0,1%	0,23%
G4002	Benigne psychomotorische Epilepsie [terror fits]	57	0,1%	0,43%
G4008	Sonstige lokalisationsbezogene (fokale) (partielle) idiopathische Epilepsie und epileptische Syndrome mit fokal beginnenden Anfällen	506	1,3%	3,85%
G4009	Lokalisationsbezogene (fokale) (partielle) idiopathische Epilepsie und epileptische Syndrome mit fokal beginnenden Anfällen, nicht näher bezeichnet	570	1,5%	4,33%
G401	Lokalisationsbezogene (fokale) (partielle) symptomatische Epilepsie und epileptische Syndrome mit einfachen fokalen Anfällen	4067	10,3%	30,91%
G402	Lokalisationsbezogene (fokale) (partielle) symptomatische Epilepsie und epileptische Syndrome mit komplexen fokalen Anfällen	8559	21,8%	65,05%
G403	Generalisierte idiopathische Epilepsie und epileptische Syndrome	4202	10,7%	31,93%
G404	Sonstige generalisierte Epilepsie und epileptische Syndrome	1803	4,6%	13,70%
G405	Spezielle epileptische Syndrome	473	1,2%	3,59%
G406	Grand-mal-Anfälle, nicht näher bezeichnet (mit oder ohne Petit mal)	3805	9,7%	28,92%
G407	Petit-mal-Anfälle, nicht näher bezeichnet, ohne Grand-mal-Anfälle	472	1,2%	3,59%
G408	Sonstige Epilepsien	2560	6,5%	19,46%
G409	Epilepsie, nicht näher bezeichnet	11660	29,7%	88,62%
			39304	
			ILU total	13158

3.6.16.2.4 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen

Als Mindestalter wurden 16 Jahre angenommen. Diese Altersgrenze konnte wegen der aus Effizienzgründen gebotenen Standardisierung der Datenbankabfragen nicht gewürdigt werden. Gemäß Tabellen 3.6.16.2.2.1 und 3.6.16.2.4.1 waren, soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung zulässt, 3,2% bis 3,5% der Patienten jünger als 14 Jahre entsprechend 420 bis 478 Patienten.

Tabelle 3.6.16.2.4.1: Verordnung von Lacosamid im Alter von <18 Jahren (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	ILU+OLU
< 1 min	0,00000%	0,00759%	0,00000%	0,008%
1 < 14 min	0,00761%	3,17075%	0,00759%	3,178%
14 < 18 min	0,00761%	2,23773%	0,00759%	2,245%
< 1 max	0,00000%	0,22219%	0,00000%	0,222%
1 < 14 max	0,22227%	3,09584%	0,22219%	3,318%
14 < 18 max	0,22227%	2,18486%	0,22219%	2,407%
AGEGROUP	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	ILU+OLU
0 < 18 min	0,01521%	5,41607%	0,01517%	5,431%
0 < 18 max	0,44454%	5,50289%	0,44438%	5,947%

3.6.16.2.5 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen nach Geschlecht

Als Mindestalter wurden 16 Jahre angenommen. Diese Altersgrenze konnte wegen der aus Effizienzgründen gebotenen Standardisierung der Datenbankabfragen nicht gewürdigt werden. Gemäß Tab. 3.6.16.2.2.1 und Tab. 3.6.16.2.5.1 wurde das Alter von 14 Jahren bei beiden Geschlechtern in vergleichbarem Umfang unterschritten, soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung erlaubte.

Tabelle 3.6.16.2.5.1: Verordnung von Lacosamid bei Kindern und Jugendlichen als Anteil aller Verordnungen gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU), differenziert nach Geschlecht (max/min gemäß Datenschutzregelung; 1=w, 2=m).

AGEGROUP	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**
< 1 min	1	0,000%	0,015%	0,000%	2	0,000%	0,015%	0,000%
1 < 14 min	1	0,015%	2,798%	0,015%	2	0,015%	3,555%	0,015%
14 < 18 min	1	0,000%	2,174%	0,000%	2	0,015%	2,309%	0,015%
< 1 max	1	0,000%	0,435%	0,000%	2	0,000%	0,435%	0,000%
1 < 14 max	1	0,435%	2,668%	0,435%	2	0,435%	3,391%	0,435%
14 < 18 max	1	0,000%	2,074%	0,000%	2	0,435%	2,203%	0,435%
AGEGROUP	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**	SEX	**IOLU**	**ILU**	**OLU**
0 < 18 min	1	0,015%	4,987%	0,015%	2	0,030%	5,880%	0,030%
0 < 18 max	1	0,435%	5,177%	0,435%	2	0,869%	6,028%	0,869%

3.6.16.2.6 Analyse der Diagnosen in der Off-Label-Gruppe

In der OLU-Gruppe waren infolge der Datenschutzregelung nur 2 Diagnosen mit 106 Nennungen zu sichten, die nichts zur Klärung des Off-Label-Use beitragen konnten (Tab. 3.6.16.2.6.1). Unter den aus Datenschutzgründen nicht quantifizierten Diagnosen fanden sich Polyneuropathien, Neuralgien und chronische Schmerzstörungen sowie Multiple Sklerose, so daß der Einsatz peripherem bzw. zentralem neuropathischem Schmerz gegolten haben konnte. Außerdem fanden sich das Restless-Legs-Syndrom und der familiäre Myoklonus, eine sehr seltene Krankheit. Für alle diese Diagnosen wird Lacosamid in der Literatur diskutiert.

Tabelle 3.6.16.2.6.1: Verordnung von Lacosamid außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Die quantifizierten und aus Datenschutzgründen nicht-quantifizierten Diagnosen

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
I1000	Benigne essentielle Hypertonie: Ohne Angabe einer hypertensiven Krise	33	31,1%	19,9%
I1090	Essentielle Hypertonie, nicht näher bezeichnet: Ohne Angabe einer hypertensiven Krise	73	68,9%	44,0%
F4541	Chronische Schmerzstörung mit somatischen und psychischen Faktoren			
G253	Myoklonus			
G2581	Syndrom der unruhigen Beine [Restless-Legs-Syndrom]			
G359	Multiple Sklerose, nicht näher bezeichnet			
G500	Trigeminusneuralgie			
G6288	Sonstige näher bezeichnete Polyneuropathien			
G629	Polyneuropathie, nicht näher bezeichnet			
G632	Diabetische Polyneuropathie			
Gesamt Ergebnis		106	106	166

Ein Vergleich der Häufigkeiten (Anteil an der Gruppe) der Nennungen aller ICD-Kodes der OLU-Gruppe mit den Häufigkeiten derselben Kodes der ILU-Gruppe war infolge der Datenschutzregelung nicht möglich.

3.6.16.3 Bewertung:

Der Off-Label-Use von Lacosamid belief sich auf etwa 1,2%. Eine quantifizierende Aufklärung war infolge der Datenschutzregelung unmöglich. Unter den aus Datenschutzgründen nicht quantifizierten Diagnosen fanden sich Polyneuropathien, Neuralgien und chronische Schmerzstörungen sowie Multiple Sklerose, so daß der Einsatz peripherem bzw. zentralem neuropathischem Schmerz gegolten haben konnte. Außerdem fanden sich das Restless-Legs-Syndrom und der familiäre Myoklonus, letztere eine sehr seltene Krankheit. Für alle diese Diagnosen wird Lacosamid in der Literatur diskutiert.

Das weibliche Geschlecht hatte einen Anteil von etwa 50%.

Als Mindestalter wurden 16 Jahre angenommen. Diese Altersgrenze konnte wegen der aus Effizienzgründen gebotenen Standardisierung der Datenbankabfragen nicht gewürdigt werden Soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung zulässt, waren 3,2% bis 3,5% der Patienten jünger als 14 Jahre entsprechend 420 bis 478 Patienten.

3.6.16.3.1 OLU-Relevanz aus Perspektive seltener Krankheiten

Als seltene Krankheit, die den Off-Label-Use spezifisch motiviert haben könnte, wurde der familiäre Myoklonus identifiziert.

3.6.16.3.2 OLU-Relevanz aus quantitativer Perspektive

Der Off-Label-Use von Lacosamid belief sich auf 1,2%.

Anlage
3.7 Neuroleptika (Antipsychotika) und Lithium

3.7.1 Levomepromazin (N05AA02)

3.7.1.1 Anwendungsgebiete (2005/2016)

Tabletten, Tropfen

> Zur Dämpfung psychomotorischer Unruhe- und Erregungszustände im Rahmen psychotischer Störungen,bei akuten Erregungszuständen bei manischen Episoden,zur Kombinationstherapie bei der Behandlung von schweren und / oder chronischen Schmerzen.

Ampullen

> Akutbehandlung schwerer psychomotorischer Unruhe- und Erregungszustände im Rahmen psychotischer Störungen, bei akuten Erregungszuständen bei manischen Episoden, zur Kombinationstherapie bei der Behandlung von schweren und/oder chronischen Schmerzen.

Die optimale Behandlungsdauer ist nicht formal festgeschrieben.

Das Mindestalter wurde mit 16 Jahren angenommen („Levomepromazin ist kontraindiziert bei Kindern und Jugendlichen unter 16 Jahren“).

Operationalisierung der Anwendungsgebiete:

- F06.- Andere psychische Störungen aufgrund einer Schädigung oder Funktionsstörung des Gehirns oder einer körperlichen Krankheit
- F20.- Schizophrenie
- F22.- Anhaltende wahnhafte Störungen
- F23.- Akute vorübergehende psychotische Störungen
- F25.- Schizoaffektive Störungen
- F28 Sonstige nichtorganische psychotische Störungen
- F29 Nicht näher bezeichnete nichtorganische Psychose
- F30.- Manische Episode
- F31.- Bipolare affektive Störung
- F32.3 Schwere depressive Episode mit psychotischen Symptomen
- F33.3 Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode mit psychotischen Symptomen
- F39 Nicht näher bezeichnete affektive Störung
- M79.29 Neuralgie und Neuritis, nicht näher bezeichnet Nicht näher bezeichnete Lokalisationen
- E10.4 Diabetes mellitus, Typ 1 Mit neurologischen Komplikationen
- E11.4 Diabetes mellitus, Typ 2 Mit neurologischen Komplikationen
- E14.4 Nicht näher bezeichneter Diabetes mellitus Mit neurologischen Komplikationen
- G53.0 * Neuralgie nach Zoster (B02.2†)
- G52.1 Krankheiten des N. glossopharyngeus [IX. Hirnnerv]
- G50.0 Trigeminusneuralgie
- R52.1 Chronischer unbeeinflussbarer Schmerz
- R52.2 Sonstiger chronischer Schmerz

Kritik der Operationalisierung:

Die Operationalisierbarkeit wurde nur als ausreichend bewertet wegen der nosologischen Unspezifität des Anwendungsgebietes.

3.7.1.2 Ergebnisse:

3.7.1.2.1 Übersicht: Verordnungen nach Altersgruppen

Mit Levomepromazin wurden n=69.700 (OLU + ILU) bzw. n=61.929 (ILU + IOLU) Patienten behandelt (Tab. 3.7.1.2.1.1). Bei 99,91% der Patienten standen der Auswertung ambulant und ggf. anläßlich eines stationären Aufenthaltes im Beobachtungszeitraum kodierte Diagnosen, bei dem Rest ausschließlich anläßlich eines stationären Aufenthaltes kodierte Diagnosen zur Verfügung. Patienten mit IOLU machten etwa 75% der OLU-Patienten aus, weshalb auf gesonderte Sichtung der Diagnosen in der IOLU-Gruppe verzichtet wird. In erster Betrachtung gemäß Operationalisierung betrug ILU 56%, OLU 44% bzw. IOLU 37%.

Tabelle 3.7.1.2.1.1: Verordnung von Levomepromazin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU)

	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU	Anteil IOLU an OLU	Anteil ambulant
	23109	38820	30880	74,83%	
total	61929		69700		
total	37,3%	55,7%	44,3%		
ambulant	24838	36617	33021	75,22%	
	61455		69638		
	40,4%	52,6%	47,4%		99,91%

Die drei Gruppen (ILU, OLU, IOLU) wiesen – soweit die Datenschutzregelung dies ermessen lässt - grundsätzlich ähnliche, erstaunlich breite Altersverteilungen auf (Tab. 3.7.1.2.1.2).

Tabelle 3.7.1.2.1.2: Verordnung von Levomepromazin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU
< 1	30		30
1 < 14	412	33	474
14 < 18	307	118	396
18 < 30	1744	2504	2356
30 < 40	1923	3836	2732
40 < 50	3219	8097	4900
50 < 60	3578	9325	5100
60 < 70	2979	5845	4023
70 < 80	4133	5242	5132
80 < 90	3707	3035	4446
90 < 100	1059	754	1263

>= 100	42	31	52
subtotal min	23104	38820	30875
subtotal max	23133	38820	30904
total min	61924		69695
total max	61953		69724
total min	37,3%	55,7%	44,3%
total max	37,3%	55,7%	44,3%

3.7.1.2.2 Übersicht: Verordnungen nach Geschlecht und Altersgruppen

Bei einem Anteil des weiblichen Geschlechts von etwa 53% („1“) lag die Quote des OLU beim männlichen Geschlecht („2“) um etwa relativ 15% höher als beim weiblichen Geschlecht (Tab. 3.7.1.2.2.1; Abb. 3.7.1.2.2.1).

Tabelle 3.7.1.2.2.1: Verordnung von Levomepromazin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht (1=w, 2=m) (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	SEX	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU	SEX	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU
< 1	1	30		30	2	30	0	30
1 < 14	1	139	30	160	2	273	30	314
14 < 18	1	115	50	137	2	192	68	259
18 < 30	1	912	915	1160	2	832	1589	1196
30 < 40	1	956	1429	1251	2	967	2407	1481
40 < 50	1	1634	3571	2293	2	1585	4526	2607
50 < 60	1	1909	4360	2607	2	1669	4965	2493
60 < 70	1	1757	3012	2334	2	1222	2833	1689
70 < 80	1	2459	3133	3110	2	1674	2109	2022
80 < 90	1	2628	2226	3150	2	1079	809	1296
90 < 100	1	875	643	1044	2	184	111	219
>= 100	1	35	30	44	2	30	30	30
subtotal min		13420	19341	17291		9679	19419	13578
subtotal max		13449	19399	17320		9737	19477	13636
total min		32761		36632		29098		32997
total max		32848		36719		29214		33113
total min		41,0%	52,8%	47,2%		33,3%	58,9%	41,1%
total max		40,9%	52,8%	47,2%		33,3%	58,8%	41,2%
total min								69629
total max								69832
total min				52,6%				47,4%
total max				52,6%				47,4%

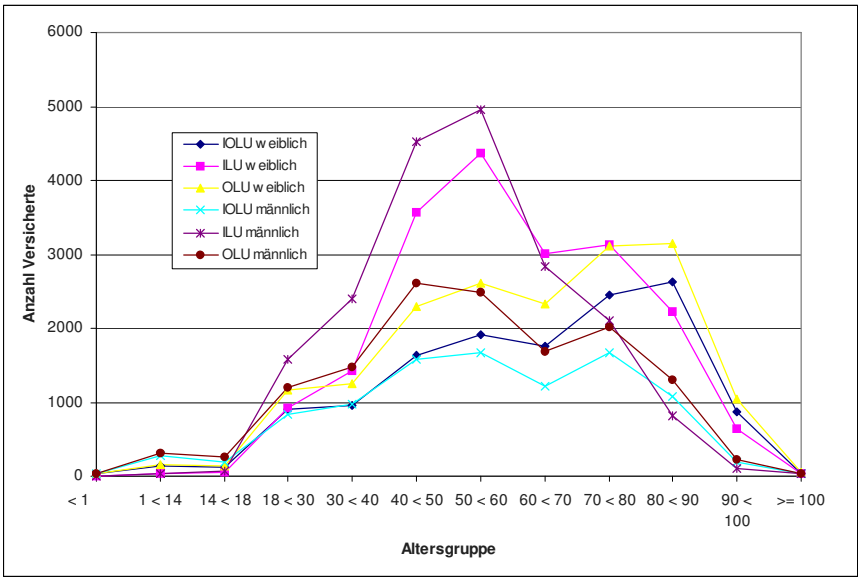


Abbildung 3.7.1.2.2.1: Verordnung von Levomepromazin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht

3.7.1.2.3 Analyse der Diagnosen in der In-Label-Gruppe

In der ILU-Gruppe fanden sich 85.475 Nennungen von 62 Kodes gemäß Operationalisierung, also mehr als das Doppelte der Größe der ILU-Gruppe (Tab. 3.7.1.2.3.1). Ursachen können nur Mehrfachkodierungen sein, also Komorbiditäten und oder infolge zwischen Ärzten und über die Quartale variierender Kodiergewohnheiten wechselnde Kodes, auch unterschiedliche Kodes zum selben Sachverhalt. Dennoch ist sicher, daß jedem Versicherten der ILU-Gruppe mindestens einmal einer dieser In-Label-Kodes zugeordnet wurde. Führend war der Kode F200 (Paranoide Schizophrenie) mit etwa 34% der ILU-Gruppe.

Tabelle 3.7.1.2.3.1: Verordnung von Levomepromazin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU): Versicherte mit Nennung der Indikationen

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen	Anteil an ILU total
E104	Primär insulinabhängiger Diabetes mellitus [Typ-1-Diabetes]: Mit neurologischen Komplikationen	39	0,0%	0,10%
E114	Nicht primär insulinabhängiger Diabetes mellitus [Typ-2-Diabetes]: Mit neurologischen Komplikationen	151	0,2%	0,39%
E144	Nicht näher bezeichneter Diabetes mellitus: Mit neurologischen Komplikationen	101	0,1%	0,26%
F060	Organische Halluzinose	270	0,3%	0,70%
F061	Organische katatone Störung	41	0,0%	0,11%
F062	Organische wahnhafte [schizophreniforme] Störung	1153	1,3%	2,97%
F063	Organische affektive Störungen	1238	1,4%	3,19%
F064	Organische Angststörung	88	0,1%	0,23%

F065	Organische dissoziative Störung	30	0,0%	0,08%
F066	Organische emotional labile [asthenische] Störung	128	0,1%	0,33%
F067	Leichte kognitive Störung	625	0,7%	1,61%
F068	Sonstige näher bezeichnete organische psychische Störungen aufgrund einer Schädigung oder Funktionsstörung des Gehirns oder einer körperlichen Krankheit	1168	1,4%	3,01%
F069	Nicht näher bezeichnete organische psychische Störung aufgrund einer Schädigung oder Funktionsstörung des Gehirns oder einer körperlichen Krankheit	4298	5,0%	11,07%
F200	Paranoide Schizophrenie	13127	15,4%	33,82%
F201	Hebephrene Schizophrenie	1103	1,3%	2,84%
F202	Katatone Schizophrenie	485	0,6%	1,25%
F203	Undifferenzierte Schizophrenie	642	0,8%	1,65%
F204	Postschizophrene Depression	395	0,5%	1,02%
F205	Schizophrenes Residuum	6484	7,6%	16,70%
F206	Schizophrenia simplex	271	0,3%	0,70%
F208	Sonstige Schizophrenie	1704	2,0%	4,39%
F209	Schizophrenie, nicht näher bezeichnet	8832	10,3%	22,75%
F220	Wahnhafte Störung	3124	3,7%	8,05%
F228	Sonstige anhaltende wahnhafte Störungen	163	0,2%	0,42%
F229	Anhaltende wahnhafte Störung, nicht näher bezeichnet	189	0,2%	0,49%
F230	Akute polymorphe psychotische Störung ohne Symptome einer Schizophrenie	348	0,4%	0,90%
F231	Akute polymorphe psychotische Störung mit Symptomen einer Schizophrenie	247	0,3%	0,64%
F232	Akute schizophreniforme psychotische Störung	273	0,3%	0,70%
F233	Sonstige akute vorwiegend wahnhafte psychotische Störungen	250	0,3%	0,64%
F238	Sonstige akute vorübergehende psychotische Störungen	129	0,2%	0,33%
F239	Akute vorübergehende psychotische Störung, nicht näher bezeichnet	906	1,1%	2,33%
F250	Schizoaffektive Störung, gegenwärtig manisch	1533	1,8%	3,95%
F251	Schizoaffektive Störung, gegenwärtig depressiv	1999	2,3%	5,15%
F252	Gemischte schizoaffektive Störung	2115	2,5%	5,45%
F258	Sonstige schizoaffektive Störungen	502	0,6%	1,29%
F259	Schizoaffektive Störung, nicht näher bezeichnet	2836	3,3%	7,31%
F28	Sonstige nichtorganische psychotische Störungen	500	0,6%	1,29%
F29	Nicht näher bezeichnete nichtorganische Psychose	9288	10,9%	23,93%
F300	Hypomanie	83	0,1%	0,21%
F301	Manie ohne psychotische Symptome	104	0,1%	0,27%

F302	Manie mit psychotischen Symptomen	205	0,2%	0,53%
F308	Sonstige manische Episoden	261	0,3%	0,67%
F309	Manische Episode, nicht näher bezeichnet	258	0,3%	0,66%
F310	Bipolare affektive Störung, gegenwärtig hypomanische Episode	425	0,5%	1,09%
F311	Bipolare affektive Störung, gegenwärtig manische Episode ohne psychotische Symptome	537	0,6%	1,38%
F312	Bipolare affektive Störung, gegenwärtig manische Episode mit psychotischen Symptomen	521	0,6%	1,34%
F313	Bipolare affektive Störung, gegenwärtig leichte oder mittelgradige depressive Episode	764	0,9%	1,97%
F314	Bipolare affektive Störung, gegenwärtig schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome	639	0,7%	1,65%
F315	Bipolare affektive Psychose, gegenwärtig schwere depressive Episode mit psychotischen Symptomen	247	0,3%	0,64%
F316	Bipolare affektive Psychose, gegenwärtig gemischte Episode	591	0,7%	1,52%
F317	Bipolare affektive Psychose, gegenwärtig remittiert	510	0,6%	1,31%
F318	Sonstige bipolare affektive Störungen	347	0,4%	0,89%
F319	Bipolare affektive Störung, nicht näher bezeichnet	1567	1,8%	4,04%
F323	Schwere depressive Episode mit psychotischen Symptomen	1672	2,0%	4,31%
F333	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode mit psychotischen Symptomen	1417	1,7%	3,65%
F39	Nicht näher bezeichnete affektive Störung	338	0,4%	0,87%
G500	Trigeminusneuralgie	474	0,6%	1,22%
G521	Krankheiten des N. glossopharyngeus [IX. Hirnnerv]	30	0,0%	0,08%
G530	Neuralgie nach Zoster	174	0,2%	0,45%
M7929	Neuralgie und Neuritis, nicht näher bezeichnet: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen	460	0,5%	1,18%
R521	Chronischer unbeeinflussbarer Schmerz	1443	1,7%	3,72%
R522	Sonstiger chronischer Schmerz	5615	6,6%	14,46%
			85457	
			ILU total	38820

3.7.1.2.4 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen

Als Mindestalter wurde mit 16 Jahren angenommen. Diese Altergrenze konnte aus methodischen Gründen nicht gewürdigt werden. Gemäß Tabellen 3.7.1.2.2.1 und 3.7.1.2.4.1 waren etwa 1,5% der Patienten jünger als 18 Jahre.

Tabelle 3.7.1.2.4.1: Verordnung von Levomepromazin im Alter von <18 Jahren (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	IOLU	ILU	OLU	ILU+OLU
< 1 min	0,00161%	0,00000%	0,00143%	0,001%
1 < 14 min	0,66533%	0,04735%	0,68011%	0,727%
14 < 18 min	0,49577%	0,16931%	0,56819%	0,737%
< 1 max	0,04842%	0,00000%	0,04303%	0,043%
1 < 14 max	0,66502%	0,04733%	0,67982%	0,727%
14 < 18 max	0,49554%	0,16924%	0,56795%	0,737%
AGEGROUP	IOLU	ILU	OLU	ILU+OLU
0 < 18 min	1,16272%	0,21666%	1,24973%	1,466%
0 < 18 max	1,20898%	0,21657%	1,29080%	1,507%

3.7.1.2.5 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen nach Geschlecht

Das Mindestalter wurde mit 16 Jahren angenommen. Diese Altergrenze konnte aus methodischen Gründen nicht gewürdigt werden. Gemäß Tabellen 3.7.1.2.2.1 und 3.7.1.2.5.1 waren etwa doppelt so viele männliche Patienten wie weibliche jünger als 18 Jahre.

Tabelle 3.7.1.2.5.1: Verordnung von Levomepromazin im Alter von <18 Jahren (max/min gemäß Datenschutzregelung) nach Geschlecht

AGEGROUP	SEX	IOLU	ILU	OLU	SEX	IOLU	ILU	OLU
< 1 min	1	0,003%	0,000%	0,003%	2	0,003%	0,000%	0,003%
1 < 14 min	1	0,424%	0,003%	0,437%	2	0,938%	0,003%	0,952%
14 < 18 min	1	0,351%	0,136%	0,374%	2	0,660%	0,206%	0,785%
< 1 max	1	0,091%	0,000%	0,082%	2	0,103%	0,000%	0,091%
1 < 14 max	1	0,423%	0,082%	0,436%	2	0,934%	0,091%	0,948%
14 < 18 max	1	0,350%	0,136%	0,373%	2	0,657%	0,205%	0,782%
AGEGROUP	SEX	IOLU	ILU	OLU	SEX	IOLU	ILU	OLU
0 < 18 min	1	0,778%	0,139%	0,813%	2	1,601%	0,209%	1,740%
0 < 18 max	1	0,865%	0,218%	0,891%	2	1,694%	0,296%	1,821%

3.7.1.2.6 Analyse der Diagnosen in der Off-Label-Gruppe

In der OLU-Gruppe waren 2.073 Diagnosen mit 676.754 Nennungen zu sichten. An Rang 2 fand sich der Kode F329 (Depressive Episode, nicht näher bezeichnet) mit 27,2% der OLU-Gruppe, an Rang 8 der Kode F03 (Nicht näher bezeichnete Demenz) mit 13,6%, an Rang 22 der Kode R451 (Ruhelosigkeit und Erregung) mit 9,8% der OLU-Gruppe.

Tabelle 3.7.1.2.6.1: Verordnung von Levomepromazin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): ausgewählte Diagnosen (285% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
F329	Depressive Episode, nicht näher bezeichnet	8384	9,5%	27,2%
F03	Nicht näher bezeichnete Demenz	4197	4,8%	13,6%
F321	Mittelgradige depressive Episode	3320	3,8%	10,8%

G409	Epilepsie, nicht näher bezeichnet	3021	3,4%	9,8%
R451	Ruhelosigkeit und Erregung	3021	3,4%	9,8%
F322	Schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome	2907	3,3%	9,4%
F799	Nicht näher bezeichnete Intelligenzminderung: Ohne Angabe einer Verhaltensstörung	2897	3,3%	9,4%
M545	Kreuzschmerz	2685	3,1%	8,7%
F102	Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol: Abhängigkeitssyndrom	2674	3,0%	8,7%
F459	Somatoforme Störung, nicht näher bezeichnet	2651	3,0%	8,6%
F331	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig mittelgradige Episode	2612	3,0%	8,5%
G470	Ein- und Durchschlafstörungen	2586	2,9%	8,4%
F432	Anpassungsstörungen	2499	2,8%	8,1%
F332	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode ohne psychotische Symptome	2270	2,6%	7,4%
J209	Akute Bronchitis, nicht näher bezeichnet	2178	2,5%	7,1%
F412	Angst und depressive Störung, gemischt	2094	2,4%	6,8%
M544	Lumboischialgie	2094	2,4%	6,8%
F721	Schwere Intelligenzminderung: Deutliche Verhaltensstörung, die Beobachtung oder Behandlung erfordert	2068	2,4%	6,7%
M542	Zervikalneuralgie	2010	2,3%	6,5%
M5416	Radikulopathie: Lumbalbereich	1871	2,1%	6,1%
F411	Generalisierte Angststörung	1772	2,0%	5,7%
J459	Asthma bronchiale, nicht näher bezeichnet	1763	2,0%	5,7%
F6031	Emotional instabile Persönlichkeitsstörung: Borderline-Typ	1759	2,0%	5,7%
F341	Dysthymia	1656	1,9%	5,4%
F419	Angststörung, nicht näher bezeichnet	1643	1,9%	5,3%
F101	Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol: Schädlicher Gebrauch	1591	1,8%	5,2%
F339	Rezidivierende depressive Störung, nicht näher bezeichnet	1538	1,7%	5,0%
F410	Panikstörung [episodisch paroxysmale Angst]	1513	1,7%	4,9%
F711	Mittelgradige Intelligenzminderung: Deutliche Verhaltensstörung, die	1409	1,6%	4,6%

	Beobachtung oder Behandlung erfordert			
G629	Polyneuropathie, nicht näher bezeichnet	1373	1,6%	4,4%
F431	Posttraumatische Belastungsstörung	1341	1,5%	4,3%
F328	Sonstige depressive Episoden	1307	1,5%	4,2%
F192	Psychische und Verhaltensstörungen durch multiplen Substanzgebrauch und Konsum anderer psychotroper Substanzen: Abhängigkeitssyndrom	1238	1,4%	4,0%
F430	Akute Belastungsreaktion	1048	1,2%	3,4%
F450	Somatisierungsstörung	1035	1,2%	3,4%
F718	Mittelgradige Intelligenzminderung: Sonstige Verhaltensstörung	1025	1,2%	3,3%
G439	Migräne, nicht näher bezeichnet	1021	1,2%	3,3%
G301	Alzheimer-Krankheit mit spätem Beginn	953	1,1%	3,1%
F001	Demenz bei Alzheimer-Krankheit, mit spätem Beginn (Typ 1)	931	1,1%	3,0%
			87920	30880

Beim Vergleich der Häufigkeiten (Anteil an der Gruppe) der Nennungen der ICD-Kodes der OLU-Gruppe mit den Häufigkeiten derselben Kodes der ILU-Gruppe wurden 73 Kodes der OLU-Gruppe in der ILU-Gruppe nicht angetroffen, ohne daß sich hieraus Motive für Off-Label-Use hätten ableiten lassen. Die angetroffenen Kodes bedeuten, daß in der ILU-Gruppe alle Diagnosen als Komorbiditäten oder Diagnosewechsel im Beobachtungszeitraum vertreten waren, die in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use hätten motiviert haben können, sofern es sich nicht um scheinbaren Off-Label-Use infolge unvollständiger Kodierung handelte. 894 Kodes waren in der OLU-Gruppe häufiger als in der ILU-Gruppe, 1.179 Kodes in der ILU-Gruppe (Abb. 3.7.1.2.6.1). Formallogisch kann nicht davon ausgegangen werden, nur die in der OLU-Gruppe häufigeren Diagnosen kämen als Motiv für einen Off-Label-Use in Frage, denn z.B. eine Komorbidität in der ILU-Gruppe kann sehr wohl in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use initiiert haben. Zu den – nicht zwangsläufig disjunkten - Diagnosen mit den größten Unterschieden der Häufigkeiten gehörten Intelligenzmidenderungen und Depressionen (Tab. 3.7.1.2.6.2).

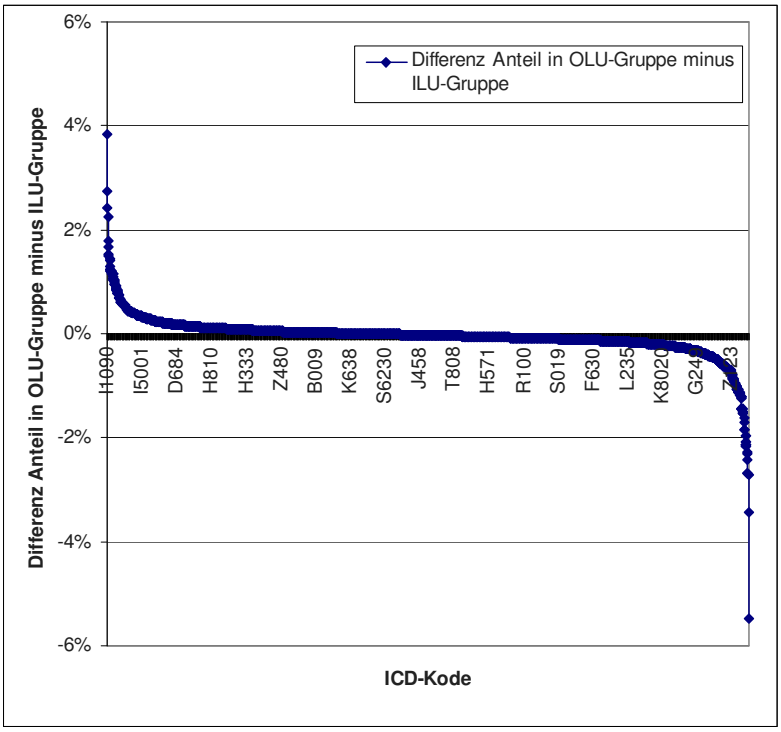


Abbildung 3.7.1.2.6.1: Verordnung von Levomepromazin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe)

Tabelle 3.7.1.2.6.2: Verordnung von Levomepromazin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Die 20 Diagnosen mit den größten Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) der Diagnosen (146% der ILU-Gruppe, 178% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	Differenz Anteil in OLU-Gruppe minus ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an ILU total	ErsterWert von Anteil an OLU-Gruppe	ErsterWert von ICD_TITEL_2010/2011
I1090	3,83%	34,42%	38,25%	Essentielle Hypertonie, nicht näher bezeichnet: Ohne Angabe einer hypertensiven Krise
F721	2,75%	3,94%	6,70%	Schwere Intelligenzminderung: Deutliche Verhaltensstörung, die Beobachtung oder Behandlung erfordert
I259	2,42%	8,58%	11,00%	Chronische ischämische Herzkrankheit, nicht näher bezeichnet
G479	2,25%	8,10%	10,34%	Schlafstörung, nicht näher bezeichnet
F331	1,80%	6,66%	8,46%	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig mittelgradige Episode
F321	1,68%	9,07%	10,75%	Mittelgradige depressive Episode
F731	1,54%	1,34%	2,88%	Schwerste Intelligenzminderung: Deutliche Verhaltensstörung, die Beobachtung oder Behandlung erfordert

G470	1,51%	6,87%	8,37%	Ein- und Durchschlafstörungen
F412	1,44%	5,34%	6,78%	Angst und depressive Störung, gemischt
I4819	1,41%	2,65%	4,06%	Vorhofflimmern: Nicht näher bezeichnet
F322	1,30%	8,11%	9,41%	Schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome
Z961	1,24%	3,19%	4,43%	Vorhandensein eines intraokularen Linsenimplantates
F840	1,22%	1,21%	2,43%	Frühkindlicher Autismus
E780	1,21%	13,52%	14,72%	Reine Hypercholesterinämie
I4811	1,19%	2,36%	3,55%	Vorhofflimmern: Chronisch
Z921	1,17%	4,09%	5,27%	Dauertherapie (gegenwärtig) mit Antikoagulanzien in der Eigenanamnese
H520	1,17%	8,36%	9,52%	Hypermetropie
F410	1,16%	3,74%	4,90%	Panikstörung [episodisch paroxysmale Angst]
I509	1,15%	7,76%	8,91%	Herzinsuffizienz, nicht näher bezeichnet
F432	1,09%	7,01%	8,09%	Anpassungsstörungen

Eine seltene Krankheit als spezifische Indikation für einen Off-Label-Use von Levomepromazin konnte nicht erkannt werden.

3.7.1.3 Bewertung:

Die Güte der Operationalisierung des Off-Label-Use von Levomepromazin als nur ausreichend bestätigte sich, indem sich die Symptom- und Syndrom-orientiert formulierten Anwendungsgebiete nur unzureichend in der grundsätzlich nosologisch orientierten ICD abbilden ließen. Levomepromazin wurde bei etwa 44% off-label verordnet insbesondere bei nicht-psychotischen Zuständen wie Depressionen, Demenzen und Intelligenzminderungen. Der Off-Label-Use konnte dabei nicht quantifizierend aufgeklärt werden.

Das Ausmaß von Off-Label-Use durch Unterschreiten des Mindestalters von 16 Jahren konnte aus methodischen Gründen nicht quantifiziert werden. Etwa 1,5% der Patienten waren jünger als 18 Jahre entsprechend 1.022 bis 1.051 Patienten.

Das weibliche Geschlecht hatte einen Anteil von etwa 53% an den Versicherten, was sich angesichts der Heterogenität des Anwendungsgebietes nicht aufklären ließ.

3.7.1.3.1 OLU-Relevanz aus Perspektive seltener Krankheiten

Es wurde keine seltene Krankheit als möglicher Grund für einen Off-Label-Use von Levomepromazin entdeckt.

3.7.1.3.2 OLU-Relevanz aus quantitativer Perspektive

Levomepromazin wurde bei etwa 44% off-label eingesetzt.

3.7.2 Fluphenazin (N05AB02)

3.7.2.1 Anwendungsgebiete (1998/2008/2015)

Fluphenazindihydrochlorid wird angewendet bei:

- akuten psychotischen Syndromen mit Wahn, Halluzinationen, Denkstörungen, Denkzerfahrenheit, Ich-Störungen;
- katatonen Syndromen;
- chronisch verlaufenden endogenen Psychosen (Symptomsuppression und Rezidivprophylaxe);
- psychomotorischen Erregungszuständen.

Die optimale Behandlungsdauer ist nicht formal festgeschrieben.

Das Mindestalter wurde mit 12 Jahren angenommen („Fluphenazin ist kontraindiziert bei Kindern unter 12 Jahren. Fluphenazin sollte bei Kindern über 12 Jahren und Jugendlichen aufgrund nicht ausreichender Daten zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit nur unter besonderer Berücksichtigung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses verordnet werden“).

Operationalisierung der Anwendungsgebiete:

- F06.- Andere psychische Störungen aufgrund einer Schädigung oder Funktionsstörung des Gehirns oder einer körperlichen Krankheit
- F20.- Schizophrenie
- F22.- Anhaltende wahnhafte Störungen
- F23.- Akute vorübergehende psychotische Störungen
- F25.- Schizoaffektive Störungen
- F28 Sonstige nichtorganische psychotische Störungen
- F29 Nicht näher bezeichnete nichtorganische Psychose
- F30.- Manische Episode
- F31.- Bipolare affektive Störung
- F32.3 Schwere depressive Episode mit psychotischen Symptomen
- F33.3 Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode mit psychotischen Symptomen
- F39 Nicht näher bezeichnete affektive Störung
- R45.- Symptome, die die Stimmung betreffen

Kritik der Operationalisierung:

Die Operationalisierbarkeit wurde nur als befriedigend bewertet wegen der nosologischen Unspezifität des Anwendungsgebietes.

3.7.2.2 Ergebnisse:

3.7.2.2.1 Übersicht: Verordnungen nach Altersgruppen

Mit Fluphenazin wurden n=16.463 (OLU + ILU) bzw. n=16.023 (ILU + IOLU) Patienten behandelt (Tab. 3.7.2.2.1.1). Bei 99,92% der Patienten standen der Auswertung ambulant und ggf. anläßlich eines stationären Aufenthaltes im Beobachtungszeitraum kodierte Diagnosen, bei dem Rest ausschließlich anläßlich eines stationären Aufenthaltes kodierte Diagnosen zur Verfügung. Patienten mit IOLU machten etwa 74% der OLU-Patienten aus, weshalb auf gesonderte Sichtung

der Diagnosen in der IOLU-Gruppe verzichtet wurde. In erster Betrachtung gemäß Operationalisierung betrug ILU 90%, OLU 10% bzw. IOLU 8%.

Tabelle 3.7.2.2.1.1: Verordnung von Fluphenazin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU)

	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU	Anteil IOLU an OLU	Anteil ambulant
	1272	14751	1712	74,30%	
total	16023		16463		
total	7,9%	89,6%	10,4%		
ambulant	1354	14631	1819	74,44%	
	15985		16450		
	8,5%	88,9%	11,1%		99,92%

Die drei Gruppen (ILU, OLU, IOLU) wiesen – soweit die Datenschutzregelung dies ermessen lässt - ähnliche Altersverteilungen auf (Tab. 3.7.2.2.1.2).

Tabelle 3.7.2.2.1.2: Verordnung von Fluphenazin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU
< 1			
1 < 14	30	30	30
14 < 18		30	30
18 < 30	44	515	50
30 < 40	74	1227	106
40 < 50	238	3261	319
50 < 60	394	4354	516
60 < 70	261	2914	353
70 < 80	185	1970	258
80 < 90	62	473	91
90 < 100	30	34	30
>= 100			
subtotal min	1260	14750	1696
subtotal max	1318	14808	1783
total min	16010		16446
total max	16126		16591
total min	7,9%	89,7%	10,3%
total max	8,2%	89,3%	10,7%

3.7.2.2.2 Übersicht: Verordnungen nach Geschlecht und Altersgruppen

Bei einem Anteil des weiblichen Geschlechts von etwa 52% („1“) lag die Quote des OLU beim weiblichen Geschlecht („1“) um etwa relativ 40% höher als beim männlichen („2“) Geschlecht (Tab. 3.7.2.2.2.1; Abb. 3.7.2.2.2.1).

Tabelle 3.7.2.2.2.1: Verordnung von Fluphenazin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht (1=w, 2=m) (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	SEX	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU	SEX	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU
< 1	1				2	0	0	0
1 < 14	1	30	30	30	2	30	0	30
14 < 18	1		30	30	2	0	30	0
18 < 30	1	30	125	30	2	30	390	30
30 < 40	1	46	440	59	2	30	787	47
40 < 50	1	121	1426	157	2	117	1835	162
50 < 60	1	226	2167	291	2	168	2187	225
60 < 70	1	171	1633	214	2	90	1281	139
70 < 80	1	131	1281	186	2	54	689	72
80 < 90	1	51	378	77	2	30	95	30
90 < 100	1	30	31	30	2	0	30	30
>= 100	1				2	0	0	0
subtotal min		749	7483	988		433	7266	649
subtotal max		836	7541	1104		549	7324	765
total min		8232		8471		7699		7915
total max		8377		8645		7873		8089
total min		9,1%	88,3%	11,7%		5,6%	91,8%	8,2%
total max		10,0%	87,2%	12,8%		7,0%	90,5%	9,5%
total min								16386
total max								16734
total min				51,7%				48,3%
total max				51,7%				48,3%

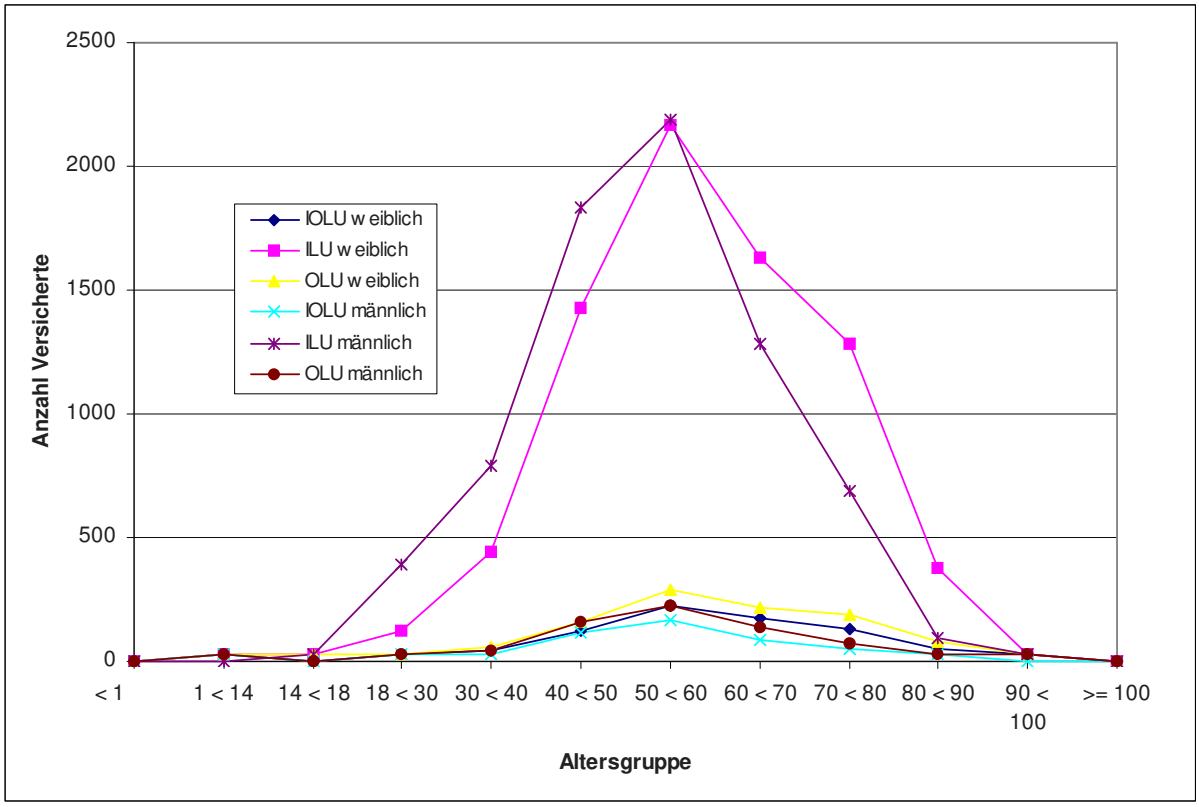


Abbildung 3.7.2.2.2.1: Verordnung von Fluphenazin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht

3.7.2.2.3 Analyse der Diagnosen in der In-Label-Gruppe

In der ILU-Gruppe fanden sich 40.116 Nennungen von 62 Kodes gemäß Operationalisierung, also mehr das Doppelte der Größe der ILU-Gruppe (Tab. 3.7.2.2.3.1). Ursachen können nur Mehrfachkodierungen sein, also Komorbiditäten und oder infolge zwischen Ärzten und über die Quartale variierender Kodiergewohnheiten wechselnde Kodes, auch unterschiedliche Kodes zum selben Sachverhalt. Dennoch ist sicher, daß jedem Versicherten der ILU-Gruppe mindestens einmal einer dieser In-Label-Kodes zugeordnet wurde. Führend war der Kode F200 (Paranoide Schizophrenie) mit etwa 59% der ILU-Gruppe.

Tabelle 3.7.2.2.3.1: Verordnung von Fluphenazin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU): Versicherte mit Nennung der Indikationen

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen	Anteil an ILU total
F060	Organische Halluzinose	53	0,1%	0,36%
F061	Organische katatone Störung	30	0,1%	0,20%
F062	Organische wahnhafte [schizophreniforme] Störung	311	0,8%	2,11%
F063	Organische affektive Störungen	128	0,3%	0,87%
F064	Organische Angststörung	30	0,1%	0,20%
F065	Organische dissoziative Störung	30	0,1%	0,20%

F066	Organische emotional labile [asthenische] Störung	30	0,1%	0,20%
F067	Leichte kognitive Störung	123	0,3%	0,83%
F068	Sonstige näher bezeichnete organische psychische Störungen aufgrund einer Schädigung oder Funktionsstörung des Gehirns oder einer körperlichen Krankheit	215	0,5%	1,46%
F069	Nicht näher bezeichnete organische psychische Störung aufgrund einer Schädigung oder Funktionsstörung des Gehirns oder einer körperlichen Krankheit	703	1,8%	4,77%
F200	Paranoide Schizophrenie	8656	21,6%	58,68%
F201	Hebephrene Schizophrenie	544	1,4%	3,69%
F202	Katatone Schizophrenie	239	0,6%	1,62%
F203	Undifferenzierte Schizophrenie	371	0,9%	2,52%
F204	Postschizophrene Depression	248	0,6%	1,68%
F205	Schizophrenes Residuum	4674	11,7%	31,69%
F206	Schizophrenia simplex	154	0,4%	1,04%
F208	Sonstige Schizophrenie	962	2,4%	6,52%
F209	Schizophrenie, nicht näher bezeichnet	5897	14,7%	39,98%
F220	Wahnhafte Störung	1827	4,6%	12,39%
F228	Sonstige anhaltende wahnhafte Störungen	71	0,2%	0,48%
F229	Anhaltende wahnhafte Störung, nicht näher bezeichnet	107	0,3%	0,73%
F230	Akute polymorphe psychotische Störung ohne Symptome einer Schizophrenie	129	0,3%	0,87%
F231	Akute polymorphe psychotische Störung mit Symptomen einer Schizophrenie	93	0,2%	0,63%
F232	Akute schizophreniforme psychotische Störung	135	0,3%	0,92%
F233	Sonstige akute vorwiegend wahnhafte psychotische Störungen	138	0,3%	0,94%
F238	Sonstige akute vorübergehende psychotische Störungen	30	0,1%	0,20%
F239	Akute vorübergehende psychotische Störung, nicht näher bezeichnet	395	1,0%	2,68%
F250	Schizoaffektive Störung, gegenwärtig manisch	669	1,7%	4,54%
F251	Schizoaffektive Störung, gegenwärtig depressiv	895	2,2%	6,07%
F252	Gemischte schizoaffektive Störung	1062	2,6%	7,20%
F258	Sonstige schizoaffektive Störungen	239	0,6%	1,62%
F259	Schizoaffektive Störung, nicht näher bezeichnet	1487	3,7%	10,08%
F28	Sonstige nichtorganische psychotische Störungen	214	0,5%	1,45%
F29	Nicht näher bezeichnete nichtorganische Psychose	5288	13,2%	35,85%
F300	Hypomanie	30	0,1%	0,20%
F301	Manie ohne psychotische Symptome	30	0,1%	0,20%
F302	Manie mit psychotischen Symptomen	86	0,2%	0,58%
F308	Sonstige manische Episoden	62	0,2%	0,42%
F309	Manische Episode, nicht näher bezeichnet	80	0,2%	0,54%

F310	Bipolare affektive Störung, gegenwärtig hypomanische Episode	75	0,2%	0,51%
F311	Bipolare affektive Störung, gegenwärtig manische Episode ohne psychotische Symptome	106	0,3%	0,72%
F312	Bipolare affektive Störung, gegenwärtig manische Episode mit psychotischen Symptomen	151	0,4%	1,02%
F313	Bipolare affektive Störung, gegenwärtig leichte oder mittelgradige depressive Episode	132	0,3%	0,89%
F314	Bipolare affektive Störung, gegenwärtig schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome	78	0,2%	0,53%
F315	Bipolare affektive Psychose, gegenwärtig schwere depressive Episode mit psychotischen Symptomen	77	0,2%	0,52%
F316	Bipolare affektive Psychose, gegenwärtig gemischte Episode	148	0,4%	1,00%
F317	Bipolare affektive Psychose, gegenwärtig remittiert	126	0,3%	0,85%
F318	Sonstige bipolare affektive Störungen	80	0,2%	0,54%
F319	Bipolare affektive Störung, nicht näher bezeichnet	448	1,1%	3,04%
F323	Schwere depressive Episode mit psychotischen Symptomen	389	1,0%	2,64%
F333	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode mit psychotischen Symptomen	300	0,7%	2,03%
F39	Nicht näher bezeichnete affektive Störung	121	0,3%	0,82%
R450	Nervosität	178	0,4%	1,21%
R451	Ruhelosigkeit und Erregung	855	2,1%	5,80%
R452	Unglücklichsein	30	0,1%	0,20%
R453	Demoralisierung und Apathie	30	0,1%	0,20%
R454	Reizbarkeit und Wut	44	0,1%	0,30%
R455	Feindseligkeit	30	0,1%	0,20%
R456	Körperliche Gewalt	30	0,1%	0,20%
R457	Emotioneller Schock oder Stress, nicht näher bezeichnet	30	0,1%	0,20%
R458	Sonstige Symptome, die die Stimmung betreffen	193	0,5%	1,31%
			40116	
			ILU total	14751

3.7.2.2.4 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen

Als Mindestalter wurden 12 Jahre angenommen. Diese Altergrenze konnte aus methodischen Gründen nicht gewürdigt werden. Gemäß Tabellen 3.7.2.2.2.1 und 3.7.2.2.4.1 waren etwa 0,1%o bis 4%o der Patienten jünger als 14 Jahre entsprechend 2 bis 60 Patienten.

Tabelle 3.7.2.2.4.1: Verordnung von Fluphenazin im Alter von <18 Jahren (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	IOLU	ILU	OLU	ILU+OLU
< 1 min	0,00000%	0,00000%	0,00000%	0,000%
1 < 14 min	0,00625%	0,00608%	0,00608%	0,012%
14 < 18 min	0,00000%	0,00608%	0,00608%	0,012%
< 1 max	0,00000%	0,00000%	0,00000%	0,000%
1 < 14 max	0,18603%	0,18082%	0,18082%	0,362%
14 < 18 max	0,00000%	0,18082%	0,18082%	0,362%
AGEGROUP	IOLU	ILU	OLU	ILU+OLU
0 < 18 min	0,00625%	0,01216%	0,01216%	0,024%
0 < 18 max	0,18603%	0,36164%	0,36164%	0,723%

3.7.2.2.5 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen nach Geschlecht

Als Mindestalter wurden 12 Jahre angenommen. Diese Altergrenze konnte aus methodischen Gründen nicht gewürdigt werden. Gemäß Tabellen 3.7.2.2.2.1 und 3.7.2.2.5.1 waren etwa doppelt so viele weibliche Patienten wie männliche jünger als 14 Jahre.

Tabelle 3.7.2.2.5.1: Verordnung von Fluphenazin im Alter von <18 Jahren (max/min gemäß Datenschutzregelung) nach Geschlecht

AGEGROUP	SEX	IOLU	ILU	OLU	SEX	IOLU	ILU	OLU
< 1 min	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%
1 < 14 min	1	0,012%	0,012%	0,012%	2	0,013%	0,000%	0,013%
14 < 18 min	1	0,000%	0,012%	0,012%	2	0,000%	0,013%	0,000%
< 1 max	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%
1 < 14 max	1	0,358%	0,347%	0,347%	2	0,381%	0,000%	0,371%
14 < 18 max	1	0,000%	0,347%	0,347%	2	0,000%	0,371%	0,000%
AGEGROUP	SEX	IOLU	ILU	OLU	SEX	IOLU	ILU	OLU
0 < 18 min	1	0,012%	0,024%	0,024%	2	0,013%	0,013%	0,013%
0 < 18 max	1	0,358%	0,694%	0,694%	2	0,381%	0,371%	0,371%

3.7.2.2.6 Analyse der Diagnosen in der Off-Label-Gruppe

In der OLU-Gruppe waren 192 Diagnosen mit 18.919 Nennungen zu sichten. An Rang 2 fand sich der Kode F329 (Depressive Episode, nicht näher bezeichnet) mit 40,7% der OLU-Gruppe, an Rang 4 der Kode F322 (Schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome) mit 20,1%, an Rang 10 der Kode F459 (Somatoforme Störung, nicht näher bezeichnet) mit 16,2% der OLU-Gruppe. Die disjunkten Kodes aus Kapitel F (Tab. 3.7.2.2.6.1) konnten formal den Off-Label-Use vollständig (105%) erklären.

Tabelle 3.7.2.2.6.1: Verordnung von Fluphenazin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): die Diagnosen aus Kapitel F (229% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
F03	Nicht näher bezeichnete Demenz	115	0,7%	6,7%

F070	Organische Persönlichkeitsstörung	33	0,2%	1,9%
F102	Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol: Abhängigkeitssyndrom	62	0,4%	3,6%
F171	Psychische und Verhaltensstörungen durch Tabak: Schädlicher Gebrauch	137	0,8%	8,0%
F320	Leichte depressive Episode	56	0,3%	3,3%
F321	Mittelgradige depressive Episode	249	1,5%	14,5%
F322	Schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome	344	2,1%	20,1%
F328	Sonstige depressive Episoden	129	0,8%	7,5%
F329	Depressive Episode, nicht näher bezeichnet	696	4,2%	40,7%
F331	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig mittelgradige Episode	142	0,9%	8,3%
F332	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode ohne psychotische Symptome	140	0,8%	8,2%
F339	Rezidivierende depressive Störung, nicht näher bezeichnet	72	0,4%	4,2%
F341	Dysthymia	128	0,8%	7,5%
F410	Panikstörung [episodisch paroxysmale Angst]	79	0,5%	4,6%
F411	Generalisierte Angststörung	178	1,1%	10,4%
F412	Angst und depressive Störung, gemischt	179	1,1%	10,5%
F419	Angststörung, nicht näher bezeichnet	138	0,8%	8,1%
F430	Akute Belastungsreaktion	150	0,9%	8,8%
F431	Posttraumatische Belastungsstörung	31	0,2%	1,8%
F432	Anpassungsstörungen	122	0,7%	7,1%
F450	Somatisierungsstörung	159	1,0%	9,3%
F452	Hypochondrische Störung	31	0,2%	1,8%
F458	Sonstige somatoforme Störungen	37	0,2%	2,2%
F459	Somatoforme Störung, nicht näher bezeichnet	277	1,7%	16,2%
F480	Neurasthenie	68	0,4%	4,0%
F709	Leichte Intelligenzminderung: Ohne Angabe einer Verhaltensstörung	42	0,3%	2,5%
F718	Mittelgradige Intelligenzminderung: Sonstige Verhaltensstörung	42	0,3%	2,5%
F721	Schwere Intelligenzminderung: Deutliche Verhaltensstörung, die	85	0,5%	5,0%

	Beobachtung oder Behandlung erfordert			
F799	Nicht näher bezeichnete Intelligenzminderung: Ohne Angabe einer Verhaltensstörung	127	0,8%	7,4%

Beim Vergleich der Häufigkeiten (Anteil an der Gruppe) der Nennungen der ICD-Kodes der OLU-Gruppe mit den Häufigkeiten derselben Kodes der ILU-Gruppe wurden 2 Kodes der OLU-Gruppe in der ILU-Gruppe nicht angetroffen, ohne daß sich hieraus Motive für Off-Label-Use hätten ableiten lassen. Die angetroffenen Kodes bedeuten, daß in der ILU-Gruppe alle Diagnosen als Komorbiditäten oder Diagnosewechsel im Beobachtungszeitraum vertreten waren, die in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use hätten motiviert haben können, sofern es sich nicht um scheinbaren Off-Label-Use infolge unvollständiger Kodierung handelte. 117 Kodes waren in der OLU-Gruppe häufiger als in der ILU-Gruppe, 75 Kodes in der ILU-Gruppe (Abb. 3.7.2.2.6.1). Formallogisch kann nicht davon ausgegangen werden, nur die in der OLU-Gruppe häufigeren Diagnosen kämen als Motiv für einen Off-Label-Use in Frage, denn z.B. eine Komorbidität in der ILU-Gruppe kann sehr wohl in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use initiiert haben. Zu den – nicht zwangsläufig disjunkten - Diagnosen mit den größten Unterschieden der Häufigkeiten gehörten Depressionen, Angststörungen, somatoforme Störungen und chronische Schmerzen (Tab. 3.7.2.2.6.2).

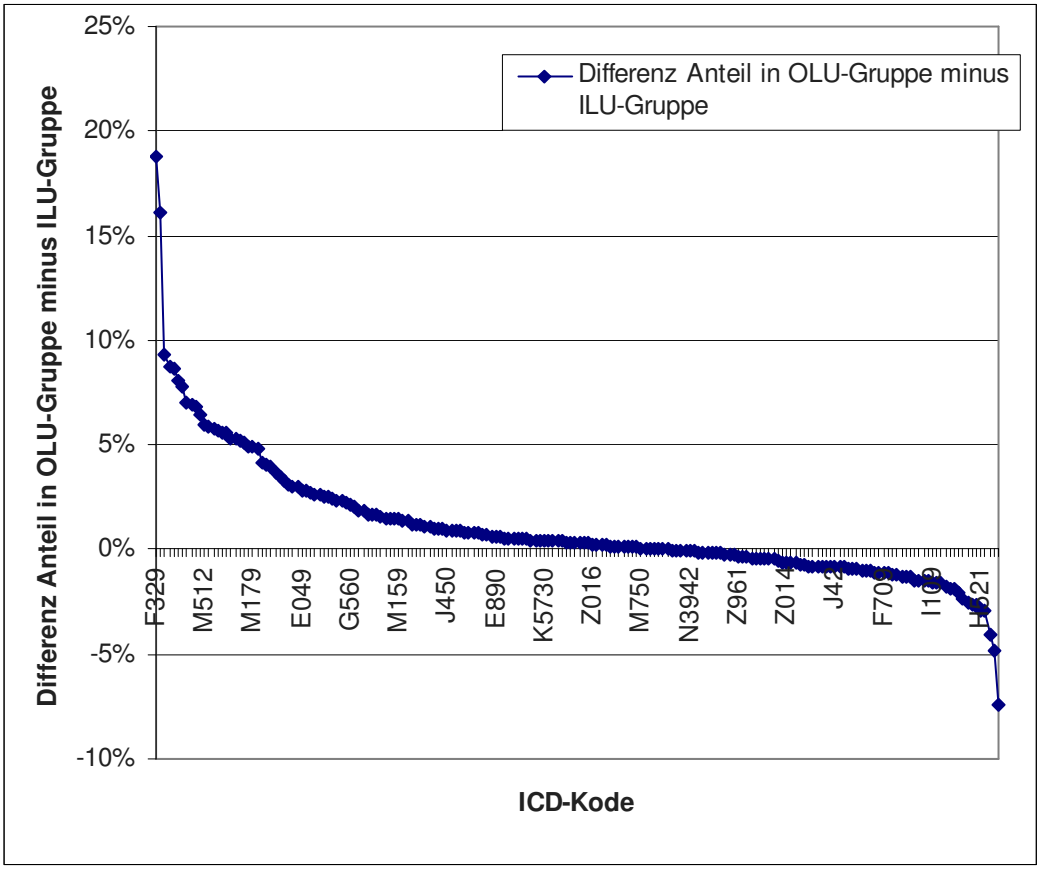


Abbildung 3.7.2.2.6.1: Verordnung von Fluphenazin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe)

Tabelle 3.7.2.2.6.2: Verordnung von Fluphenazin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Die 20 Diagnosen mit den größten Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) der Diagnosen (132% der ILU-Gruppe, 287% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	Differenz Anteil in OLU-Gruppe minus ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an ILU total	ErsterWert von Anteil an OLU-Gruppe	ErsterWert von ICD_TITEL_2010/2011
F329	18,79%	21,86%	40,65%	Depressive Episode, nicht näher bezeichnet
F322	16,11%	3,98%	20,09%	Schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome
F321	9,28%	5,26%	14,54%	Mittelgradige depressive Episode
G542	8,70%	0,00%	8,70%	Läsionen der Zervikalwurzeln, anderenorts nicht klassifiziert
M542	8,67%	5,58%	14,25%	Zervikalneuralgie
F459	8,10%	8,08%	16,18%	Somatoforme Störung, nicht näher bezeichnet
F412	7,77%	2,68%	10,46%	Angst und depressive Störung, gemischt
M531	7,05%	3,40%	10,46%	Zervikobrachial-Syndrom
F450	6,88%	2,41%	9,29%	Somatisierungsstörung
I1090	6,83%	35,81%	42,64%	Essentielle Hypertonie, nicht näher bezeichnet: Ohne Angabe einer hypertensiven Krise
F411	6,45%	3,95%	10,40%	Generalisierte Angststörung
M512	6,02%	3,21%	9,23%	Sonstige näher bezeichnete Bandscheibenverlagerung
M5416	5,91%	6,06%	11,97%	Radikulopathie: Lumbalbereich
E780	5,75%	13,29%	19,04%	Reine Hypercholesterinämie
M5399	5,68%	3,26%	8,94%	Krankheit der Wirbelsäule und des Rückens, nicht näher bezeichnet: Nicht näher bezeichnete Lokalisation
F430	5,58%	3,18%	8,76%	Akute Belastungsreaktion
F331	5,57%	2,73%	8,29%	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig mittelgradige Episode
F341	5,32%	2,16%	7,48%	Dysthymia
G442	5,28%	1,96%	7,24%	Spannungskopfschmerz
R522	5,16%	3,31%	8,47%	Sonstiger chronischer Schmerz

Eine seltene Krankheit als spezifische Indikation für einen Off-Label-Use von Fluphenazin konnte nicht erkannt werden.

3.7.2.3 Bewertung:

Fluphenazin wurde bei etwa 10% off-label verordnet insbesondere bei nicht-psychotischen Zuständen wie Depressionen, Angststörungen, somatoformen Störungen und chronische Schmerzen. Der Off-Label-Use konnte damit quantitativ erklärt sein.

Das Ausmaß von Off-Label-Use durch Unterschreiten des Mindestalters von 12 Jahren konnte aus methodischen Gründen nicht quantifiziert werden. Etwa 0,1‰ bis 4‰ der Patienten waren jünger als 14 Jahre entsprechend 2 bis 60 Patienten.

Das weibliche Geschlecht hatte einen Anteil von etwa 52% an den Versicherten, was sich angesichts der Heterogenität des Anwendungsgebietes nicht aufklären ließ.

3.7.2.3.1 OLU-Relevanz aus Perspektive seltener Krankheiten

Es wurde keine seltene Krankheit als möglicher Grund für einen Off-Label-Use von Fluphenazin entdeckt.

3.7.2.3.2 OLU-Relevanz aus quantitativer Perspektive

Fluphenazin wurde bei etwa 10% off-label eingesetzt.

3.7.3 Perphenazin (N05AB03)

3.7.3.1 Anwendungsgebiete (2005/2015)

- Endogene Psychosen, z. B. akute und chronische Schizophrenien, insbesondere katatone und akute paranoid-halluzinatorische Formen
- Psychomotorische Erregungszustände psychotischer Genese

Die optimale Behandlungsdauer ist nicht formal festgeschrieben.

Das Mindestalter wurde mit 18 Jahren angenommen („Es liegen derzeit keine ausreichenden Daten für den Einsatz von Perphenazin bei Kindern und Jugendlichen vor. Der Einsatz von Perphenazin kann deshalb bei Kindern und Jugendlichen nicht empfohlen werden.“).

Operationalisierung der Anwendungsgebiete:

- F06.- Andere psychische Störungen aufgrund einer Schädigung oder Funktionsstörung des Gehirns oder einer körperlichen Krankheit
- F20.- Schizophrenie
- F22.- Anhaltende wahnhafte Störungen
- F23.- Akute vorübergehende psychotische Störungen
- F25.- Schizoaffektive Störungen
- F28 Sonstige nichtorganische psychotische Störungen
- F29 Nicht näher bezeichnete nichtorganische Psychose
- F30.- Manische Episode
- F31.- Bipolare affektive Störung
- F32.3 Schwere depressive Episode mit psychotischen Symptomen
- F33.3 Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode mit psychotischen Symptomen
- F39 Nicht näher bezeichnete affektive Störung
- R45.- Symptome, die die Stimmung betreffen
- F05.- Delir, nicht durch Alkohol oder andere psychotrope Substanzen bedingt
- F10.4 Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol Entzugssyndrom mit Delir
- F11.4 Psychische und Verhaltensstörungen durch Opioide Entzugssyndrom mit Delir
- F12.4 Psychische und Verhaltensstörungen durch Cannabinoide Entzugssyndrom mit Delir
- F13.4 Psychische und Verhaltensstörungen durch Sedativa oder Hypnotika Entzugssyndrom mit Delir
- F14.4 Psychische und Verhaltensstörungen durch Kokain Entzugssyndrom mit Delir
- F15.4 Psychische und Verhaltensstörungen durch andere Stimulanzien, einschließlich Koffein Entzugssyndrom mit Delir
- F16.4 Psychische und Verhaltensstörungen durch Halluzinogene Entzugssyndrom mit Delir
- F18.4 Psychische und Verhaltensstörungen durch flüchtige Lösungsmittel Entzugssyndrom mit Delir

Kritik der Operationalisierung:

Die Operationalisierbarkeit wurde nur als befriedigend bewertet wegen der nosologischen Unspezifität des Anwendungsgebietes. Das Anwendungsgebiet „Psychomotorische Erregungszustände psychotischer Genese“ schließt formal jedwede Form von Psychosen ein,

damit auch Delirien u.a. bei Abhängigkeiten von psychotropen Substanzen. Es fragt sich, ob dies tatsächlich so gemeint ist.

3.7.3.2 Ergebnisse:

3.7.3.2.1 Übersicht: Verordnungen nach Altersgruppen

Mit Perphenazin wurden n=8.280 (OLU + ILU) bzw. n=7.711 (ILU + IOLU) Patienten behandelt (Tab. 3.7.3.2.1.1). Bei 99,93% der Patienten standen der Auswertung ambulant und ggf. anläßlich eines stationären Aufenthaltes im Beobachtungszeitraum kodierte Diagnosen, bei dem Rest ausschließlich anläßlich eines stationären Aufenthaltes kodierte Diagnosen zur Verfügung. Patienten mit IOLU machten etwa 68% der OLU-Patienten aus, weshalb auf gesonderte Sichtung der Diagnosen in der IOLU-Gruppe verzichtet wurde. In erster Betrachtung gemäß Operationalisierung betrug ILU 79%, OLU 21% bzw. IOLU 16%.

Tabelle 3.7.3.2.1.1: Verordnung von Perphenazin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter off-label-use (OLU) und als inzidenter off-label-use (IOLU)

	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU	Anteil IOLU an OLU	Anteil ambulant
	1208	6503	1777	67,98%	
total	7711		8280		
total	15,7%	78,5%	21,5%		
ambulant	1324	6326	1948	67,97%	
	7650		8274		
	17,3%	76,5%	23,5%		99,93%

Die drei Gruppen (ILU, OLU, IOLU) wiesen – soweit die Datenschutzregelung dies ermessen lässt - ähnliche Altersverteilungen auf (Tab. 3.7.3.2.1.2).

Tabelle 3.7.3.2.1.2: Verordnung von Perphenazin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter off-label-use (OLU) und als inzidenter off-label-use (IOLU) nach Altersgruppen (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU
< 1			
1 < 14	30		30
14 < 18	30	30	30
18 < 30	84	396	110
30 < 40	122	691	156
40 < 50	220	1453	309
50 < 60	265	1534	394
60 < 70	176	1039	269
70 < 80	210	904	320
80 < 90	103	412	176
90 < 100	30	70	38
>= 100	30	30	30

subtotal min	1184	6501	1775
subtotal max	1300	6559	1862
total min	7685		8276
total max	7859		8421
total min	15,4%	78,6%	21,4%
total max	16,5%	77,9%	22,1%

3.7.3.2.2 Übersicht: Verordnungen nach Geschlecht und Altersgruppen

Bei einem Anteil des weiblichen Geschlechts von etwa 59% („1“) lag die Quote des OLU beim weiblichen Geschlecht („1“) um relativ 17% bis 28% höher als beim männlichen („2“) Geschlecht (Tab. 3.7.3.2.2.1; Abb. 3.7.3.2.2.1).

Tabelle 3.7.3.2.2.1: Verordnung von Perphenazin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter off-label-use (OLU) und als inzidenter off-label-use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht (1=w, 2=m) (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	SEX	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU	SEX	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU
< 1	1				2	0	0	0
1 < 14	1				2	30	0	30
14 < 18	1		30		2	30	0	30
18 < 30	1	51	137	67	2	33	259	43
30 < 40	1	84	305	101	2	38	386	55
40 < 50	1	129	751	173	2	91	702	136
50 < 60	1	161	894	230	2	104	640	164
60 < 70	1	113	636	172	2	63	403	97
70 < 80	1	140	618	228	2	70	286	92
80 < 90	1	82	332	145	2	30	80	31
90 < 100	1	30	63	34	2	30	30	30
>= 100	1	30	30	30	2	0	0	0
subtotal min		762	3738	1151		403	2757	621
subtotal max		820	3796	1180		519	2786	708
total min		4500		4889		3160		3378
total max		4616		4976		3305		3494
total min		16,9%	76,5%	23,5%		12,8%	81,6%	18,4%
total max		17,8%	76,3%	23,7%		15,7%	79,7%	20,3%
total min								8267
total max								8470
total min				59,1%				40,9%
total max				58,7%				41,3%

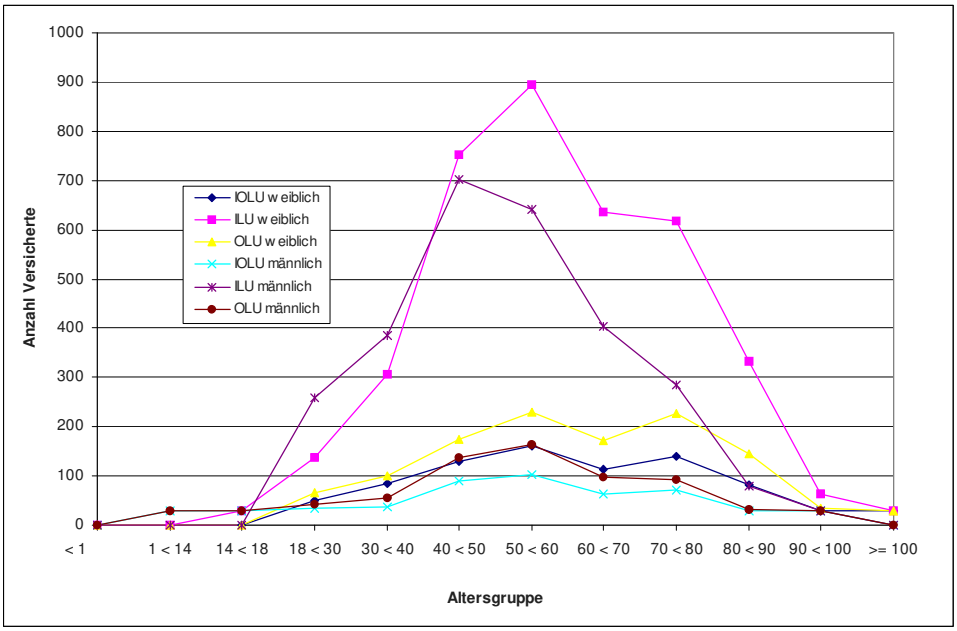


Abbildung 3.7.3.2.2.1: Verordnung von Perphenazin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter off-label-use (OLU) und als inzidenter off-label-use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht

3.7.3.2.3 Analyse der Diagnosen in der In-Label-Gruppe

In der ILU-Gruppe fanden sich 16.853 Nennungen von 69 Kodes gemäß Operationalisierung, also mehr als das Doppelte der Größe der ILU-Gruppe (Tab. 3.7.3.2.3.1). Ursachen können nur Mehrfachkodierungen sein, also Komorbiditäten und oder infolge zwischen Ärzten und über die Quartale variierender Kodiergewohnheiten wechselnde Kodes, auch unterschiedliche Kodes zum selben Sachverhalt. Dennoch ist sicher, daß jedem Versicherten der ILU-Gruppe mindestens einmal einer dieser In-Label-Kodes zugeordnet wurde. Führend war der Kode F200 (Paranoide Schizophrenie) mit etwa 48% der ILU-Gruppe.

Tabelle 3.7.3.2.3.1: Verordnung von Perphenazin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU): Versicherte mit Nennung der Indikationen

ICD CODE	ICD_TITEL_2010/2011	CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen	Anteil an ILU total
F050	Delir ohne Demenz	30	0,2%	0,46%
F051	Delir bei Demenz	77	0,5%	1,18%
F058	Sonstige Formen des Delirs	30	0,2%	0,46%
F059	Delir, nicht näher bezeichnet	35	0,2%	0,54%
F060	Organische Halluzinose	43	0,3%	0,66%
F061	Organische katatone Störung	30	0,2%	0,46%
F062	Organische wahnhafte [schizophreniforme] Störung	207	1,2%	3,18%
F063	Organische affektive Störungen	148	0,9%	2,28%
F064	Organische Angststörung	30	0,2%	0,46%
F065	Organische dissoziative Störung	30	0,2%	0,46%
F066	Organische emotional labile [asthenische] Störung	30	0,2%	0,46%
F067	Leichte kognitive Störung	77	0,5%	1,18%

F068	Sonstige näher bezeichnete organische psychische Störungen aufgrund einer Schädigung oder Funktionsstörung des Gehirns oder einer körperlichen Krankheit	146	0,9%	2,25%
F069	Nicht näher bezeichnete organische psychische Störung aufgrund einer Schädigung oder Funktionsstörung des Gehirns oder einer körperlichen Krankheit	396	2,3%	6,09%
F104	Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol: Entzugssyndrom mit Delir	30	0,2%	0,46%
F114	Psychische und Verhaltensstörungen durch Opioide: Entzugssyndrom mit Delir	30	0,2%	0,46%
F134	Psychische und Verhaltensstörungen durch Sedativa oder Hypnotika: Entzugssyndrom mit Delir	30	0,2%	0,46%
F200	Paranoide Schizophrenie	3039	18,0%	46,73%
F201	Hebephrene Schizophrenie	145	0,9%	2,23%
F202	Katatone Schizophrenie	90	0,5%	1,38%
F203	Undifferenzierte Schizophrenie	141	0,8%	2,17%
F204	Postschizophrene Depression	91	0,5%	1,40%
F205	Schizophrenes Residuum	1150	6,8%	17,68%
F206	Schizophrenia simplex	47	0,3%	0,72%
F208	Sonstige Schizophrenie	293	1,7%	4,51%
F209	Schizophrenie, nicht näher bezeichnet	1661	9,9%	25,54%
F220	Wahnhafte Störung	938	5,6%	14,42%
F228	Sonstige anhaltende wahnhafte Störungen	51	0,3%	0,78%
F229	Anhaltende wahnhafte Störung, nicht näher bezeichnet	60	0,4%	0,92%
F230	Akute polymorphe psychotische Störung ohne Symptome einer Schizophrenie	92	0,5%	1,41%
F231	Akute polymorphe psychotische Störung mit Symptomen einer Schizophrenie	65	0,4%	1,00%
F232	Akute schizophreniforme psychotische Störung	69	0,4%	1,06%
F233	Sonstige akute vorwiegend wahnhafte psychotische Störungen	81	0,5%	1,25%
F238	Sonstige akute vorübergehende psychotische Störungen	30	0,2%	0,46%
F239	Akute vorübergehende psychotische Störung, nicht näher bezeichnet	211	1,3%	3,24%
F250	Schizoaffektive Störung, gegenwärtig manisch	297	1,8%	4,57%
F251	Schizoaffektive Störung, gegenwärtig depressiv	528	3,1%	8,12%
F252	Gemischte schizoaffektive Störung	490	2,9%	7,53%
F258	Sonstige schizoaffektive Störungen	114	0,7%	1,75%
F259	Schizoaffektive Störung, nicht näher bezeichnet	685	4,1%	10,53%
F28	Sonstige nichtorganische psychotische Störungen	98	0,6%	1,51%
F29	Nicht näher bezeichnete nichtorganische Psychose	2192	13,0%	33,71%
F300	Hypomanie	30	0,2%	0,46%
F301	Manie ohne psychotische Symptome	30	0,2%	0,46%
F302	Manie mit psychotischen Symptomen	34	0,2%	0,52%
F308	Sonstige manische Episoden	30	0,2%	0,46%

F309	Manische Episode, nicht näher bezeichnet	47	0,3%	0,72%
F310	Bipolare affektive Störung, gegenwärtig hypomanische Episode	58	0,3%	0,89%
F311	Bipolare affektive Störung, gegenwärtig manische Episode ohne psychotische Symptome	73	0,4%	1,12%
F312	Bipolare affektive Störung, gegenwärtig manische Episode mit psychotischen Symptomen	83	0,5%	1,28%
F313	Bipolare affektive Störung, gegenwärtig leichte oder mittelgradige depressive Episode	132	0,8%	2,03%
F314	Bipolare affektive Störung, gegenwärtig schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome	91	0,5%	1,40%
F315	Bipolare affektive Psychose, gegenwärtig schwere depressive Episode mit psychotischen Symptomen	52	0,3%	0,80%
F316	Bipolare affektive Psychose, gegenwärtig gemischte Episode	84	0,5%	1,29%
F317	Bipolare affektive Psychose, gegenwärtig remittiert	90	0,5%	1,38%
F318	Sonstige bipolare affektive Störungen	48	0,3%	0,74%
F319	Bipolare affektive Störung, nicht näher bezeichnet	240	1,4%	3,69%
F323	Schwere depressive Episode mit psychotischen Symptomen	384	2,3%	5,90%
F333	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode mit psychotischen Symptomen	329	2,0%	5,06%
F39	Nicht näher bezeichnete affektive Störung	57	0,3%	0,88%
R450	Nervosität	97	0,6%	1,49%
R451	Ruhelosigkeit und Erregung	509	3,0%	7,83%
R452	Unglücklichsein	30	0,2%	0,46%
R453	Demoralisierung und Apathie	30	0,2%	0,46%
R454	Reizbarkeit und Wut	30	0,2%	0,46%
R455	Feindseligkeit	30	0,2%	0,46%
R456	Körperliche Gewalt	30	0,2%	0,46%
R457	Emotioneller Schock oder Stress, nicht näher bezeichnet	30	0,2%	0,46%
R458	Sonstige Symptome, die die Stimmung betreffen	118	0,7%	1,81%
			16853	
			ILU total	6503

3.7.3.2.4 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen

Als Mindestalter wurden 18 Jahre angenommen. Gemäß Tabellen 3.7.3.2.2.1 und 3.7.3.2.4.1 waren etwa 0,04% bis 1% der Patienten jünger als 18 Jahre entsprechend 3 bis 90 Patienten.

Tabelle 3.7.3.2.4.1: Verordnung von Perphenazin im Alter von <18 Jahren (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	IOLU	ILU	OLU	ILU+OLU
< 1 min	0,00000%	0,00000%	0,00000%	0,000%
1 < 14 min	0,01301%	0,00000%	0,01208%	0,012%
14 < 18 min	0,01301%	0,01208%	0,01208%	0,024%
< 1 max	0,00000%	0,00000%	0,00000%	0,000%
1 < 14 max	0,38173%	0,00000%	0,35625%	0,356%
14 < 18 max	0,38173%	0,35625%	0,35625%	0,713%
AGEGROUP	IOLU	ILU	OLU	ILU+OLU
0 < 18 min	0,02602%	0,01208%	0,02417%	0,036%
0 < 18 max	0,76346%	0,35625%	0,71250%	1,069%

3.7.3.2.5 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen nach Geschlecht

Als Mindestalter wurden 18 Jahre angenommen. Gemäß Tabellen 3.7.3.2.2.1 und 3.7.3.2.5.1 waren doppelt soviele männliche als weibliche Patienten jünger als 18 Jahre.

Tabelle 3.7.3.2.5.1: Verordnung von Perphenazin im Alter von <18 Jahren (max/min gemäß Datenschutzregelung) nach Geschlecht

AGEGROUP	SEX	IOLU	ILU	OLU	SEX	IOLU	ILU	OLU
< 1 min	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%
1 < 14 min	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,032%	0,000%	0,030%
14 < 18 min	1	0,000%	0,020%	0,000%	2	0,032%	0,000%	0,030%
< 1 max	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%
1 < 14 max	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,908%	0,000%	0,859%
14 < 18 max	1	0,000%	0,603%	0,000%	2	0,908%	0,000%	0,859%
AGEGROUP	SEX	IOLU	ILU	OLU	SEX	IOLU	ILU	OLU
0 < 18 min	1	0,000%	0,020%	0,000%	2	0,063%	0,000%	0,059%
0 < 18 max	1	0,000%	0,603%	0,000%	2	1,815%	0,000%	1,717%

3.7.3.2.6 Analyse der Diagnosen in der Off-Label-Gruppe

In der OLU-Gruppe waren 202 Diagnosen mit 19.324 Nennungen zu sichten. An Rang 1 fand sich der Kode F329 (Depressive Episode, nicht näher bezeichnet) mit 41,3% der OLU-Gruppe, an Rang 5 der Kode F321 (Mittelgradige depressive Episode) mit 17,8%, an Rang 10 der Kode F322 (Schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome) mit 16,8% der OLU-Gruppe. Die disjunkten Kodes (Tab. 3.7.3.2.6.1) konnten formal den Off-Label-Use vollständig (121%) erklären, sofern Polydiagnosen und Diagnosewechsel im Beobachtungszeitraum ignoriert wurden, was nicht wirklich zulässig war.

Tabelle 3.7.3.2.6.1: Verordnung von Perphenazin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als off-label-use (OLU): die Diagnosen aus Kapitel F sowie ausgewählte Kodes auf Kapitel G und R (278% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
F329	Depressive Episode, nicht näher bezeichnet	734	14,9%	41,3%
F321	Mittelgradige depressive Episode	317	6,4%	17,8%
F322	Schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome	299	6,1%	16,8%
F459	Somatoforme Störung, nicht näher bezeichnet	252	5,1%	14,2%
F332	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode ohne psychotische Symptome	214	4,3%	12,0%
F412	Angst und depressive Störung, gemischt	210	4,3%	11,8%
F331	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig mittelgradige Episode	208	4,2%	11,7%
F432	Anpassungsstörungen	184	3,7%	10,4%
F03	Nicht näher bezeichnete Demenz	183	3,7%	10,3%
F341	Dysthymia	161	3,3%	9,1%
F411	Generalisierte Angststörung	154	3,1%	8,7%
F419	Angststörung, nicht näher bezeichnet	150	3,0%	8,4%
F450	Somatisierungsstörung	145	2,9%	8,2%
F339	Rezidivierende depressive Störung, nicht näher bezeichnet	138	2,8%	7,8%
F410	Panikstörung [episodisch paroxysmale Angst]	132	2,7%	7,4%
R522	Sonstiger chronischer Schmerz	124	2,5%	7,0%
F171	Psychische und Verhaltensstörungen durch Tabak: Schädlicher Gebrauch	120	2,4%	6,8%
F328	Sonstige depressive Episoden	116	2,4%	6,5%
F799	Nicht näher bezeichnete Intelligenzminderung: Ohne Angabe einer Verhaltensstörung	111	2,3%	6,2%
F102	Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol: Abhängigkeitssyndrom	103	2,1%	5,8%
F070	Organische Persönlichkeitsstörung	94	1,9%	5,3%
G479	Schlafstörung, nicht näher bezeichnet	81	1,6%	4,6%
F320	Leichte depressive Episode	72	1,5%	4,1%
F431	Posttraumatische Belastungsstörung	61	1,2%	3,4%
F480	Neurasthenie	56	1,1%	3,2%
F430	Akute Belastungsreaktion	53	1,1%	3,0%
F6031	Emotional instabile Persönlichkeitsstörung: Borderline-Typ	50	1,0%	2,8%
F330	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig leichte Episode	46	0,9%	2,6%
G470	Ein- und Durchschlafstörungen	44	0,9%	2,5%
R529	Schmerz, nicht näher bezeichnet	44	0,9%	2,5%
F439	Reaktion auf schwere Belastung, nicht näher bezeichnet	40	0,8%	2,3%
F101	Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol: Schädlicher Gebrauch	36	0,7%	2,0%
F609	Persönlichkeitsstörung, nicht näher bezeichnet	36	0,7%	2,0%
G10	Chorea Huntington	36	0,7%	2,0%

F452	Hypochondrische Störung	34	0,7%	1,9%
F458	Sonstige somatoforme Störungen	33	0,7%	1,9%
F451	Undifferenzierte Somatisierungsstörung	31	0,6%	1,7%
F4540	Anhaltende somatoforme Schmerzstörung	30	0,6%	1,7%

Beim Vergleich der Häufigkeiten (Anteil an der Gruppe) der Nennungen der ICD-Kodes der OLU-Gruppe mit den Häufigkeiten derselben Kodes der ILU-Gruppe wurden alle Kodes der OLU-Gruppe in der ILU-Gruppe angetroffen. Die angetroffenen Kodes bedeuten, daß in der ILU-Gruppe alle Diagnosen als Komorbiditäten oder Diagnosewechsel im Beobachtungszeitraum vertreten waren, die in der OLU-Gruppe den off-label-use hätten motiviert haben können, sofern es sich nicht um scheinbaren off-label-use infolge unvollständiger Kodierung handelte. 89 Kodes waren in der OLU-Gruppe häufiger als in der ILU-Gruppe, 113 Kodes in der ILU-Gruppe (Abb. 3.7.3.2.6.1). Formallogisch kann nicht davon ausgegangen werden, nur die in der OLU-Gruppe häufigeren Diagnosen kämen als Motiv für einen off-label-use in Frage, denn z.B. eine Komorbidität in der ILU-Gruppe kann sehr wohl in der OLU-Gruppe den off-label-use initiiert haben. Zu den – nicht zwangsläufig disjunkten - Diagnosen mit den größten Unterschieden der Häufigkeiten gehörten Depressionen, Angststörungen und somatoforme Störungen (Tab. 3.7.3.2.6.2).

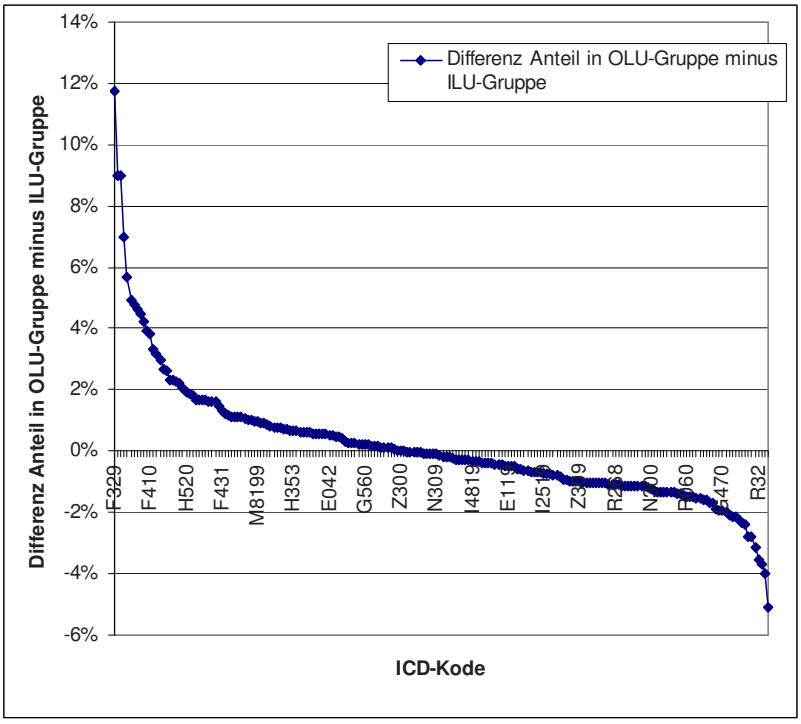


Abbildung 3.7.3.2.6.1: Verordnung von Perphenazin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als off-label-use (OLU): Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe)

Tabelle 3.7.3.2.6.2: Verordnung von Perphenazin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als off-label-use (OLU): Die 20 Diagnosen mit den größten Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) der Diagnosen (190% der ILU-Gruppe, 285% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	Differenz Anteil in OLU-Gruppe minus ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an ILU total	ErsterWert von Anteil an OLU-Gruppe	ErsterWert von ICD_TITEL_2010/2011
F329	11,77%	29,54%	41,31%	Depressive Episode, nicht näher bezeichnet
F321	9,01%	8,83%	17,84%	Mittelgradige depressive Episode
F322	8,97%	7,86%	16,83%	Schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome
F412	6,96%	4,86%	11,82%	Angst und depressive Störung, gemischt
F331	5,66%	6,04%	11,71%	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig mittelgradige Episode
F332	4,91%	7,14%	12,04%	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode ohne psychotische Symptome
F450	4,76%	3,40%	8,16%	Somatisierungsstörung
F341	4,63%	4,43%	9,06%	Dysthymia
I1090	4,46%	35,72%	40,18%	Essentielle Hypertonie, nicht näher bezeichnet: Ohne Angabe einer hypertensiven Krise
F459	4,25%	9,93%	14,18%	Somatoforme Störung, nicht näher bezeichnet
F432	3,93%	6,43%	10,35%	Anpassungsstörungen
F410	3,81%	3,61%	7,43%	Panikstörung [episodisch paroxysmale Angst]
M512	3,34%	4,09%	7,43%	Sonstige näher bezeichnete Bandscheibenverlagerung
I1000	3,20%	17,01%	20,20%	Benigne essentielle Hypertonie: Ohne Angabe einer hypertensiven Krise
R522	3,00%	3,98%	6,98%	Sonstiger chronischer Schmerz
I259	2,69%	6,60%	9,29%	Chronische ischämische Herzkrankheit, nicht näher bezeichnet
F419	2,61%	5,83%	8,44%	Angststörung, nicht näher bezeichnet
F328	2,35%	4,18%	6,53%	Sonstige depressive Episoden
E780	2,31%	15,36%	17,67%	Reine Hypercholesterinämie
F339	2,26%	5,51%	7,77%	Rezidivierende depressive Störung, nicht näher bezeichnet

Als seltene Krankheit als mögliche Indikation für einen off-label-use von Perphenazin konnte G10 (Chorea Huntington) mit 2% der OLU-Gruppe identifiziert werden.

3.7.3.3 Bewertung:

Perphenazin wurde bei etwa 22% off-label verordnet insbesondere bei nicht-psychotischen Zuständen wie Depressionen, Angststörungen, somatoformen Störungen. Der Off-Label-Use konnte damit quantitativ erklärt sein.

Das Mindestalter wurde mit 18 Jahren angenommen. Etwa 0,04% bis % der Patienten waren jünger als 18 Jahre entsprechend 3 bis 90 Patienten.

Das weibliche Geschlecht hatte einen Anteil von etwa 59% an den Versicherten, was sich angesichts der Heterogenität des Anwendungsgebietes nicht ohne unvertretbaren Aufwand aufklären ließ.

3.7.3.3.1 OLU-Relevanz aus Perspektive seltener Krankheiten

Als seltene Krankheit als mögliche Indikation für einen off-label-use von Perphenazin konnte G10 (Chorea Huntington) mit 2% der OLU-Gruppe identifiziert werden.

3.7.3.3.2 OLU-Relevanz aus quantitativer Perspektive

Perphenazin wurde bei etwa 22% off-label eingesetzt.

3.7.4 Perazin (N05AB10)

3.7.4.1 Anwendungsgebiete (2004/2013)

- Akute psychotische Syndrome mit Wahn, Halluzinationen, Denkstörungen, Ich-Störungen
- Katatone Syndrome
- Chronisch verlaufende endogene und exogene Psychosen (zur Symptomsuppression und Rezidivprophylaxe der Schizophrenie)
- Maniforme Syndrome
- Psychomotorische Erregungszustände

Die optimale Behandlungsdauer ist nicht formal festgeschrieben.

Das Mindestalter wurde mit 16 Jahren angenommen („Kinder und Jugendliche unter 16 Jahren sind von der Behandlung mit Perazindimalonat auszunehmen, da

kein ausreichendes klinisches Erkenntnismaterial vorliegt.“).

Operationalisierung der Anwendungsgebiete:

- F06.- Andere psychische Störungen aufgrund einer Schädigung oder Funktionsstörung des Gehirns oder einer körperlichen Krankheit
- F20.- Schizophrenie
- F22.- Anhaltende wahnhafte Störungen
- F23.- Akute vorübergehende psychotische Störungen
- F25.- Schizoaffektive Störungen
- F28 Sonstige nichtorganische psychotische Störungen
- F29 Nicht näher bezeichnete nichtorganische Psychose
- F30.- Manische Episode
- F31.- Bipolare affektive Störung
- F32.3 Schwere depressive Episode mit psychotischen Symptomen
- F33.3 Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode mit psychotischen Symptomen
- F39 Nicht näher bezeichnete affektive Störung
- R45.- Symptome, die die Stimmung betreffen

Kritik der Operationalisierung:

Die Operationalisierbarkeit wurde nur als befriedigend bewertet wegen der nosologischen Unspezifität des Anwendungsgebietes.

3.7.4.2 Ergebnisse:

3.7.4.2.1 Übersicht: Verordnungen nach Altersgruppen

Mit Perazin wurden n=65.142 (OLU + ILU) bzw. n=58.984 (ILU + IOLU) Patienten behandelt (Tab. 3.7.4.2.1.1). Bei 99,93% der Patienten standen der Auswertung ambulant und ggf. anläßlich eines stationären Aufenthaltes im Beobachtungszeitraum kodierte Diagnosen, bei dem Rest ausschließlich anläßlich eines stationären Aufenthaltes kodierte Diagnosen zur Verfügung. Patienten mit IOLU machten etwa 75% der OLU-Patienten aus, weshalb auf gesonderte Sichtung

der Diagnosen in der IOLU-Gruppe verzichtet wurde. In erster Betrachtung gemäß Operationalisierung betrug ILU 62%, OLU 38% bzw. IOLU 31%.

Tabelle 3.7.4.2.1.1: Verordnung von Perazin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU)

	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU	Anteil IOLU an OLU	Anteil ambulant
	18467	40517	24625	74,99%	
total	58984		65142		
total	31,3%	62,2%	37,8%		
ambulant	19680	38874	26223	75,05%	
	58554		65097		
	33,6%	59,7%	40,3%		99,93%

Die drei Gruppen (ILU, OLU, IOLU) wiesen – soweit die Datenschutzregelung dies ermessen lässt - ähnliche Altersverteilungen auf (Tab. 3.7.4.2.1.2).

Tabelle 3.7.4.2.1.2: Verordnung von Perazin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU
< 1			
1 < 14	30	30	30
14 < 18	73	51	89
18 < 30	2437	3104	3021
30 < 40	2779	4792	3561
40 < 50	4390	10014	5830
50 < 60	4102	10376	5583
60 < 70	2116	5906	2943
70 < 80	1582	4304	2201
80 < 90	821	1677	1149
90 < 100	150	285	222
>= 100	30	30	30
subtotal min	18452	40511	24601
subtotal max	18510	40569	24659
total min	58963		65112
total max	59079		65228
total min	31,3%	62,2%	37,8%
total max	31,3%	62,2%	37,8%

3.7.4.2.2 Übersicht: Verordnungen nach Geschlecht und Altersgruppen

Bei einem Anteil des weiblichen Geschlechts von etwa 59% („1“) lag die Quote des OLU beim weiblichen Geschlecht („1“) um relativ etwa 10% höher als beim männlichen („2“) Geschlecht (Tab. 3.7.4.2.2.1; Abb. 3.7.4.2.2.1).

Tabelle 3.7.4.2.2.1: Verordnung von Perazin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht (1=w, 2=m) (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	SEX	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU	SEX	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU
< 1	1				2	0	0	0
1 < 14	1	30		30	2	30	30	30
14 < 18	1	45	30	51	2	30	30	38
18 < 30	1	1528	1425	1865	2	909	1679	1156
30 < 40	1	1580	2267	2028	2	1199	2525	1533
40 < 50	1	2574	5341	3384	2	1816	4673	2446
50 < 60	1	2458	5982	3302	2	1644	4394	2281
60 < 70	1	1304	3732	1808	2	812	2174	1135
70 < 80	1	1076	2925	1519	2	506	1379	682
80 < 90	1	615	1314	881	2	206	363	268
90 < 100	1	137	250	201	2	30	35	30
>= 100	1	30	30	30	2	0	0	0
subtotal min		11319	23238	15041		7095	17224	9541
subtotal max		11377	23296	15099		7182	17282	9599
total min		34557		38279		24319		26765
total max		34673		38395		24464		26881
total min		32,8%	60,7%	39,3%		29,2%	64,4%	35,6%
total max		32,8%	60,7%	39,3%		29,4%	64,3%	35,7%
total min								65044
total max								65276
total min				58,9%				41,1%
total max				58,8%				41,2%

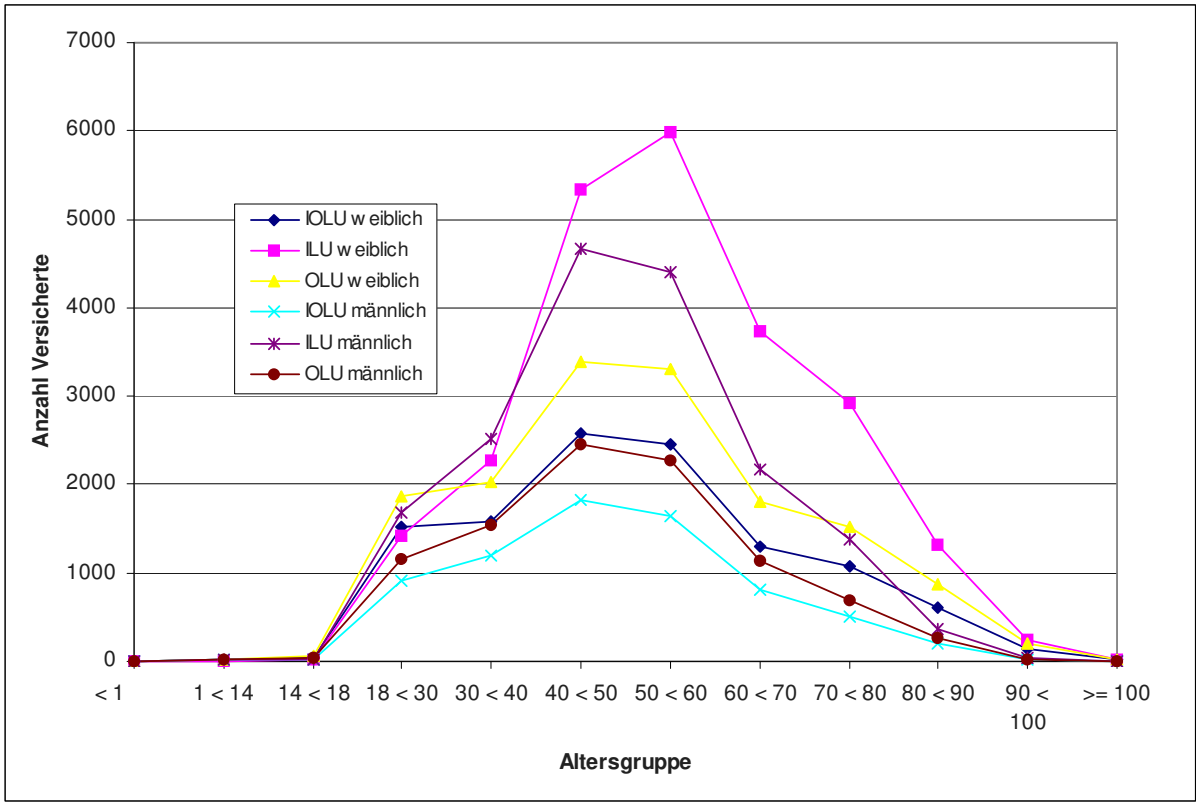


Abbildung 3.7.4.2.2.1: Verordnung von Perazin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht

3.7.4.2.3 Analyse der Diagnosen in der In-Label-Gruppe

In der ILU-Gruppe fanden sich 92.143 Nennungen von 62 Kodes gemäß Operationalisierung, also mehr als das Doppelte der Größe der ILU-Gruppe (Tab. 3.7.4.2.3.1). Ursachen können nur Mehrfachkodierungen sein, also Komorbiditäten und oder infolge zwischen Ärzten und über die Quartale variierender Kodiergewohnheiten wechselnde Kodes, auch unterschiedliche Kodes zum selben Sachverhalt. Dennoch ist sicher, daß jedem Versicherten der ILU-Gruppe mindestens einmal einer dieser In-Label-Kodes zugeordnet wurde. Führend war der Kode F200 (Paranoide Schizophrenie) mit etwa 36% der ILU-Gruppe.

Tabelle 3.7.4.2.3.1: Verordnung von Perazin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU): Versicherte mit Nennung der Indikationen

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen	Anteil an ILU total
F060	Organische Halluzinose	333	0,4%	0,82%
F061	Organische katatone Störung	38	0,0%	0,09%
F062	Organische wahnhafte [schizophreniforme] Störung	1112	1,2%	2,74%
F063	Organische affektive Störungen	958	1,0%	2,36%
F064	Organische Angststörung	101	0,1%	0,25%
F065	Organische dissoziative Störung	30	0,0%	0,07%

F066	Organische emotional labile [asthenische] Störung	126	0,1%	0,31%
F067	Leichte kognitive Störung	668	0,7%	1,65%
F068	Sonstige näher bezeichnete organische psychische Störungen aufgrund einer Schädigung oder Funktionsstörung des Gehirns oder einer körperlichen Krankheit	782	0,8%	1,93%
F069	Nicht näher bezeichnete organische psychische Störung aufgrund einer Schädigung oder Funktionsstörung des Gehirns oder einer körperlichen Krankheit	2555	2,8%	6,31%
F200	Paranoide Schizophrenie	14473	15,7%	35,72%
F201	Hebephrene Schizophrenie	855	0,9%	2,11%
F202	Katatone Schizophrenie	422	0,5%	1,04%
F203	Undifferenzierte Schizophrenie	653	0,7%	1,61%
F204	Postschizophrene Depression	553	0,6%	1,36%
F205	Schizophrenes Residuum	5550	6,0%	13,70%
F206	Schizophrenia simplex	367	0,4%	0,91%
F208	Sonstige Schizophrenie	1566	1,7%	3,87%
F209	Schizophrenie, nicht näher bezeichnet	7948	8,6%	19,62%
F220	Wahnhafte Störung	4702	5,1%	11,61%
F228	Sonstige anhaltende wahnhafte Störungen	275	0,3%	0,68%
F229	Anhaltende wahnhafte Störung, nicht näher bezeichnet	297	0,3%	0,73%
F230	Akute polymorphe psychotische Störung ohne Symptome einer Schizophrenie	650	0,7%	1,60%
F231	Akute polymorphe psychotische Störung mit Symptomen einer Schizophrenie	375	0,4%	0,93%
F232	Akute schizophreniforme psychotische Störung	423	0,5%	1,04%
F233	Sonstige akute vorwiegend wahnhafte psychotische Störungen	388	0,4%	0,96%
F238	Sonstige akute vorübergehende psychotische Störungen	174	0,2%	0,43%
F239	Akute vorübergehende psychotische Störung, nicht näher bezeichnet	1098	1,2%	2,71%
F250	Schizoaffektive Störung, gegenwärtig manisch	1271	1,4%	3,14%
F251	Schizoaffektive Störung, gegenwärtig depressiv	3021	3,3%	7,46%
F252	Gemischte schizoaffektive Störung	2492	2,7%	6,15%
F258	Sonstige schizoaffektive Störungen	623	0,7%	1,54%
F259	Schizoaffektive Störung, nicht näher bezeichnet	3755	4,1%	9,27%
F28	Sonstige nichtorganische psychotische Störungen	614	0,7%	1,52%
F29	Nicht näher bezeichnete nichtorganische Psychose	11088	12,0%	27,37%
F300	Hypomanie	118	0,1%	0,29%
F301	Manie ohne psychotische Symptome	109	0,1%	0,27%
F302	Manie mit psychotischen Symptomen	219	0,2%	0,54%

F308	Sonstige manische Episoden	266	0,3%	0,66%
F309	Manische Episode, nicht näher bezeichnet	293	0,3%	0,72%
F310	Bipolare affektive Störung, gegenwärtig hypomanische Episode	575	0,6%	1,42%
F311	Bipolare affektive Störung, gegenwärtig manische Episode ohne psychotische Symptome	648	0,7%	1,60%
F312	Bipolare affektive Störung, gegenwärtig manische Episode mit psychotischen Symptomen	606	0,7%	1,50%
F313	Bipolare affektive Störung, gegenwärtig leichte oder mittelgradige depressive Episode	1204	1,3%	2,97%
F314	Bipolare affektive Störung, gegenwärtig schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome	1058	1,1%	2,61%
F315	Bipolare affektive Psychose, gegenwärtig schwere depressive Episode mit psychotischen Symptomen	397	0,4%	0,98%
F316	Bipolare affektive Psychose, gegenwärtig gemischte Episode	878	1,0%	2,17%
F317	Bipolare affektive Psychose, gegenwärtig remittiert	766	0,8%	1,89%
F318	Sonstige bipolare affektive Störungen	445	0,5%	1,10%
F319	Bipolare affektive Störung, nicht näher bezeichnet	2299	2,5%	5,67%
F323	Schwere depressive Episode mit psychotischen Symptomen	2924	3,2%	7,22%
F333	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode mit psychotischen Symptomen	2549	2,8%	6,29%
F39	Nicht näher bezeichnete affektive Störung	449	0,5%	1,11%
R450	Nervosität	829	0,9%	2,05%
R451	Ruhelosigkeit und Erregung	3498	3,8%	8,63%
R452	Unglücklichsein	61	0,1%	0,15%
R453	Demoralisierung und Apathie	32	0,0%	0,08%
R454	Reizbarkeit und Wut	190	0,2%	0,47%
R455	Feindseligkeit	79	0,1%	0,19%
R456	Körperliche Gewalt	76	0,1%	0,19%
R457	Emotioneller Schock oder Stress, nicht näher bezeichnet	40	0,0%	0,10%
R458	Sonstige Symptome, die die Stimmung betreffen	1199	1,3%	2,96%
			92143	
			ILU total	40517

3.7.4.2.4 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen

Als Mindestalter wurden 16 Jahre angenommen. Diese Altersgrenze konnte aus methodischen Gründen nicht gewürdigt werden. Gemäß Tabellen 3.7.4.2.2.1 und 3.7.4.2.4.1 waren etwa 0,2% bis 0,3% der Patienten jünger als 18 Jahre entsprechend 142 bis 200 Patienten.

Tabelle 3.7.4.2.4.1: Verordnung von Perazin im Alter von <18 Jahren (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	IOLU	ILU	OLU	ILU+OLU
< 1 min	0,00000%	0,00000%	0,00000%	0,000%
1 < 14 min	0,00170%	0,00154%	0,00154%	0,003%
14 < 18 min	0,12381%	0,07833%	0,13669%	0,215%
< 1 max	0,00000%	0,00000%	0,00000%	0,000%
1 < 14 max	0,05078%	0,04599%	0,04599%	0,092%
14 < 18 max	0,12356%	0,07819%	0,13644%	0,215%
AGEGROUP	IOLU	ILU	OLU	ILU+OLU
0 < 18 min	0,12550%	0,07986%	0,13822%	0,218%
0 < 18 max	0,17434%	0,12418%	0,18244%	0,307%

3.7.4.2.5 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen nach Geschlecht

Als Mindestalter wurden 16 Jahre angenommen. Diese Altersgrenze konnte aus methodischen Gründen nicht gewürdigt werden. Gemäß Tabellen 3.7.4.2.2.1 und 3.7.4.2.5.1 war der Anteil von Patienten jünger als 18 Jahre bei beiden Geschlechtern vergleichbar, soweit die Datenschutzregelung eine Einschätzung zuließ.

Tabelle 3.7.4.2.5.1: Verordnung von Perazin im Alter von <18 Jahren (max/min gemäß Datenschutzregelung) nach Geschlecht

AGEGROUP	SEX	IOLU	ILU	OLU	SEX	IOLU	ILU	OLU
< 1 min	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%
1 < 14 min	1	0,003%	0,000%	0,003%	2	0,004%	0,004%	0,004%
14 < 18 min	1	0,130%	0,003%	0,133%	2	0,004%	0,004%	0,142%
< 1 max	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%
1 < 14 max	1	0,087%	0,000%	0,078%	2	0,123%	0,112%	0,112%
14 < 18 max	1	0,130%	0,078%	0,133%	2	0,123%	0,112%	0,141%
AGEGROUP	SEX	IOLU	ILU	OLU	SEX	IOLU	ILU	OLU
0 < 18 min	1	0,133%	0,003%	0,136%	2	0,008%	0,007%	0,146%
0 < 18 max	1	0,216%	0,078%	0,211%	2	0,245%	0,223%	0,253%

3.7.4.2.6 Analyse der Diagnosen in der Off-Label-Gruppe

In der OLU-Gruppe waren 1.682 Diagnosen mit 494.453 Nennungen zu sichten. An Rang 1 fand sich der Kode F329 (Depressive Episode, nicht näher bezeichnet) mit 44,5% der OLU-Gruppe, an Rang 4 der Kode F321 (Mittelgradige depressive Episode) mit 21,2%, an Rang 3 der Kode F322 (Schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome) mit 21,7% der OLU-Gruppe. Die disjunkten Kodes unter den häufigsten Kodes aus Kapitel F (Tab. 3.7.4.2.6.1) konnten formal den Off-Label-Use vollständig (142%) erklären.

Tabelle 3.7.4.2.6.1: Verordnung von Perazin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): die 20 häufigsten Diagnosen aus Kapitel F (283% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
F329	Depressive Episode, nicht näher bezeichnet	10951	9,1%	44,5%
F322	Schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome	5355	4,4%	21,7%
F321	Mittelgradige depressive Episode	5223	4,3%	21,2%
F331	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig mittelgradige Episode	4835	4,0%	19,6%
F332	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode ohne psychotische Symptome	4141	3,4%	16,8%
F412	Angst und depressive Störung, gemischt	3608	3,0%	14,7%
F432	Anpassungsstörungen	3531	2,9%	14,3%
F459	Somatoforme Störung, nicht näher bezeichnet	3244	2,7%	13,2%
F341	Dysthymia	3214	2,7%	13,1%
F411	Generalisierte Angststörung	3016	2,5%	12,2%
F6031	Emotional instabile Persönlichkeitsstörung: Borderline-Typ	2977	2,5%	12,1%
F410	Panikstörung [episodisch paroxysmale Angst]	2766	2,3%	11,2%
F431	Posttraumatische Belastungsstörung	2620	2,2%	10,6%
F419	Angststörung, nicht näher bezeichnet	2400	2,0%	9,7%
F171	Psychische und Verhaltensstörungen durch Tabak: Schädlicher Gebrauch	2267	1,9%	9,2%
F102	Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol: Abhängigkeitssyndrom	2179	1,8%	8,8%
F339	Rezidivierende depressive Störung, nicht näher bezeichnet	2090	1,7%	8,5%
F450	Somatisierungsstörung	1960	1,6%	8,0%
R522	Sonstiger chronischer Schmerz	1654	1,4%	6,7%
F101	Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol: Schädlicher Gebrauch	1626	1,3%	6,6%

Beim Vergleich der Häufigkeiten (Anteil an der Gruppe) der Nennungen der ICD-Kodes der OLU-Gruppe mit den Häufigkeiten derselben Kodes der ILU-Gruppe wurden 9 Kodes der OLU-Gruppe in der ILU-Gruppe nicht angetroffen. Die angetroffenen Kodes bedeuten, daß in der ILU-Gruppe

alle Diagnosen als Komorbiditäten oder Diagnosewechsel im Beobachtungszeitraum vertreten waren, die in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use hätten motiviert haben können, sofern es sich nicht um scheinbaren Off-Label-Use infolge unvollständiger Kodierung handelte. 570 Kodes waren in der OLU-Gruppe häufiger als in der ILU-Gruppe, 1.112 Kodes in der ILU-Gruppe (Abb. 3.7.4.2.6.1). Formallogisch kann nicht davon ausgegangen werden, nur die in der OLU-Gruppe häufigeren Diagnosen kämen als Motiv für einen Off-Label-Use in Frage, denn z.B. eine Komorbidität in der ILU-Gruppe kann sehr wohl in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use initiiert haben. Zu den – nicht zwangsläufig disjunkten - Diagnosen mit den größten Unterschieden der Häufigkeiten gehörten Depressionen, Angststörungen und somatoforme Störungen (Tab. 3.7.4.2.6.2).

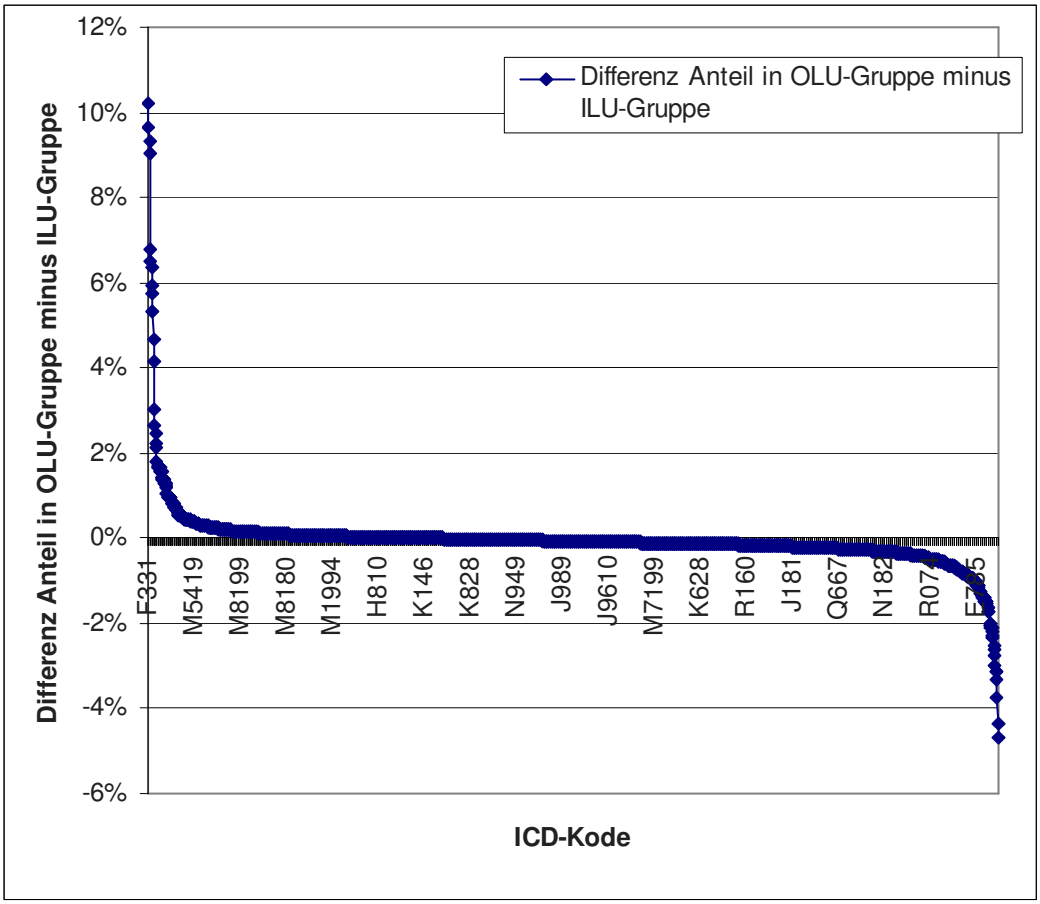


Abbildung 3.7.4.2.6.1: Verordnung von Perazin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe)

Tabelle 3.7.4.2.6.2: Verordnung von Perazin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Die 20 Diagnosen mit den größten Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) der Diagnosen (170% der ILU-Gruppe, 292% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	Differenz Anteil in OLU-Gruppe minus ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an ILU total	ErsterWert von Anteil an OLU-Gruppe	ErsterWert von ICD_TITEL_2010/2011
F331	10,23%	9,40%	19,63%	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig mittelgradige Episode
F322	9,64%	12,11%	21,75%	Schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome
F321	9,34%	11,87%	21,21%	Mittelgradige depressive Episode
F329	9,04%	35,43%	44,47%	Depressive Episode, nicht näher bezeichnet
F412	6,80%	7,86%	14,65%	Angst und depressive Störung, gemischt
F332	6,51%	10,31%	16,82%	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode ohne psychotische Symptome
F341	6,36%	6,69%	13,05%	Dysthymia
F431	5,92%	4,72%	10,64%	Posttraumatische Belastungsstörung
F6031	5,77%	6,32%	12,09%	Emotional instabile Persönlichkeitsstörung: Borderline-Typ
F410	5,35%	5,89%	11,23%	Panikstörung [episodisch paroxysmale Angst]
F432	4,68%	9,66%	14,34%	Anpassungsstörungen
F411	4,16%	8,09%	12,25%	Generalisierte Angststörung
M512	3,00%	5,81%	8,82%	Sonstige näher bezeichnete Bandscheibenverlagerung
F450	2,66%	5,30%	7,96%	Somatisierungsstörung
F419	2,46%	7,29%	9,75%	Angststörung, nicht näher bezeichnet
F6030	2,22%	2,71%	4,93%	Emotional instabile Persönlichkeitsstörung: Impulsiver Typ
F61	2,13%	3,09%	5,21%	Kombinierte und andere Persönlichkeitsstörungen
R522	1,81%	4,91%	6,72%	Sonstiger chronischer Schmerz
M542	1,73%	8,55%	10,28%	Zervikalneuralgie
M531	1,68%	4,44%	6,12%	Zervikobrachial-Syndrom

Eine seltene Krankheit als spezifische Indikation für einen Off-Label-Use von Perazin konnte nicht erkannt werden.

3.7.4.3 Bewertung:

Perazin wurde bei etwa 38% off-label verordnet insbesondere bei nicht-psychotischen Zuständen wie Depressionen, Angststörungen, somatoformen Störungen. Der Off-Label-Use konnte damit quantitativ erklärt sein.

Das Mindestalter von 16 Jahren konnte aus methodischen Gründen nicht gewürdigt werden. Etwa 0,2% bis 0,3% der Patienten waren jünger als 18 Jahre entsprechend 142 bis 200 Patienten.

Das weibliche Geschlecht hatte einen Anteil von etwa 59% an den Versicherten, was sich angesichts der Heterogenität des Anwendungsgebietes nicht ohne unvertretbaren Aufwand aufklären ließ.

3.7.4.3.1 OLU-Relevanz aus Perspektive seltener Krankheiten

Es wurde keine seltene Krankheit als möglicher Grund für einen Off-Label-Use von Perazin entdeckt.

3.7.4.3.2 OLU-Relevanz aus quantitativer Perspektive

Perazin wurde bei etwa 38% off-label eingesetzt.

3.7.5 Thioridazin (N05AC02)

3.7.5.1 Anwendungsgebiete (2003/2014)

Zur Behandlung von Patienten mit chronischen Formen schizophrener und anderer Psychosen, bei denen psychomotorische Unruhe und Erregungszustände im Vordergrund stehen, insbesondere als Alternative oder Begleitmedikation, wenn andere Standardtherapeutika nicht ausreichend wirksam sind.

Die optimale Behandlungsdauer ist nicht formal festgeschrieben.

Das Mindestalter wurde mit 4 Jahren angenommen („sollte bei Kindern nur angewendet werden, wenn sämtliche therapeutische Alternativen ausgeschlossen sind“).

Operationalisierung der Anwendungsgebiete:

- F06.- Andere psychische Störungen aufgrund einer Schädigung oder Funktionsstörung des Gehirns oder einer körperlichen Krankheit
- F20.- Schizophrenie
- F22.- Anhaltende wahnhafte Störungen
- F23.- Akute vorübergehende psychotische Störungen
- F25.- Schizoaffektive Störungen
- F28 Sonstige nichtorganische psychotische Störungen
- F29 Nicht näher bezeichnete nichtorganische Psychose
- F30.- Manische Episode
- F31.- Bipolare affektive Störung
- F32.3 Schwere depressive Episode mit psychotischen Symptomen
- F33.3 Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode mit psychotischen Symptomen
- F39 Nicht näher bezeichnete affektive Störung
- R45.- Symptome, die die Stimmung betreffen

Kritik der Operationalisierung:

Die Operationalisierbarkeit wurde nur als befriedigend bewertet wegen der nosologischen Unspezifität des Anwendungsgebietes und wegen der Randbedingungen, die nicht abgebildet werden konnten.

3.7.5.2 Ergebnisse:

3.7.5.2.1 Übersicht: Verordnungen nach Altersgruppen

Mit Thioridazin wurden n=11.020 (OLU + ILU) bzw. n=9.335 (ILU + IOLU) Patienten behandelt (Tab. 3.7.5.2.1.1). Bei 99,98% der Patienten standen der Auswertung ambulant und ggf. anläßlich eines stationären Aufenthaltes im Beobachtungszeitraum kodierte Diagnosen, bei dem Rest ausschließlich anläßlich eines stationären Aufenthaltes kodierte Diagnosen zur Verfügung. Patienten mit IOLU machten etwa 67% der OLU-Patienten aus, weshalb auf gesonderte Sichtung der Diagnosen in der IOLU-Gruppe verzichtet wurde. In erster Betrachtung gemäß Operationalisierung betrug ILU 54%, OLU 46% bzw. IOLU 37%.

Tabelle 3.7.5.2.1.1: Verordnung von Thioridazin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU)

	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU	Anteil IOLU an OLU	Anteil ambulant
	3422	5913	5107	67,01%	
total	9335		11020		
total	36,7%	53,7%	46,3%		
ambulant	3550	5707	5311	66,84%	
	9257		11018		
	38,3%	51,8%	48,2%		99,98%

Die drei Gruppen (ILU, OLU, IOLU) wiesen – soweit die Datenschutzregelung dies ermessen lässt - ähnliche Altersverteilungen auf (Tab. 3.7.5.2.1.2).

Tabelle 3.7.5.2.1.2: Verordnung von Thioridazin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU
< 1			
1 < 14	30	30	30
14 < 18	30	30	30
18 < 30	145	185	215
30 < 40	223	342	333
40 < 50	457	982	718
50 < 60	664	1372	1013
60 < 70	648	1177	974
70 < 80	724	1206	1085
80 < 90	460	549	630
90 < 100	63	82	85
>= 100	30	30	30
subtotal min	3387	5898	5056
subtotal max	3474	5985	5143
total min	9285		10954
total max	9459		11128
total min	36,5%	53,8%	46,2%
total max	36,7%	53,8%	46,2%

3.7.5.2.2 Übersicht: Verordnungen nach Geschlecht und Altersgruppen

Bei einem Anteil des weiblichen Geschlechts von etwa 58% („1“) lag die Quote des OLU beim weiblichen Geschlecht („1“) um relativ etwa 11% höher als beim männlichen („2“) Geschlecht (Tab. 3.7.5.2.2.1; Abb. 3.7.5.2.2.1).

Tabelle 3.7.5.2.2.1: Verordnung von Thioridazin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht (1=w, 2=m) (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	SEX	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU	SEX	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU
< 1	1				2	0	0	0
1 < 14	1	30	30	30	2	30	30	30
14 < 18	1	30	30	30	2	30	30	30
18 < 30	1	61	56	87	2	84	129	128
30 < 40	1	98	140	133	2	125	202	200
40 < 50	1	210	433	330	2	247	549	388
50 < 60	1	373	685	560	2	291	687	453
60 < 70	1	430	676	643	2	218	501	331
70 < 80	1	497	784	766	2	227	422	319
80 < 90	1	353	440	481	2	107	109	149
90 < 100	1	53	73	70	2	30	30	30
>= 100	1	30	30	30	2	30	0	30
subtotal min		2078	3290	3073		1303	2602	1972
subtotal max		2165	3377	3160		1419	2689	2088
total min		5368		6363		3905		4574
total max		5542		6537		4108		4777
total min		38,7%	51,7%	48,3%		33,4%	56,9%	43,1%
total max		39,1%	51,7%	48,3%		34,5%	56,3%	43,7%
total min								10937
total max								11314
total min				58,2%				41,8%
total max				57,8%				42,2%

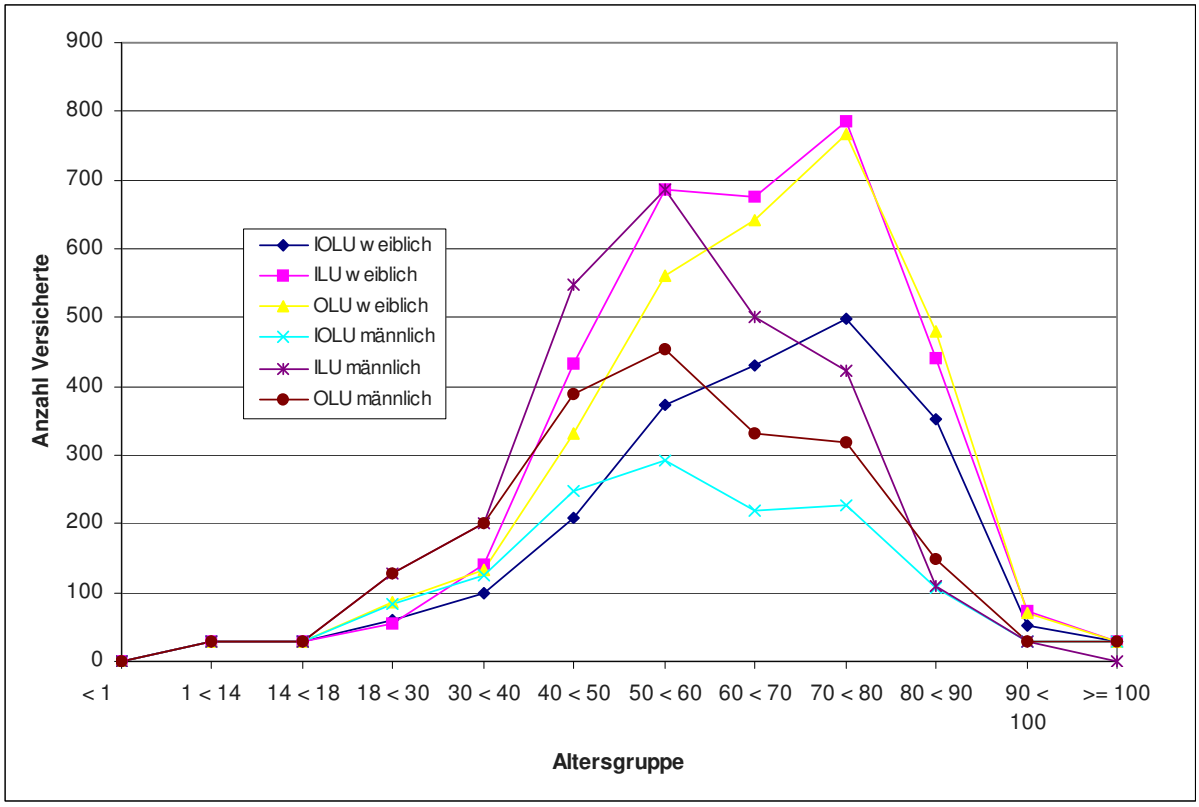


Abbildung 3.7.5.2.2.1: Verordnung von Thioridazin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht

3.7.5.2.3 Analyse der Diagnosen in der In-Label-Gruppe

In der ILU-Gruppe fanden sich 12.027 Nennungen von 62 Kodes gemäß Operationalisierung, also mehr als das Doppelte der Größe der ILU-Gruppe (Tab. 3.7.5.2.3.1). Ursachen können nur Mehrfachkodierungen sein, also Komorbiditäten und oder infolge zwischen Ärzten und über die Quartale variierender Kodiergewohnheiten wechselnde Kodes, auch unterschiedliche Kodes zum selben Sachverhalt. Dennoch ist sicher, daß jedem Versicherten der ILU-Gruppe mindestens einmal einer dieser In-Label-Kodes zugeordnet wurde. Führend war der unspezifische Kode F29 (Nicht näher bezeichnete nichtorganische Psychose) mit etwa 29% der ILU-Gruppe.

Tabelle 3.7.5.2.3.1: Verordnung von Thioridazin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU): Versicherte mit Nennung der Indikationen

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen	Anteil an ILU total
F060	Organische Halluzinose	48	0,4%	0,81%
F061	Organische katatone Störung	30	0,2%	0,51%
F062	Organische wahnhafte [schizophreniforme] Störung	165	1,4%	2,79%
F063	Organische affektive Störungen	226	1,9%	3,82%
F064	Organische Angststörung	30	0,2%	0,51%
F065	Organische dissoziative Störung	30	0,2%	0,51%

F066	Organische emotional labile [asthenische] Störung	33	0,3%	0,56%
F067	Leichte kognitive Störung	117	1,0%	1,98%
F068	Sonstige näher bezeichnete organische psychische Störungen aufgrund einer Schädigung oder Funktionsstörung des Gehirns oder einer körperlichen Krankheit	142	1,2%	2,40%
F069	Nicht näher bezeichnete organische psychische Störung aufgrund einer Schädigung oder Funktionsstörung des Gehirns oder einer körperlichen Krankheit	721	6,0%	12,19%
F200	Paranoide Schizophrenie	1486	12,4%	25,13%
F201	Hebephrene Schizophrenie	117	1,0%	1,98%
F202	Katatone Schizophrenie	32	0,3%	0,54%
F203	Undifferenzierte Schizophrenie	77	0,6%	1,30%
F204	Postschizophrene Depression	59	0,5%	1,00%
F205	Schizophrenes Residuum	911	7,6%	15,41%
F206	Schizophrenia simplex	46	0,4%	0,78%
F208	Sonstige Schizophrenie	254	2,1%	4,30%
F209	Schizophrenie, nicht näher bezeichnet	1283	10,7%	21,70%
F220	Wahnhafte Störung	488	4,1%	8,25%
F228	Sonstige anhaltende wahnhafte Störungen	30	0,2%	0,51%
F229	Anhaltende wahnhafte Störung, nicht näher bezeichnet	46	0,4%	0,78%
F230	Akute polymorphe psychotische Störung ohne Symptome einer Schizophrenie	43	0,4%	0,73%
F231	Akute polymorphe psychotische Störung mit Symptomen einer Schizophrenie	30	0,2%	0,51%
F232	Akute schizophreniforme psychotische Störung	33	0,3%	0,56%
F233	Sonstige akute vorwiegend wahnhafte psychotische Störungen	54	0,4%	0,91%
F238	Sonstige akute vorübergehende psychotische Störungen	30	0,2%	0,51%
F239	Akute vorübergehende psychotische Störung, nicht näher bezeichnet	142	1,2%	2,40%
F250	Schizoaffektive Störung, gegenwärtig manisch	88	0,7%	1,49%
F251	Schizoaffektive Störung, gegenwärtig depressiv	198	1,6%	3,35%
F252	Gemischte schizoaffektive Störung	212	1,8%	3,59%
F258	Sonstige schizoaffektive Störungen	50	0,4%	0,85%
F259	Schizoaffektive Störung, nicht näher bezeichnet	380	3,2%	6,43%
F28	Sonstige nichtorganische psychotische Störungen	73	0,6%	1,23%
F29	Nicht näher bezeichnete nichtorganische Psychose	1715	14,3%	29,00%
F300	Hypomanie	30	0,2%	0,51%
F301	Manie ohne psychotische Symptome	30	0,2%	0,51%
F302	Manie mit psychotischen Symptomen	30	0,2%	0,51%
F308	Sonstige manische Episoden	30	0,2%	0,51%
F309	Manische Episode, nicht näher bezeichnet	33	0,3%	0,56%

F310	Bipolare affektive Störung, gegenwärtig hypomanische Episode	35	0,3%	0,59%
F311	Bipolare affektive Störung, gegenwärtig manische Episode ohne psychotische Symptome	46	0,4%	0,78%
F312	Bipolare affektive Störung, gegenwärtig manische Episode mit psychotischen Symptomen	36	0,3%	0,61%
F313	Bipolare affektive Störung, gegenwärtig leichte oder mittelgradige depressive Episode	97	0,8%	1,64%
F314	Bipolare affektive Störung, gegenwärtig schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome	52	0,4%	0,88%
F315	Bipolare affektive Psychose, gegenwärtig schwere depressive Episode mit psychotischen Symptomen	33	0,3%	0,56%
F316	Bipolare affektive Psychose, gegenwärtig gemischte Episode	73	0,6%	1,23%
F317	Bipolare affektive Psychose, gegenwärtig remittiert	76	0,6%	1,29%
F318	Sonstige bipolare affektive Störungen	40	0,3%	0,68%
F319	Bipolare affektive Störung, nicht näher bezeichnet	205	1,7%	3,47%
F323	Schwere depressive Episode mit psychotischen Symptomen	270	2,2%	4,57%
F333	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode mit psychotischen Symptomen	158	1,3%	2,67%
F39	Nicht näher bezeichnete affektive Störung	65	0,5%	1,10%
R450	Nervosität	157	1,3%	2,66%
R451	Ruhelosigkeit und Erregung	825	6,9%	13,95%
R452	Unglücklichsein	30	0,2%	0,51%
R453	Demoralisierung und Apathie	30	0,2%	0,51%
R454	Reizbarkeit und Wut	30	0,2%	0,51%
R455	Feindseligkeit	30	0,2%	0,51%
R456	Körperliche Gewalt	30	0,2%	0,51%
R457	Emotioneller Schock oder Stress, nicht näher bezeichnet	30	0,2%	0,51%
R458	Sonstige Symptome, die die Stimmung betreffen	107	0,9%	1,81%
			12027	
			ILU total	5913

3.7.5.2.4 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen

Als Mindestalter wurden 4 Jahre angenommen. Diese Altersgrenze konnte aus methodischen Gründen nicht gewürdigt werden. Gemäß Tabellen 3.7.5.2.2.1 und 3.7.5.2.4.1 waren etwa 0,02% bis 0,5% der Patienten jünger als 14 Jahre entsprechend 2 bis 60 Patienten.

Tabelle 3.7.5.2.4.1: Verordnung von Thioridazin im Alter von <18 Jahren (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	IOLU	ILU	OLU	ILU+OLU
< 1 min	0,00000%	0,00000%	0,00000%	0,000%
1 < 14 min	0,01077%	0,00913%	0,00913%	0,018%
14 < 18 min	0,01077%	0,00913%	0,00913%	0,018%
< 1 max	0,00000%	0,00000%	0,00000%	0,000%
1 < 14 max	0,31716%	0,26959%	0,26959%	0,539%
14 < 18 max	0,31716%	0,26959%	0,26959%	0,539%
AGEGROUP	IOLU	ILU	OLU	ILU+OLU
0 < 18 min	0,02154%	0,01826%	0,01826%	0,037%
0 < 18 max	0,63432%	0,53918%	0,53918%	1,078%

3.7.5.2.5 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen nach Geschlecht

Als Mindestalter wurden 4 Jahre angenommen. Diese Altersgrenze konnte aus methodischen Gründen nicht gewürdigt werden. Gemäß Tabellen 3.7.5.2.2.1 und 3.7.5.2.5.1 war der Anteil von Patienten jünger als 14 Jahre bei beiden Geschlechtern vergleichbar, soweit die Datenschutzregelung eine Einschätzung zuließ.

Tabelle 3.7.5.2.5.1: Verordnung von Thioridazin im Alter von <18 Jahren (max/min gemäß Datenschutzregelung) nach Geschlecht

AGEGROUP	SEX	IOLU	ILU	OLU	SEX	IOLU	ILU	OLU
< 1 min	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%
1 < 14 min	1	0,019%	0,016%	0,016%	2	0,026%	0,022%	0,022%
14 < 18 min	1	0,019%	0,016%	0,016%	2	0,026%	0,022%	0,022%
< 1 max	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%
1 < 14 max	1	0,541%	0,459%	0,459%	2	0,730%	0,628%	0,628%
14 < 18 max	1	0,541%	0,459%	0,459%	2	0,730%	0,628%	0,628%
AGEGROUP	SEX	IOLU	ILU	OLU	SEX	IOLU	ILU	OLU
0 < 18 min	1	0,037%	0,031%	0,031%	2	0,051%	0,044%	0,044%
0 < 18 max	1	1,083%	0,918%	0,918%	2	1,461%	1,256%	1,256%

3.7.5.2.6 Analyse der Diagnosen in der Off-Label-Gruppe

In der OLU-Gruppe waren 1.682 Diagnosen mit 494.453 Nennungen zu sichten. An Rang 2 fand sich der Kode F329 (Depressive Episode, nicht näher bezeichnet) mit 35,3% der OLU-Gruppe, an Rang 22 der Kode F321 (Mittelgradige depressive Episode) mit 10,7% der OLU-Gruppe. Die disjunkten Kodes unter den häufigsten Kodes aus Kapitel F (Tab. 3.7.5.2.6.1) konnten formal den Off-Label-Use fast vollständig (92%) erklären.

Tabelle 3.7.5.2.6.1: Verordnung von Thioridazin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): die 20 häufigsten Diagnosen aus Kapitel F (177% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe

F329	Depressive Episode, nicht näher bezeichnet	1805	12,8%	35,3%
F799	Nicht näher bezeichnete Intelligenzminderung: Ohne Angabe einer Verhaltensstörung	610	4,3%	11,9%
F321	Mittelgradige depressive Episode	544	3,9%	10,7%
F459	Somatoforme Störung, nicht näher bezeichnet	527	3,7%	10,3%
F03	Nicht näher bezeichnete Demenz	463	3,3%	9,1%
F341	Dysthymia	449	3,2%	8,8%
F412	Angst und depressive Störung, gemischt	448	3,2%	8,8%
F322	Schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome	442	3,1%	8,7%
F331	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig mittelgradige Episode	403	2,9%	7,9%
F339	Rezidivierende depressive Störung, nicht näher bezeichnet	385	2,7%	7,5%
F432	Anpassungsstörungen	369	2,6%	7,2%
F332	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode ohne psychotische Symptome	324	2,3%	6,3%
F411	Generalisierte Angststörung	320	2,3%	6,3%
F419	Angststörung, nicht näher bezeichnet	305	2,2%	6,0%
R522	Sonstiger chronischer Schmerz	292	2,1%	5,7%
F328	Sonstige depressive Episoden	289	2,1%	5,7%
F171	Psychische und Verhaltensstörungen durch Tabak: Schädlicher Gebrauch	283	2,0%	5,5%
F721	Schwere Intelligenzminderung: Deutliche Verhaltensstörung, die Beobachtung oder Behandlung erfordert	271	1,9%	5,3%
R51	Kopfschmerz	265	1,9%	5,2%
F070	Organische Persönlichkeitsstörung	258	1,8%	5,1%

Beim Vergleich der Häufigkeiten (Anteil an der Gruppe) der Nennungen der ICD-Kodes der OLU-Gruppe mit den Häufigkeiten derselben Kodes der ILU-Gruppe wurden 46 Kodes der OLU-Gruppe in der ILU-Gruppe nicht angetroffen. Die angetroffenen Kodes bedeuten, daß in der ILU-Gruppe alle Diagnosen als Komorbiditäten oder Diagnosewechsel im Beobachtungszeitraum vertreten waren, die in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use hätten motiviert haben können, sofern es sich nicht um scheinbaren Off-Label-Use infolge unvollständiger Kodierung handelte. 326 Kodes waren in der OLU-Gruppe häufiger als in der ILU-Gruppe, 290 Kodes in der ILU-Gruppe (Abb. 3.7.5.2.6.1). Formallogisch kann nicht davon ausgegangen werden, nur die in der OLU-Gruppe häufigeren Diagnosen kämen als Motiv für einen Off-Label-Use in Frage, denn z.B. eine Komorbidität in der ILU-Gruppe kann sehr wohl in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use initiiert

haben. Zu den – nicht zwangsläufig disjunkten - Diagnosen mit den größten Unterschieden der Häufigkeiten gehörten Depressionen und Angststörungen (Tab. 3.7.5.2.6.2).

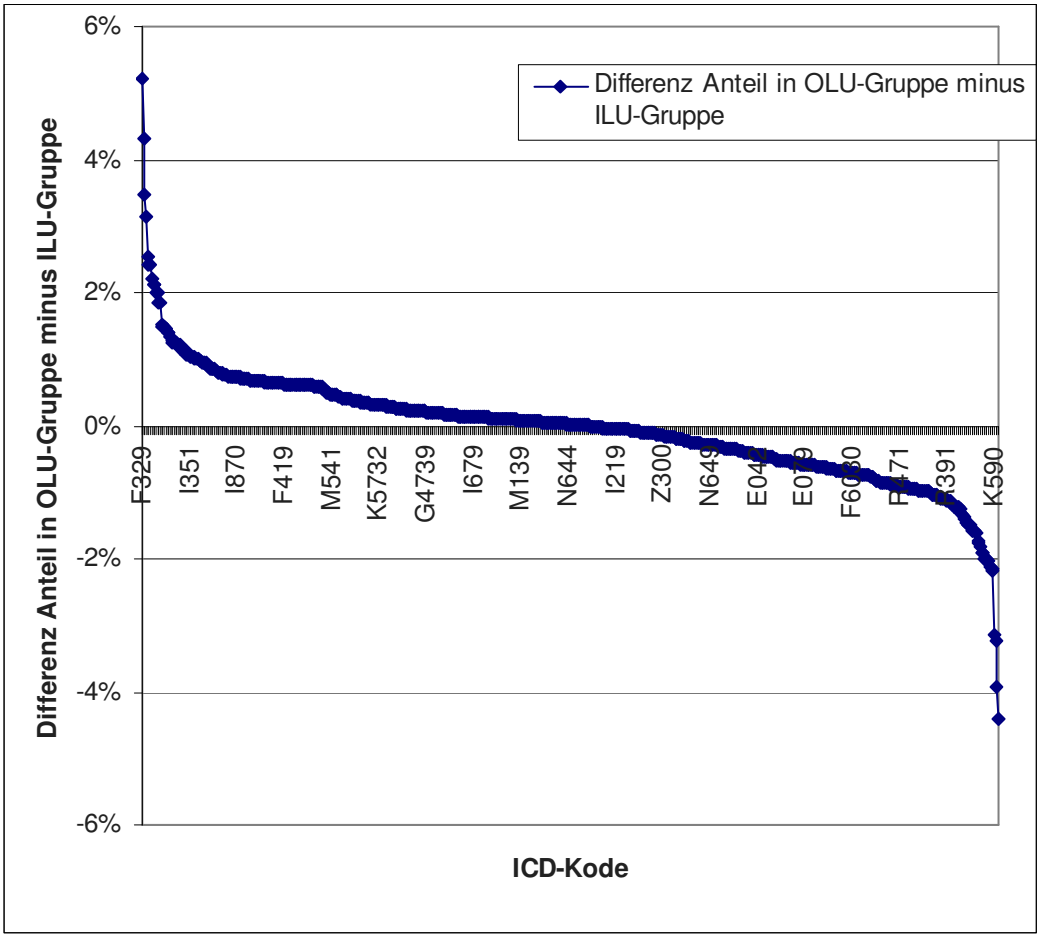


Abbildung 3.7.5.2.6.1: Verordnung von Thioridazin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe)

Tabelle 3.7.5.2.6.2: Verordnung von Thioridazin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Die 20 Diagnosen mit den größten Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) der Diagnosen (170% der ILU-Gruppe, 292% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	Differenz Anteil in OLU-Gruppe minus ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an ILU total	ErsterWert von Anteil an OLU-Gruppe	ErsterWert von ICD_TITEL_2010/2011
F329	5,22%	30,12%	35,34%	Depressive Episode, nicht näher bezeichnet
I1090	4,31%	36,26%	40,57%	Essentielle Hypertonie, nicht näher bezeichnet: Ohne Angabe einer hypertensiven Krise
F412	3,48%	5,29%	8,77%	Angst und depressive Störung, gemischt

F341	3,14%	5,65%	8,79%	Dysthymia
F331	2,55%	5,34%	7,89%	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig mittelgradige Episode
F321	2,42%	8,24%	10,65%	Mittelgradige depressive Episode
I259	2,41%	8,32%	10,73%	Chronische ischämische Herzkrankheit, nicht näher bezeichnet
M512	2,22%	4,75%	6,97%	Sonstige näher bezeichnete Bandscheibenverlagerung
Z966	2,13%	3,43%	5,56%	Vorhandensein von orthopädischen Gelenkimplantaten
F339	2,11%	5,43%	7,54%	Rezidivierende depressive Störung, nicht näher bezeichnet
F322	1,99%	6,66%	8,65%	Schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome
M542	1,99%	6,75%	8,73%	Zervikalneuralgie
H269	1,85%	7,41%	9,26%	Katarakt, nicht näher bezeichnet
M169	1,84%	6,85%	8,69%	Koxarthrose, nicht näher bezeichnet
F432	1,53%	5,70%	7,23%	Anpassungsstörungen
I109	1,49%	3,62%	5,11%	Essentielle Hypertonie, nicht näher bezeichnet
L570	1,48%	0,79%	2,27%	Aktinische Keratose
F450	1,45%	3,47%	4,91%	Somatisierungsstörung
M8199	1,41%	5,94%	7,34%	Osteoporose, nicht näher bezeichnet: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen
M4809	1,39%	0,88%	2,27%	Spinal(kanal)stenose: Nicht näher bezeichnete Lokalisation

Eine seltene Krankheit als spezifische Indikation für einen Off-Label-Use von Thioridazin konnte nicht erkannt werden.

3.7.5.3 Bewertung:

Thioridazin wurde bei etwa 46% off-label verordnet insbesondere bei nicht-psychotischen Zuständen wie Depressionen und Angststörungen. Der Off-Label-Use konnte damit nahezu quantitativ erklärt sein.

Das Mindestalters von 4 Jahren konnte aus methodischen Gründen nicht gewürdigt werden. Etwa 0,02% bis 0,5% der Patienten waren jünger als 14 Jahre entsprechend 2 bis 60 Patienten.

Das weibliche Geschlecht hatte einen Anteil von etwa 58% an den Versicherten, was sich angesichts der Heterogenität des Anwendungsgebietes nicht ohne unvertretbaren Aufwand aufklären ließ.

3.7.5.3.1 OLU-Relevanz aus Perspektive seltener Krankheiten

Es wurde keine seltene Krankheit als möglicher Grund für einen Off-Label-Use von Thioridazin entdeckt.

3.7.5.3.2 OLU-Relevanz aus quantitativer Perspektive

Thioridazin wurde bei etwa 46% off-label eingesetzt.

3.7.6 Haloperidol (N05AD01)

3.7.6.1 Anwendungsgebiete (1991/2003/2008/2015/2017)

- Akute und chronische schizophrene Syndrome
- Organisch bedingte Psychosen
- Akute manische Syndrome
- Akute psychomotorische Erregungszustände
- Behandlung der Schizophrenie und schizoaffektiven Störung.
- Akutbehandlung des Deliriums, wenn nicht-pharmakologische Therapien versagt haben.
- Behandlung von mittelschweren bis schweren manischen Episoden mit bi-
- polarer Störung I
- Behandlung akuter psychomotorischer Erregungszustände im Rahmen einer
- psychotischen Störung oder manischer Episoden einer bipolaren Störung I.
- Behandlung von persistierender Aggression und psychotischen Symptomen bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Alzheimer-Demenz und vaskulärer Demenz nach Versagen nicht-pharmakologischer Therapien und bei einem Risiko für Selbst- oder Fremdgefährdung.
- Behandlung von Tics einschließlich Tourette-Syndrom bei stark beeinträchtigten Patienten nach Versagen edukativer, psychologischer und anderer pharmakologischer Therapien.
- Behandlung einer leichten bis mittelschweren Chorea Huntington, wenn andere Arzneimittel unwirksam oder unverträglich sind
- Schwere persistierende Aggression bei Kindern und Jugendlichen von 6 bis 17 Jahren mit Autismus oder tiefgreifenden Entwicklungsstörungen, wenn andere Therapien versagt haben oder unverträglich sind.
- Nach Ausschöpfen aller anderen Behandlungsmöglichkeiten kann Haloperidol außerdem indiziert sein bei Tic-Erkrankungen (wie z. B. Gilles dela-Tourette-Syndrom)

Die optimale Behandlungsdauer ist nicht formal festgeschrieben.

Das Mindestalter wurde mit 3 Jahren angenommen („Kinder ab 3 Jahren: ausschließlich zur Behandlung von Tic-Erkrankungen“). Für unterschiedliche Anwendungsgebiete werden in den Fachinformationen zum Teil unterschiedliche Altersgrenzen vorgegeben.

Operationalisierung der Anwendungsgebiete:

- F06.- Andere psychische Störungen aufgrund einer Schädigung oder Funktionsstörung des Gehirns oder einer körperlichen Krankheit
- F20.- Schizophrenie
- F22.- Anhaltende wahnhafte Störungen
- F23.- Akute vorübergehende psychotische Störungen
- F25.- Schizoaffektive Störungen
- F28 Sonstige nichtorganische psychotische Störungen
- F29 Nicht näher bezeichnete nichtorganische Psychose
- F30.- Manische Episode
- F31.0 Bipolare affektive Störung, gegenwärtig hypomanische Episode
- F31.1 Bipolare affektive Störung, gegenwärtig manische Episode ohne psychotische Symptome

- F31.2 Bipolare affektive Störung, gegenwärtig manische Episode mit psychotischen Symptomen
- R45.- Symptome, die die Stimmung betreffen
- F05.- Delir, nicht durch Alkohol oder andere psychotrope Substanzen bedingt
- F10.4 Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol Entzugssyndrom mit Delir
- F11.4 Psychische und Verhaltensstörungen durch Opioide Entzugssyndrom mit Delir
- F12.4 Psychische und Verhaltensstörungen durch Cannabinoide Entzugssyndrom mit Delir
- F13.4 Psychische und Verhaltensstörungen durch Sedativa oder Hypnotika Entzugssyndrom mit Delir
- F14.4 Psychische und Verhaltensstörungen durch Kokain Entzugssyndrom mit Delir
- F15.4 Psychische und Verhaltensstörungen durch andere Stimulanzien, einschließlich Koffein Entzugssyndrom mit Delir
- F16.4 Psychische und Verhaltensstörungen durch Halluzinogene Entzugssyndrom mit Delir
- F18.4 Psychische und Verhaltensstörungen durch flüchtige Lösungsmittel Entzugssyndrom mit Delir
- F84.- Tief greifende Entwicklungsstörungen
- F95.2 Kombinierte vokale und multiple motorische Tics [Tourette-Syndrom]
- G10 Chorea Huntington

Kritik der Operationalisierung:

Die Operationalisierbarkeit wurde nur als gut bewertet wegen der nosologischen Unspezifität des Anwendungsgebietes. Die verschiedenen Fertigarzneimittel unterscheiden sich in den zugelassenen Anwendungsgebieten. Die Kodes F84.-, F95.2, F05.-, F10.4 und G10 waren bei der Operationalisierung nicht berücksichtigt worden, so daß Rekonstruktionen notwendig wurden.

3.7.6.2 Ergebnisse:

3.7.6.2.1 Übersicht: Verordnungen nach Altersgruppen

Mit Haloperidol wurden n=130.158 (OLU + ILU) bzw. n=122.742 (ILU + IOLU) Patienten behandelt (Tab. 3.7.6.2.1.1). Bei 99,91% der Patienten standen der Auswertung ambulant und ggf. anläßlich eines stationären Aufenthaltes im Beobachtungszeitraum kodierte Diagnosen, bei dem Rest ausschließlich anläßlich eines stationären Aufenthaltes kodierte Diagnosen zur Verfügung. Patienten mit IOLU machten etwa 85% der OLU-Patienten aus, weshalb auf gesonderte Sichtung der Diagnosen in der IOLU-Gruppe verzichtet wurde. In erster Betrachtung gemäß Operationalisierung betrug ILU 61%, OLU 39% bzw. IOLU 35%.

Tabelle 3.7.6.2.1.1: Verordnung von Haloperidol im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU)

	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU	Anteil IOLU an OLU	Anteil ambulant
	43070	79672	50486	85,31%	
total	122742		130158		
total	35,1%	61,2%	38,8%		
ambulant	47847	74133	55912	85,58%	

	121980		130045		
	39,2%	57,0%	43,0%		99,91%

Die drei Gruppen (ILU, OLU, IOLU) wiesen – soweit die Datenschutzregelung dies ermessen lässt - unterschiedliche Altersverteilungen auf (Tab. 3.7.6.2.1.2) mit einer Häufung des Off-Label-Use im höheren Alter.

Tabelle 3.7.6.2.1.2: Verordnung von Haloperidol im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU
< 1			
1 < 14	55	30	68
14 < 18	65	64	76
18 < 30	656	2768	795
30 < 40	1004	4940	1231
40 < 50	2630	11174	3298
50 < 60	4330	13963	5196
60 < 70	5140	11424	6061
70 < 80	10300	14712	11921
80 < 90	13786	15427	15977
90 < 100	4930	4983	5657
>= 100	174	197	206
subtotal min	43070	79653	50486
subtotal max	43070	79682	50486
total min	122723		130139
total max	122752		130168
total min	35,1%	61,2%	38,8%
total max	35,1%	61,2%	38,8%

3.7.6.2.2 Übersicht: Verordnungen nach Geschlecht und Altersgruppen

Bei einem Anteil des weiblichen Geschlechts von etwa 60% („1“) lag die Quote des OLU beim weiblichen Geschlecht („1“) um relativ etwa 21% höher als beim männlichen („2“) Geschlecht (Tab. 3.7.6.2.2.1; Abb. 3.7.6.2.2.1).

Tabelle 3.7.6.2.2.1: Verordnung von Haloperidol im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht (1=w, 2=m) (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	SEX	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU	SEX	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU
< 1	1				2	0	0	0
1 < 14	1	30	30	30	2	40	30	49
14 < 18	1	30	30	30	2	44	36	52
18 < 30	1	320	954	378	2	336	1814	417
30 < 40	1	500	1932	615	2	504	3008	616

40 < 50	1	1390	4992	1682	2	1240	6182	1616
50 < 60	1	2256	6677	2678	2	2074	7286	2518
60 < 70	1	2766	6074	3257	2	2374	5350	2804
70 < 80	1	6047	8759	7008	2	4253	5953	4913
80 < 90	1	10196	11691	11894	2	3590	3736	4083
90 < 100	1	4189	4297	4830	2	741	686	827
>= 100	1	157	180	186	2	30	30	30
subtotal min		27823	45558	32530		15197	34053	17896
subtotal max		27881	45616	32588		15226	34111	17925
total min		73381		78088		49250		51949
total max		73497		78204		49337		52036
total min		37,9%	58,3%	41,7%		30,9%	65,6%	34,4%
total max		37,9%	58,3%	41,7%		30,9%	65,6%	34,4%
total min								130037
total max								130240
total min				60,1%				39,9%
total max				60,0%				40,0%

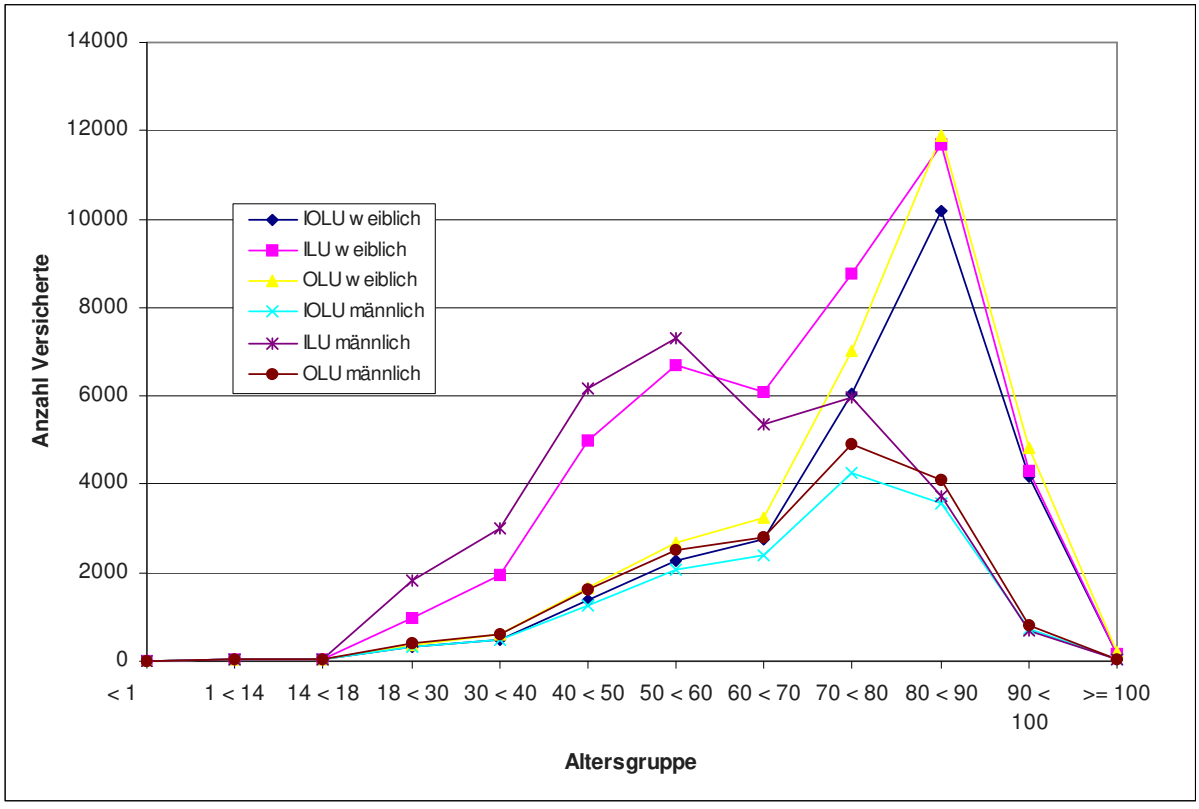


Abbildung 3.7.6.2.2.1: Verordnung von Haloperidol im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht

3.7.6.2.3 Analyse der Diagnosen in der In-Label-Gruppe

In der ILU-Gruppe fanden sich 174.613 Nennungen von 52 Kodes gemäß Operationalisierung, also mehr als das Doppelte der Größe der ILU-Gruppe (Tab. 3.7.6.2.3.1). Ursachen können nur Mehrfachkodierungen sein, also Komorbiditäten und oder infolge zwischen Ärzten und über die

Quartale variierender Kodiergewohnheiten wechselnde Kodes, auch unterschiedliche Kodes zum selben Sachverhalt. Dennoch ist sicher, daß jedem Versicherten der ILU-Gruppe mindestens einmal einer dieser In-Label-Kodes zugeordnet wurde. Führend war der Kode F200 (Paranoide Schizophrenie) mit etwa 38% der ILU-Gruppe.

Tabelle 3.7.6.2.3.1: Verordnung von Haloperidol im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU): Versicherte mit Nennung der Indikationen

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen	Anteil an ILU total
F060	Organische Halluzinose	2262	1,3%	2,84%
F061	Organische katatone Störung	125	0,1%	0,16%
F062	Organische wahnhafte [schizophreniforme] Störung	5339	3,1%	6,70%
F063	Organische affektive Störungen	3632	2,1%	4,56%
F064	Organische Angststörung	262	0,2%	0,33%
F065	Organische dissoziative Störung	57	0,0%	0,07%
F066	Organische emotional labile [asthenische] Störung	189	0,1%	0,24%
F067	Leichte kognitive Störung	1888	1,1%	2,37%
F068	Sonstige näher bezeichnete organische psychische Störungen aufgrund einer Schädigung oder Funktionsstörung des Gehirns oder einer körperlichen Krankheit	3315	1,9%	4,16%
F069	Nicht näher bezeichnete organische psychische Störung aufgrund einer Schädigung oder Funktionsstörung des Gehirns oder einer körperlichen Krankheit	11885	6,8%	14,92%
F200	Paranoide Schizophrenie	29947	17,2%	37,59%
F201	Hebephrene Schizophrenie	1593	0,9%	2,00%
F202	Katatone Schizophrenie	1103	0,6%	1,38%
F203	Undifferenzierte Schizophrenie	1228	0,7%	1,54%
F204	Postschizophrene Depression	748	0,4%	0,94%
F205	Schizophrenes Residuum	13339	7,6%	16,74%
F206	Schizophrenia simplex	443	0,3%	0,56%
F208	Sonstige Schizophrenie	3196	1,8%	4,01%
F209	Schizophrenie, nicht näher bezeichnet	18804	10,8%	23,60%
F220	Wahnhafte Störung	10328	5,9%	12,96%
F228	Sonstige anhaltende wahnhafte Störungen	553	0,3%	0,69%
F229	Anhaltende wahnhafte Störung, nicht näher bezeichnet	588	0,3%	0,74%
F230	Akute polymorphe psychotische Störung ohne Symptome einer Schizophrenie	818	0,5%	1,03%
F231	Akute polymorphe psychotische Störung mit Symptomen einer Schizophrenie	597	0,3%	0,75%
F232	Akute schizophreniforme psychotische Störung	773	0,4%	0,97%
F233	Sonstige akute vorwiegend wahnhafte psychotische Störungen	824	0,5%	1,03%

F238	Sonstige akute vorübergehende psychotische Störungen	263	0,2%	0,33%
F239	Akute vorübergehende psychotische Störung, nicht näher bezeichnet	2491	1,4%	3,13%
F250	Schizoaffektive Störung, gegenwärtig manisch	2450	1,4%	3,08%
F251	Schizoaffektive Störung, gegenwärtig depressiv	3200	1,8%	4,02%
F252	Gemischte schizoaffektive Störung	3375	1,9%	4,24%
F258	Sonstige schizoaffektive Störungen	820	0,5%	1,03%
F259	Schizoaffektive Störung, nicht näher bezeichnet	5084	2,9%	6,38%
F28	Sonstige nichtorganische psychotische Störungen	1566	0,9%	1,97%
F29	Nicht näher bezeichnete nichtorganische Psychose	20336	11,6%	25,52%
F300	Hypomanie	107	0,1%	0,13%
F301	Manie ohne psychotische Symptome	127	0,1%	0,16%
F302	Manie mit psychotischen Symptomen	371	0,2%	0,47%
F308	Sonstige manische Episoden	404	0,2%	0,51%
F309	Manische Episode, nicht näher bezeichnet	372	0,2%	0,47%
F310	Bipolare affektive Störung, gegenwärtig hypomanische Episode	413	0,2%	0,52%
F311	Bipolare affektive Störung, gegenwärtig manische Episode ohne psychotische Symptome	599	0,3%	0,75%
F312	Bipolare affektive Störung, gegenwärtig manische Episode mit psychotischen Symptomen	703	0,4%	0,88%
R450	Nervosität	1700	1,0%	2,13%
R451	Ruhelosigkeit und Erregung	13728	7,9%	17,23%
R452	Unglücklichsein	83	0,0%	0,10%
R453	Demoralisierung und Apathie	181	0,1%	0,23%
R454	Reizbarkeit und Wut	575	0,3%	0,72%
R455	Feindseligkeit	287	0,2%	0,36%
R456	Körperliche Gewalt	242	0,1%	0,30%
R457	Emotioneller Schock oder Stress, nicht näher bezeichnet	43	0,0%	0,05%
R458	Sonstige Symptome, die die Stimmung betreffen	1257	0,7%	1,58%
			174613	
			ILU total	79672

3.7.6.2.4 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen

Als Mindestalter wurden 3 Jahre angenommen. Diese Altersgrenze konnte aus methodischen Gründen nicht gewürdigt werden. Gemäß Tabellen 3.7.6.2.2.1 und 3.7.6.2.4.1 waren etwa 0,05% bis 0,07% der Patienten jünger als 14 Jahre entsprechend 69 bis 98 Patienten.

Tabelle 3.7.6.2.4.1: Verordnung von Haloperidol im Alter von <18 Jahren (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	IOLU	ILU	OLU	ILU+OLU
< 1 min	0,00000%	0,00000%	0,00000%	0,000%
1 < 14 min	0,04482%	0,00077%	0,05225%	0,053%
14 < 18 min	0,05296%	0,04918%	0,05840%	0,108%
< 1 max	0,00000%	0,00000%	0,00000%	0,000%
1 < 14 max	0,04481%	0,02305%	0,05224%	0,075%
14 < 18 max	0,05295%	0,04917%	0,05839%	0,108%
AGEGROUP	IOLU	ILU	OLU	ILU+OLU
0 < 18 min	0,09778%	0,04995%	0,11065%	0,161%
0 < 18 max	0,09776%	0,07221%	0,11063%	0,183%

3.7.6.2.5 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen nach Geschlecht

Als Mindestalter wurden 3 Jahre angenommen. Diese Altersgrenze konnte aus methodischen Gründen nicht gewürdigt werden. Gemäß Tabellen 3.7.6.2.2.1 und 3.7.6.2.5.1 war der Anteil von Patienten jünger als 14 Jahre bei beiden Geschlechtern vergleichbar, soweit die Datenschutzregelung eine Einschätzung zuließ.

Tabelle 3.7.6.2.5.1: Verordnung von Haloperidol im Alter von <18 Jahren (max/min gemäß Datenschutzregelung) nach Geschlecht

AGEGROUP	SEX	IOLU	ILU	OLU	SEX	IOLU	ILU	OLU
< 1 min	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%
1 < 14 min	1	0,001%	0,001%	0,001%	2	0,081%	0,002%	0,094%
14 < 18 min	1	0,001%	0,001%	0,001%	2	0,089%	0,069%	0,100%
< 1 max	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%
1 < 14 max	1	0,041%	0,038%	0,038%	2	0,081%	0,058%	0,094%
14 < 18 max	1	0,041%	0,038%	0,038%	2	0,089%	0,069%	0,100%
AGEGROUP	SEX	IOLU	ILU	OLU	SEX	IOLU	ILU	OLU
0 < 18 min	1	0,003%	0,003%	0,003%	2	0,171%	0,071%	0,194%
0 < 18 max	1	0,082%	0,077%	0,077%	2	0,170%	0,127%	0,194%

3.7.6.2.6 Analyse der Diagnosen in der Off-Label-Gruppe

In der OLU-Gruppe waren 2.832 Diagnosen mit 1.444.645 Nennungen zu sichten. An Rang 3 fand sich der Kode F03 (Nicht näher bezeichnete Demenz) mit 30,3% der OLU-Gruppe, an Rang 7 der Kode F329 (Depressive Episode, nicht näher bezeichnet) mit 22% der OLU-Gruppe. Die bei der Operationalisierung versehentlich nicht einbezogenen Kodes F84.- (0,5%), F95.2 (0,2%), F05.- (9,3%), F10.4 (1,6%) und G10 (0,6%) konnten mindestens 12,2% des apparenten Off-Label-Use als In-Label-Use erklären, wodurch sich der Off-Label-Use auf 34,1% reduzierte. Ignorierte man die Unterschiede der Anwendungsgebiete zwischen den Fertigarzneimitteln und postulierte, Demenzen ohne explizit erfüllte Nebenbedingungen wären „Organisch bedingte Psychosen“, so reduzierte sich der Off-Label-Use auf 22,3%. Eine weitere Aufklärung blieb unmöglich, da die Kodes nicht zwangsläufig disjunkt waren (Tab. 3.7.6.2.6.1). Folglich konnte der Off-Label-Use quantifizierend nicht vollständig aufgeklärt werden. Dennoch war aber von einem letztlich das gesamte Spektrum psychischer Krankheiten umfassenden, nicht exakt quantifizierbaren Off-Label-Use auszugehen (Tab. 3.7.6.2.6.1).

Tabelle 3.7.6.2.6.1: Verordnung von Haloperidol außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): die 30 häufigsten Diagnosen aus Kapitel F und G (181% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
F03	Nicht näher bezeichnete Demenz	15314	11,0%	30,3%
F329	Depressive Episode, nicht näher bezeichnet	11089	8,0%	22,0%
G301	Alzheimer-Krankheit mit spätem Beginn	3913	2,8%	7,8%
F001	Demenz bei Alzheimer-Krankheit, mit spätem Beginn (Typ 1)	3877	2,8%	7,7%
F102	Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol: Abhängigkeitssyndrom	3812	2,7%	7,6%
F321	Mittelgradige depressive Episode	3782	2,7%	7,5%
F051	Delir bei Demenz	3706	2,7%	7,3%
F019	Vaskuläre Demenz, nicht näher bezeichnet	3413	2,5%	6,8%
F459	Somatoforme Störung, nicht näher bezeichnet	2934	2,1%	5,8%
F171	Psychische und Verhaltensstörungen durch Tabak: Schädlicher Gebrauch	2848	2,0%	5,6%
G309	Alzheimer-Krankheit, nicht näher bezeichnet	2670	1,9%	5,3%
F070	Organische Persönlichkeitsstörung	2577	1,9%	5,1%
F018	Sonstige vaskuläre Demenz	2499	1,8%	4,9%
F322	Schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome	2389	1,7%	4,7%
F328	Sonstige depressive Episoden	2202	1,6%	4,4%
F101	Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol: Schädlicher Gebrauch	2067	1,5%	4,1%
F4541	Chronische Schmerzstörung mit somatischen und psychischen Faktoren	1996	1,4%	4,0%
F432	Anpassungsstörungen	1964	1,4%	3,9%
F009	Demenz bei Alzheimer-Krankheit, nicht näher bezeichnet	1911	1,4%	3,8%
F339	Rezidivierende depressive Störung, nicht näher bezeichnet	1806	1,3%	3,6%
F013	Gemischte kortikale und subkortikale vaskuläre Demenz	1610	1,2%	3,2%
F332	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode ohne psychotische Symptome	1589	1,1%	3,1%
F331	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig mittelgradige Episode	1584	1,1%	3,1%
F412	Angst und depressive Störung, gemischt	1572	1,1%	3,1%
F419	Angststörung, nicht näher bezeichnet	1513	1,1%	3,0%

F320	Leichte depressive Episode	1497	1,1%	3,0%
F002	Demenz bei Alzheimer-Krankheit, atypische oder gemischte Form	1414	1,0%	2,8%
F106	Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol: Amnestisches Syndrom	1413	1,0%	2,8%
F411	Generalisierte Angststörung	1296	0,9%	2,6%
F059	Delir, nicht näher bezeichnet	1293	0,9%	2,6%

Beim Vergleich der Häufigkeiten (Anteil an der Gruppe) der Nennungen der ICD-Kodes der OLU-Gruppe mit den Häufigkeiten derselben Kodes der ILU-Gruppe wurden 169 Kodes der OLU-Gruppe in der ILU-Gruppe nicht angetroffen. Die angetroffenen Kodes bedeuten, daß in der ILU-Gruppe alle Diagnosen als Komorbiditäten oder Diagnosewechsel im Beobachtungszeitraum vertreten waren, die in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use hätten motiviert haben können, sofern es sich nicht um scheinbaren Off-Label-Use infolge unvollständiger Kodierung handelte. 1.867 Kodes waren in der OLU-Gruppe häufiger als in der ILU-Gruppe, 965 Kodes in der ILU-Gruppe (Abb. 3.7.6.2.6.1). Formallogisch kann nicht davon ausgegangen werden, nur die in der OLU-Gruppe häufigeren Diagnosen kämen als Motiv für einen Off-Label-Use in Frage, denn z.B. eine Komorbidität in der ILU-Gruppe kann sehr wohl in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use initiiert haben. Zu den – nicht zwangsläufig disjunkten - Diagnosen mit den größten Unterschieden der Häufigkeiten gehörten keine, die den Off-Label-Use sinnvoll hätten erklären können (Tab. 3.7.6.2.6.2).

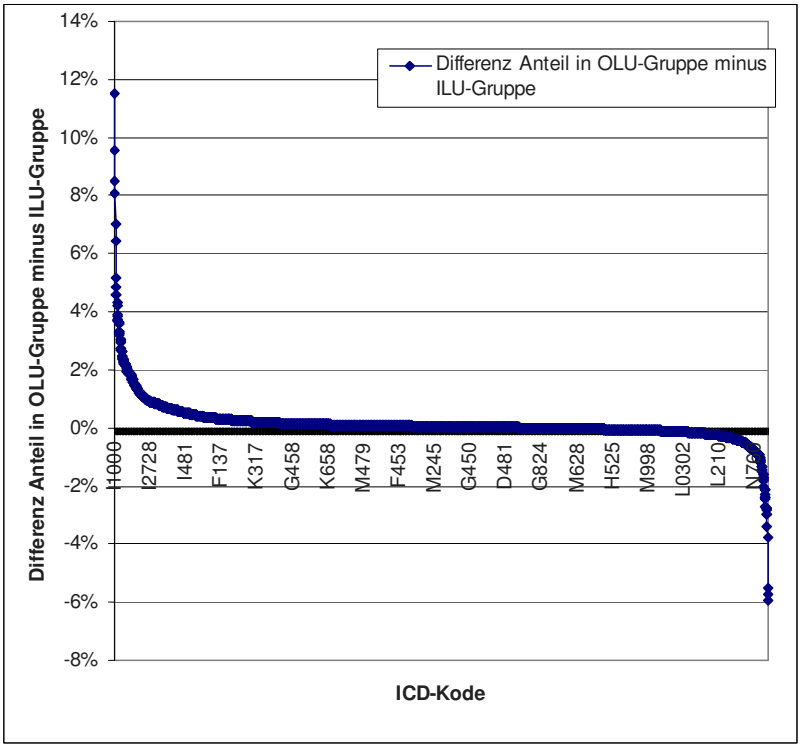


Abbildung 3.7.6.2.6.1: Verordnung von Haloperidol außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe)

Tabelle 3.7.6.2.6.2: Verordnung von Haloperidol außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Die 20 Diagnosen mit den größten Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) der Diagnosen (222% der ILU-Gruppe, 330% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	Differenz Anteil in OLU-Gruppe minus ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an ILU total	ErsterWert von Anteil an OLU-Gruppe	ErsterWert von ICD_TITEL_2010/2011
I1000	11,52%	28,62%	40,14%	Benigne essentielle Hypertonie: Ohne Angabe einer hypertensiven Krise
I1090	9,54%	45,12%	54,65%	Essentielle Hypertonie, nicht näher bezeichnet: Ohne Angabe einer hypertensiven Krise
R522	8,52%	6,80%	15,32%	Sonstiger chronischer Schmerz
E876	8,07%	14,92%	22,99%	Hypokaliämie
R11	7,02%	7,15%	14,17%	Übelkeit und Erbrechen
I259	6,44%	13,10%	19,55%	Chronische ischämische Herzkrankheit, nicht näher bezeichnet
D62	5,16%	6,03%	11,19%	Akute Blutungsanämie
E86	4,86%	14,61%	19,47%	Volumenmangel
Z921	4,60%	6,07%	10,68%	Dauertherapie (gegenwärtig) mit Antikoagulanzien in der Eigenanamnese
M8199	4,60%	7,09%	11,69%	Osteoporose, nicht näher bezeichnet: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen
B962	4,33%	8,35%	12,67%	Escherichia coli [E. coli] und andere Enterobakteriazeen als Ursache von Krankheiten, die in anderen Kapiteln klassifiziert sind
N183	4,21%	6,84%	11,05%	Chronische Nierenkrankheit, Stadium 3
I509	3,89%	13,36%	17,24%	Herzinsuffizienz, nicht näher bezeichnet
C795	3,82%	0,61%	4,44%	Sekundäre bösartige Neubildung des Knochens und des Knochenmarkes
M512	3,73%	2,89%	6,62%	Sonstige näher bezeichnete Bandscheibenverlagerung
I4811	3,71%	6,05%	9,75%	Vorhofflimmern: Chronisch
N390	3,70%	17,72%	21,42%	Harnwegsinfektion, Lokalisation nicht näher bezeichnet
M179	3,62%	9,97%	13,59%	Gonarthrose, nicht näher bezeichnet
R521	3,59%	1,50%	5,09%	Chronischer unbeeinflussbarer Schmerz
Z966	3,30%	5,25%	8,55%	Vorhandensein von orthopädischen Gelenkimplantaten

Eine seltene Krankheit als spezifische Indikation für einen Off-Label-Use von Haloperidol konnte nicht erkannt werden.

3.7.6.3 Bewertung:

Haloperidol wurde nach begrenzt quantifizierenden Rekonstruktionen möglicherweise bei etwa 22% off-label verordnet insbesondere bei einem breiten Spektrum psychischer Störungen insbesondere älterer Menschen. Der Off-Label-Use konnte nur näherungsweise quantifizierend und nur unvollständig aufgeklärt werden.

Das Mindestalters von 3 Jahren konnte aus methodischen Gründen nicht gewürdigt werden. Etwa 0,05% bis 0,07% der Patienten waren jünger als 14 Jahre entsprechend 69 bis 98 Patienten.

Das weibliche Geschlecht hatte einen Anteil von etwa 60% an den Versicherten, was sich angesichts der Heterogenität des Anwendungsgebietes nicht ohne unvertretbaren Aufwand aufklären ließ.

3.7.6.3.1 OLU-Relevanz aus Perspektive seltener Krankheiten

Es wurde keine seltene Krankheit als möglicher Grund für einen Off-Label-Use von Haloperidol entdeckt.

3.7.6.3.2 OLU-Relevanz aus quantitativer Perspektive

Haloperidol wurde möglicherweise bei etwa 22% off-label eingesetzt.

3.7.7 Melperon (N05AD03)

3.7.7.1 Anwendungsgebiete (1998/2009/2015)

- Zur Behandlung von Schlafstörungen, Verwirrtheitszuständen und zur Dämpfung von psychomotorischer Unruhe und Erregungszuständen, insbesondere bei Patienten der Geriatrie und Psychiatrie
- Psychosen, Oligophrenie, organisch bedingter Demenz, Psychoneurosen (wenn Tranquilizer wegen Unverträglichkeit oder Abhängigkeitsgefahr nicht angewendet werden können)
- Alkohol-Krankheit

Die optimale Behandlungsdauer ist nicht formal festgeschrieben.

Das Mindestalter wurde mit 12 Jahren angenommen („Kinder unter 12 Jahren dürfen nicht mit Melperon behandelt werden“).

Operationalisierung der Anwendungsgebiete:

- F03 Nicht näher bezeichnete Demenz
- F05.- Delir, nicht durch Alkohol oder andere psychotrope Substanzen bedingt
- F23.- Akute vorübergehende psychotische Störungen
- F51.- Nichtorganische Schlafstörungen
- G47.- Schlafstörungen
- R45.- Symptome, die die Stimmung betreffen

Kritik der Operationalisierung:

Die Operationalisierbarkeit wurde nur als ausreichend bewertet wegen der nosologischen Unspezifität des Anwendungsgebietes mit nur beispielhafter („insbesondere ...“) Nennung eigentlicher Krankheitsentitäten, so daß eine abschließende Operationalisierung nicht antizipierbar war.

3.7.7.2 Ergebnisse:

3.7.7.2.1 Übersicht: Verordnungen nach Altersgruppen

Mit Melperon wurden n=472.547 (OLU + ILU) bzw. n=432.800 (ILU + IOLU) Patienten behandelt (Tab. 3.7.7.2.1.1). Bei 99,93% der Patienten standen der Auswertung ambulant und ggf. anläßlich eines stationären Aufenthaltes im Beobachtungszeitraum kodierte Diagnosen, bei dem Rest ausschließlich anläßlich eines stationären Aufenthaltes kodierte Diagnosen zur Verfügung. Patienten mit IOLU machten etwa 76% der OLU-Patienten aus, weshalb auf gesonderte Sichtung der Diagnosen in der IOLU-Gruppe verzichtet wurde. In erster Betrachtung gemäß Operationalisierung betrug ILU 65%, OLU 35% bzw. IOLU 30%.

Tabelle 3.7.7.2.1.1: Verordnung von Melperon im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU)

	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU	Anteil IOLU an OLU	Anteil ambulant
	127952	304848	167699	76,30%	

total	432800		472547		
total	29,6%	64,5%	35,5%		
ambulant	159779	266394	205828	77,63%	
	426173		472222		
	37,5%	56,4%	43,6%		99,93%

Die drei Gruppen (ILU, OLU, IOLU) wiesen – soweit die Datenschutzregelung dies ermessen lässt - vergleichbare Altersverteilungen auf (Tab. 3.7.7.2.1.2) mit Häufungen in der 8. Und 9. Dekade.

Tabelle 3.7.7.2.1.2: Verordnung von Melperon im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU
< 1	30		30
1 < 14	293	143	381
14 < 18	431	196	548
18 < 30	5737	2702	7128
30 < 40	7056	3661	9077
40 < 50	13507	8687	17655
50 < 60	16876	13892	22211
60 < 70	14862	21032	19916
70 < 80	26223	69716	34212
80 < 90	32054	136346	42209
90 < 100	10486	46861	13783
>= 100	426	1612	578
subtotal min	127952	304848	167699
subtotal max	127981	304848	167728
total min	432800		472547
total max	432829		472576
total min	29,6%	64,5%	35,5%
total max	29,6%	64,5%	35,5%

3.7.7.2.2 Übersicht: Verordnungen nach Geschlecht und Altersgruppen

Bei einem Anteil des weiblichen Geschlechts von etwa 65% („1“) lag die Quote des OLU beim männlichen Geschlecht („2“) um relativ etwa 17% höher als beim weiblichen („1“) Geschlecht (Tab. 3.7.7.2.2.1; Abb. 3.7.7.2.2.1).

Tabelle 3.7.7.2.2.1: Verordnung von Melperon im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht (1=w, 2=m) (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	SEX	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU	SEX	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU
< 1	1	30		30	2	0	0	0
1 < 14	1	78	46	103	2	215	97	278

14 < 18	1	216	103	268	2	215	93	280
18 < 30	1	3094	1361	3752	2	2643	1341	3376
30 < 40	1	3737	1862	4649	2	3319	1799	4428
40 < 50	1	7452	4596	9583	2	6055	4091	8072
50 < 60	1	9510	7265	12291	2	7366	6627	9920
60 < 70	1	8296	10537	10994	2	6566	10495	8922
70 < 80	1	15424	39050	20079	2	10799	30666	14133
80 < 90	1	22463	99401	29975	2	9591	36945	12234
90 < 100	1	8481	39378	11323	2	2005	7483	2460
>= 100	1	386	1474	527	2	40	138	51
subtotal min		79138	205073	103545		48814	99775	64154
subtotal max		79167	205073	103574		48814	99775	64154
total min		284211		308618		148589		163929
total max		284240		308647		148589		163929
total min		27,8%	66,4%	33,6%		32,9%	60,9%	39,1%
total max		27,9%	66,4%	33,6%		32,9%	60,9%	39,1%
total min								472547
total max								472576
total min				65,3%				34,7%
total max				65,3%				34,7%

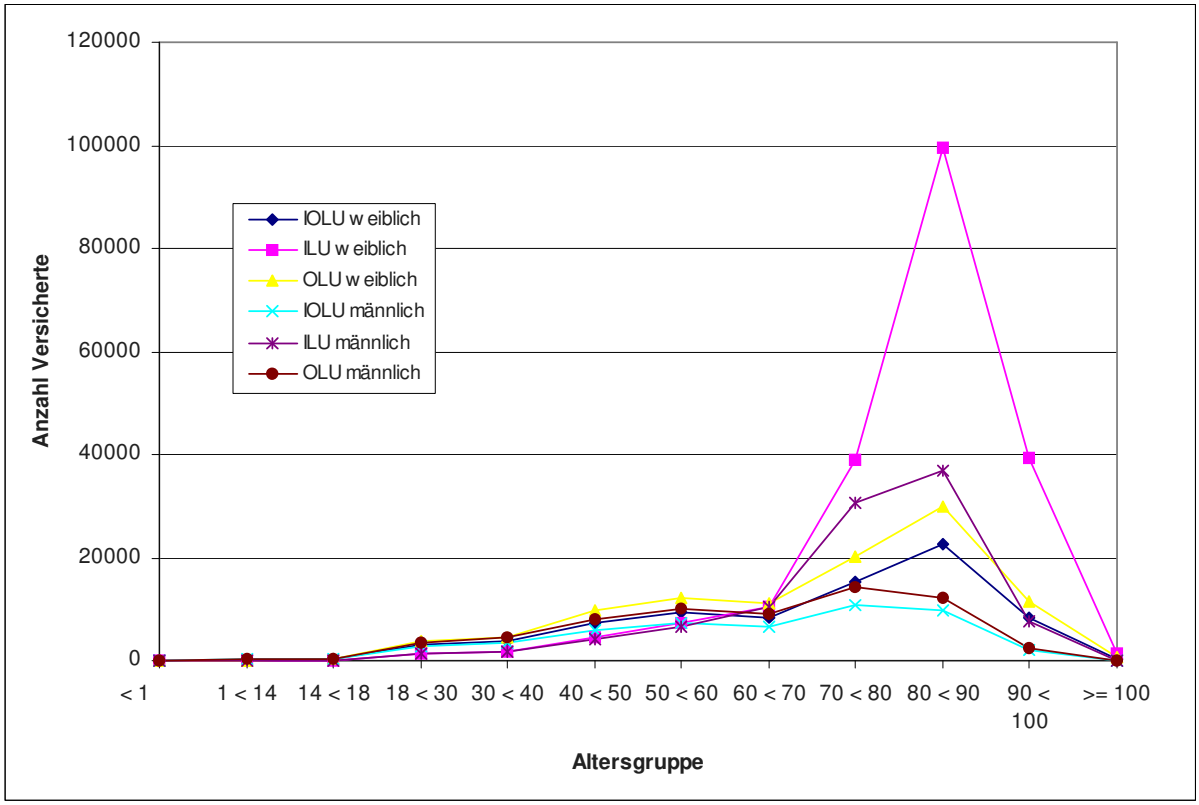


Abbildung 3.7.7.2.2.1: Verordnung von Melperon im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht

3.7.7.2.3 Analyse der Diagnosen in der In-Label-Gruppe

In der ILU-Gruppe fanden sich 490.397 Nennungen von 40 Kodes gemäß Operationalisierung, also das 1,6Fache der Größe der ILU-Gruppe (Tab. 3.7.7.2.3.1). Ursachen können nur Mehrfachkodierungen sein, also Komorbiditäten und oder infolge zwischen Ärzten und über die Quartale variierender Kodiergewohnheiten wechselnde Kodes, auch unterschiedliche Kodes zum selben Sachverhalt. Dennoch ist sicher, daß jedem Versicherten der ILU-Gruppe mindestens einmal einer dieser In-Label-Kodes zugeordnet wurde. Führend war der unspezifische Kode F03 (Nicht näher bezeichnete Demenz) mit etwa 66% der ILU-Gruppe.

Tabelle 3.7.7.2.3.1: Verordnung von Melperon im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU): Versicherte mit Nennung der Indikationen

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen	Anteil an ILU total
F03	Nicht näher bezeichnete Demenz	201669	41,1%	66,15%
F050	Delir ohne Demenz	7440	1,5%	2,44%
F051	Delir bei Demenz	35447	7,2%	11,63%
F058	Sonstige Formen des Delirs	6596	1,3%	2,16%
F059	Delir, nicht näher bezeichnet	10768	2,2%	3,53%
F230	Akute polymorphe psychotische Störung ohne Symptome einer Schizophrenie	1269	0,3%	0,42%
F231	Akute polymorphe psychotische Störung mit Symptomen einer Schizophrenie	682	0,1%	0,22%
F232	Akute schizophreniforme psychotische Störung	693	0,1%	0,23%
F233	Sonstige akute vorwiegend wahnhafte psychotische Störungen	1005	0,2%	0,33%
F238	Sonstige akute vorübergehende psychotische Störungen	461	0,1%	0,15%
F239	Akute vorübergehende psychotische Störung, nicht näher bezeichnet	3522	0,7%	1,16%
F510	Nichtorganische Insomnie	7798	1,6%	2,56%
F511	Nichtorganische Hypersomnie	147	0,0%	0,05%
F512	Nichtorganische Störung des Schlaf-Wach-Rhythmus	1061	0,2%	0,35%
F513	Schlafwandeln [Somnambulismus]	122	0,0%	0,04%
F514	Pavor nocturnus	167	0,0%	0,05%
F515	Alpträume [Angstträume]	537	0,1%	0,18%
F518	Sonstige nichtorganische Schlafstörungen	4275	0,9%	1,40%
F519	Nichtorganische Schlafstörung, nicht näher bezeichnet	6933	1,4%	2,27%
G470	Ein- und Durchschlafstörungen	37360	7,6%	12,26%
G471	Krankhaft gesteigertes Schlafbedürfnis	378	0,1%	0,12%
G472	Störungen des Schlaf-Wach-Rhythmus	3551	0,7%	1,16%
G473	Schlafapnoe	2060	0,4%	0,68%
G4730	Zentrales Schlafapnoe-Syndrom	798	0,2%	0,26%
G4731	Obstruktives Schlafapnoe-Syndrom	5210	1,1%	1,71%
G4732	Schlafbezogenes Hypoventilations-Syndrom	206	0,0%	0,07%
G4738	Sonstige Schlafapnoe	1053	0,2%	0,35%
G4739	Schlafapnoe, nicht näher bezeichnet	6655	1,4%	2,18%

G474	Narkolepsie und Kataplexie	192	0,0%	0,06%
G478	Sonstige Schlafstörungen	5388	1,1%	1,77%
G479	Schlafstörung, nicht näher bezeichnet	50068	10,2%	16,42%
R450	Nervosität	9196	1,9%	3,02%
R451	Ruhelosigkeit und Erregung	69540	14,2%	22,81%
R452	Unglücklichsein	306	0,1%	0,10%
R453	Demoralisierung und Apathie	750	0,2%	0,25%
R454	Reizbarkeit und Wut	1499	0,3%	0,49%
R455	Feindseligkeit	653	0,1%	0,21%
R456	Körperliche Gewalt	572	0,1%	0,19%
R457	Emotioneller Schock oder Stress, nicht näher bezeichnet	187	0,0%	0,06%
R458	Sonstige Symptome, die die Stimmung betreffen	4183	0,9%	1,37%
			490397	
			ILU total	304848

3.7.7.2.4 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen

Als Mindestalter wurden 12 Jahre angenommen. Diese Altersgrenze konnte aus methodischen Gründen nicht gewürdigt werden. Gemäß Tabellen 3.7.7.2.2.1 und 3.7.7.2.4.1 waren etwa 0,1% der Patienten jünger als 14 Jahre entsprechend 525 bis 554 Patienten.

Tabelle 3.7.7.2.4.1: Verordnung von Melperon im Alter von <18 Jahren (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	IOLU	ILU	OLU	ILU+OLU
< 1 min	0,00023%	0,00000%	0,00021%	0,000%
1 < 14 min	0,06770%	0,03026%	0,08063%	0,111%
14 < 18 min	0,09958%	0,04148%	0,11597%	0,157%
< 1 max	0,00693%	0,00000%	0,00635%	0,006%
1 < 14 max	0,06769%	0,03026%	0,08062%	0,111%
14 < 18 max	0,09958%	0,04147%	0,11596%	0,157%
AGEGROUP	IOLU	ILU	OLU	ILU+OLU
0 < 18 min	0,16751%	0,07174%	0,19681%	0,269%
0 < 18 max	0,17420%	0,07173%	0,20293%	0,275%

3.7.7.2.5 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen nach Geschlecht

Als Mindestalter wurden 12 Jahre angenommen. Diese Altersgrenze konnte aus methodischen Gründen nicht gewürdigt werden. Gemäß Tabellen 3.7.7.2.2.1 und 3.7.7.2.5.1 war der Anteil von Patienten jünger als 14 Jahre beim männlichen Geschlecht etwa 4fach höher, soweit die Datenschutzregelung eine Einschätzung zuließ.

Tabelle 3.7.7.2.5.1: Verordnung von Melperon im Alter von <18 Jahren (max/min gemäß Datenschutzregelung) nach Geschlecht

AGEGROUP	SEX	IOLU	ILU	OLU	SEX	IOLU	ILU	OLU
< 1 min	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%
1 < 14 min	1	0,027%	0,015%	0,033%	2	0,145%	0,059%	0,170%
14 < 18 min	1	0,076%	0,033%	0,087%	2	0,145%	0,057%	0,171%

< 1 max	1	0,011%	0,000%	0,010%	2	0,000%	0,000%	0,000%
1 < 14 max	1	0,027%	0,015%	0,033%	2	0,145%	0,059%	0,170%
14 < 18 max	1	0,076%	0,033%	0,087%	2	0,145%	0,057%	0,171%
AGEGROUP	SEX	IOLU	ILU	OLU	SEX	IOLU	ILU	OLU
0 < 18 min	1	0,104%	0,048%	0,121%	2	0,289%	0,116%	0,340%
0 < 18 max	1	0,114%	0,048%	0,130%	2	0,289%	0,116%	0,340%

3.7.7.2.6 Analyse der Diagnosen in der Off-Label-Gruppe

In der OLU-Gruppe waren 4.293 Diagnosen mit 4.190.866 Nennungen zu sichten. An Rang 3 fand sich der Kode F329 (Depressive Episode, nicht näher bezeichnet) mit 26,6% der OLU-Gruppe, an Rang 17 der Kode F321 (Mittelgradige depressive Episode) mit 11,3% der OLU-Gruppe. Das gesamte Spektrum psychischer Störungen war vertreten (Tab. 3.7.7.2.6.1). Indem sich hinter all diesen Kodes Phänomene gemäß Anwendungsgebiet („Schlafstörungen, Verwirrtheitszuständen und zur Dämpfung von psychomotorischer Unruhe und Erregungszuständen, insbesondere bei …“) verbergen konnten, die zwar nicht spezifisch kodiert worden waren (soweit das möglich ist), war nicht auszuschließen, daß Melperon vollständig in-label verordnet worden war. Gleichzeitig erschien aber unangemessen, tatsächlich entsprechende Rekonstruktionen vorzunehmen, denn formal handelte es sich – bei mutmaßlich unvollständiger Kodierung – um Off-Label-Use.

Tabelle 3.7.7.2.6.1: Verordnung von Melperon außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): die 50 häufigsten Diagnosen aus Kapitel F (225% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
F329	Depressive Episode, nicht näher bezeichnet	44687	8,5%	26,6%
F321	Mittelgradige depressive Episode	18897	3,6%	11,3%
F322	Schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome	15044	2,8%	9,0%
F102	Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol: Abhängigkeitssyndrom	14654	2,8%	8,7%
F331	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig mittelgradige Episode	12737	2,4%	7,6%
F069	Nicht näher bezeichnete organische psychische Störung aufgrund einer Schädigung oder Funktionsstörung des Gehirns oder einer körperlichen Krankheit	12024	2,3%	7,2%
F459	Somatoforme Störung, nicht näher bezeichnet	11927	2,3%	7,1%
F332	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode ohne psychotische Symptome	11665	2,2%	7,0%
F432	Anpassungsstörungen	11270	2,1%	6,7%
F200	Paranoide Schizophrenie	11184	2,1%	6,7%
F171	Psychische und Verhaltensstörungen durch Tabak: Schädlicher Gebrauch	10703	2,0%	6,4%
F412	Angst und depressive Störung, gemischt	9335	1,8%	5,6%

F019	Vaskuläre Demenz, nicht näher bezeichnet	8833	1,7%	5,3%
F101	Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol: Schädlicher Gebrauch	8690	1,6%	5,2%
F001	Demenz bei Alzheimer-Krankheit, mit spätem Beginn (Typ 1)	8578	1,6%	5,1%
F070	Organische Persönlichkeitsstörung	8062	1,5%	4,8%
F29	Nicht näher bezeichnete nichtorganische Psychose	7936	1,5%	4,7%
F339	Rezidivierende depressive Störung, nicht näher bezeichnet	7648	1,4%	4,6%
F328	Sonstige depressive Episoden	7586	1,4%	4,5%
F411	Generalisierte Angststörung	7559	1,4%	4,5%
F341	Dysthymia	7298	1,4%	4,4%
F419	Angststörung, nicht näher bezeichnet	7019	1,3%	4,2%
F410	Panikstörung [episodisch paroxysmale Angst]	6649	1,3%	4,0%
F209	Schizophrenie, nicht näher bezeichnet	6444	1,2%	3,8%
F799	Nicht näher bezeichnete Intelligenzminderung: Ohne Angabe einer Verhaltensstörung	5997	1,1%	3,6%
F320	Leichte depressive Episode	5285	1,0%	3,2%
F172	Psychische und Verhaltensstörungen durch Tabak: Abhängigkeitssyndrom	5152	1,0%	3,1%
F450	Somatisierungsstörung	5093	1,0%	3,0%
F009	Demenz bei Alzheimer-Krankheit, nicht näher bezeichnet	4826	0,9%	2,9%
F205	Schizophrenes Residuum	4490	0,9%	2,7%
F103	Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol: Entzugssyndrom	4315	0,8%	2,6%
F018	Sonstige vaskuläre Demenz	4276	0,8%	2,5%
F430	Akute Belastungsreaktion	4255	0,8%	2,5%
F6031	Emotional instabile Persönlichkeitsstörung: Borderline-Typ	4095	0,8%	2,4%
F431	Posttraumatische Belastungsstörung	4063	0,8%	2,4%
F100	Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol: Akute Intoxikation [akuter Rausch]	3980	0,8%	2,4%
F063	Organische affektive Störungen	3938	0,7%	2,3%
F220	Wahnhafte Störung	3800	0,7%	2,3%
F132	Psychische und Verhaltensstörungen durch Sedativa oder Hypnotika: Abhängigkeitssyndrom	3597	0,7%	2,1%
F013	Gemischte kortikale und subkortikale vaskuläre Demenz	3425	0,6%	2,0%
F480	Neurasthenie	3392	0,6%	2,0%
F106	Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol: Amnestisches Syndrom	3241	0,6%	1,9%
F192	Psychische und Verhaltensstörungen durch multiplen Substanzgebrauch und	3168	0,6%	1,9%

	Konsum anderer psychotroper Substanzen: Abhängigkeitssyndrom			
F323	Schwere depressive Episode mit psychotischen Symptomen	3131	0,6%	1,9%
F079	Nicht näher bezeichnete organische Persönlichkeits- und Verhaltensstörung aufgrund einer Krankheit, Schädigung oder Funktionsstörung des Gehirns	3060	0,6%	1,8%
F609	Persönlichkeitsstörung, nicht näher bezeichnet	2976	0,6%	1,8%
F011	Multiinfarkt-Demenz	2853	0,5%	1,7%
F002	Demenz bei Alzheimer-Krankheit, atypische oder gemischte Form	2809	0,5%	1,7%
F330	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig leichte Episode	2767	0,5%	1,6%
F067	Leichte kognitive Störung	2746	0,5%	1,6%

Beim Vergleich der Häufigkeiten (Anteil an der Gruppe) der Nennungen der ICD-Kodes der OLU-Gruppe mit den Häufigkeiten derselben Kodes der ILU-Gruppe wurden 52 Kodes der OLU-Gruppe in der ILU-Gruppe nicht angetroffen. Die angetroffenen Kodes bedeuten, daß in der ILU-Gruppe alle Diagnosen als Komorbiditäten oder Diagnosewechsel im Beobachtungszeitraum vertreten waren, die in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use hätten motiviert haben können, sofern es sich nicht um scheinbaren Off-Label-Use infolge unvollständiger Kodierung handelte. 1.587 Kodes waren in der OLU-Gruppe häufiger als in der ILU-Gruppe, 2.706 Kodes in der ILU-Gruppe (Abb. 3.7.7.2.6.1). Formallogisch kann nicht davon ausgegangen werden, nur die in der OLU-Gruppe häufigeren Diagnosen kämen als Motiv für einen Off-Label-Use in Frage, denn z.B. eine Komorbidität in der ILU-Gruppe kann sehr wohl in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use initiiert haben. Zu den – nicht zwangsläufig disjunkten - Diagnosen mit den größten – insgesamt geringen - Unterschieden der Häufigkeiten gehörte ein breites Spektrum psychischer Krankheiten, die den Off-Label-Use sinnvoll erklären konnten (Tab. 3.7.7.2.6.2).

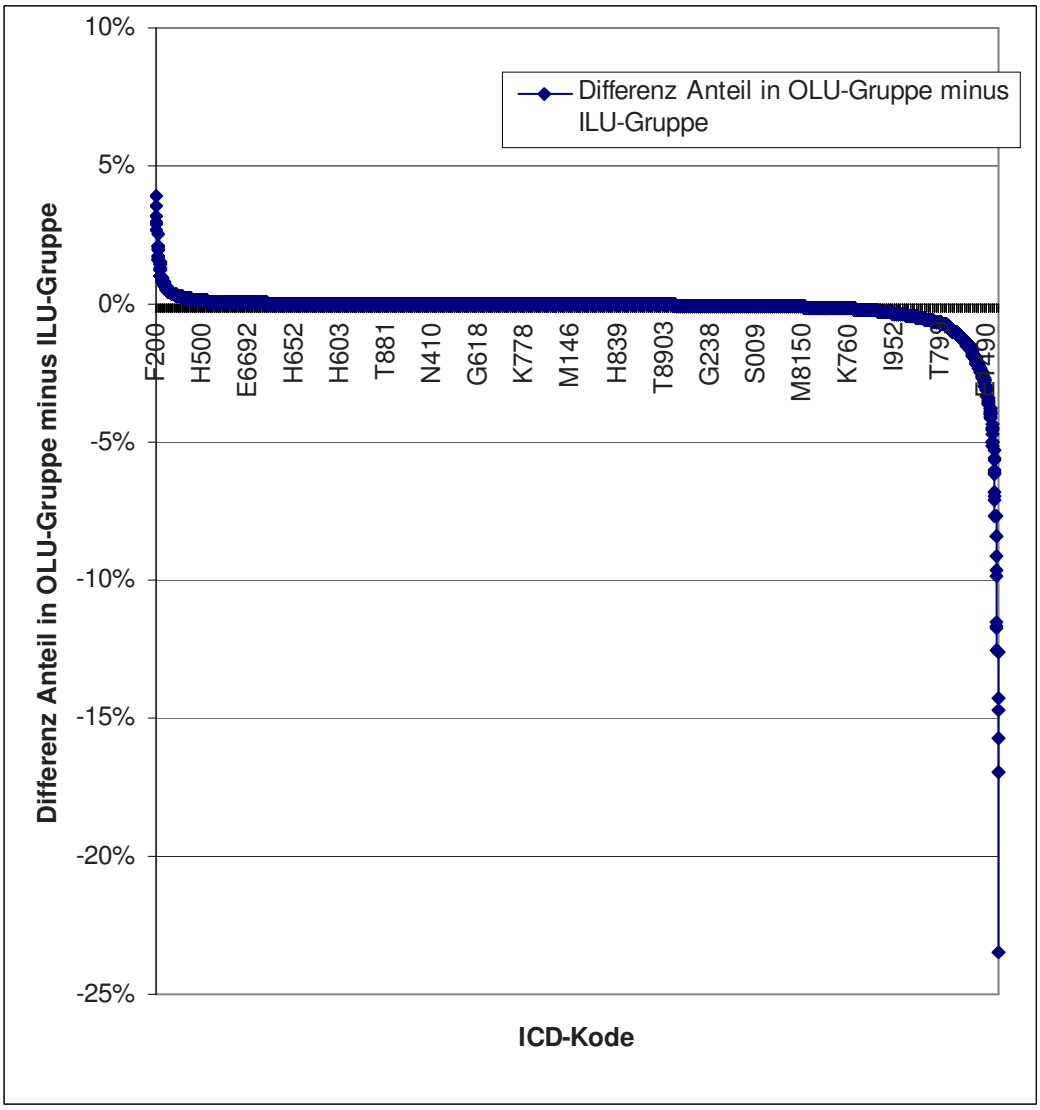


Abbildung 3.7.7.2.6.1: Verordnung von Melperon außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe)

Tabelle 3.7.7.2.6.2: Verordnung von Melperon außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Die 20 Diagnosen mit den größten Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) der Diagnosen (66% der ILU-Gruppe, 111% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	Differenz Anteil in OLU-Gruppe minus ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an ILU total	ErsterWert von Anteil an OLU-Gruppe	ErsterWert von ICD_TITEL_2010/2011
F200	3,92%	2,74%	6,67%	Paranoide Schizophrenie
F102	3,58%	5,16%	8,74%	Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol: Abhängigkeitssyndrom
F331	3,19%	4,41%	7,60%	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig mittelgradige Episode

F332	2,96%	4,00%	6,96%	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode ohne psychotische Symptome
Z129	2,91%	5,65%	8,56%	Spezielle Verfahren zur Untersuchung auf Neubildung, nicht näher bezeichnet
F432	2,70%	4,02%	6,72%	Anpassungsstörungen
F322	2,52%	6,45%	8,97%	Schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome
F799	2,09%	1,49%	3,58%	Nicht näher bezeichnete Intelligenzminderung: Ohne Angabe einer Verhaltensstörung
F171	2,08%	4,30%	6,38%	Psychische und Verhaltensstörungen durch Tabak: Schädlicher Gebrauch
F321	2,04%	9,23%	11,27%	Mittelgradige depressive Episode
Z309	1,96%	0,81%	2,77%	Kontrazeptive Maßnahme, nicht näher bezeichnet
F6031	1,77%	0,68%	2,44%	Emotional instabile Persönlichkeitsstörung: Borderline-Typ
N898	1,76%	2,03%	3,79%	Sonstige näher bezeichnete nichtentzündliche Krankheiten der Vagina
F101	1,69%	3,49%	5,18%	Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol: Schädlicher Gebrauch
F431	1,59%	0,84%	2,42%	Posttraumatische Belastungsstörung
F412	1,56%	4,01%	5,57%	Angst und depressive Störung, gemischt
F410	1,54%	2,43%	3,96%	Panikstörung [episodisch paroxysmale Angst]
F205	1,49%	1,19%	2,68%	Schizophrenes Residuum
F103	1,46%	1,11%	2,57%	Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol: Entzugssyndrom
F209	1,44%	2,40%	3,84%	Schizophrenie, nicht näher bezeichnet

Als seltene Krankheit, der der Off-Label-Use von Melperon gegolten haben konnte, wurde der Kode G10 (Chorea Huntington) identifiziert, wobei hier aber am ehesten im Sinne des unspezifischen Anwendungsgebietes („Schlafstörungen, Verwirrtheitszuständen und zur Dämpfung von psychomotorischer Unruhe und Erregungszuständen) angezielt worden sein dürfte.

3.7.7.3 Bewertung:

Melperon wurde formal bei etwa 35% off-label verordnet bei einem breiten Spektrum psychischer Störungen insbesondere älterer Menschen. Dieser Off-Label-Use könnte unvollständigem Kodieren zuzuschreiben sein. Es wäre allerdings vermutlich realitätsfern und fraglich zumutbar, hier vollständiges Kodieren bezüglich der symptomorientierten Formulierung der Anwendungsgebiete erwarten zu wollen.

Das Mindestalters von 12 Jahren konnte aus methodischen Gründen nicht gewürdigt werden. Etwa 0,1% der Patienten waren jünger als 14 Jahre entsprechend 525 bis 554 Patienten.

Das weibliche Geschlecht hatte einen Anteil von etwa 65% an den Versicherten, was sich angesichts der Heterogenität des Anwendungsgebietes nicht ohne unvertretbaren Aufwand aufklären ließ.

3.7.7.3.1 OLU-Relevanz aus Perspektive seltener Krankheiten

Als seltene Krankheit, der der Off-Label-Use von Melperon gegolten haben konnte, wurde der Kode G10 (Chorea Huntington) identifiziert, wobei hier aber am ehesten im Sinne des unspezifischen Anwendungsgebietes („Schlafstörungen, Verwirrtheitszuständen und zur Dämpfung von psychomotorischer Unruhe und Erregungszuständen) angezielt worden sein dürfte.

3.7.7.3.2 OLU-Relevanz aus quantitativer Perspektive

Melperon wurde möglicherweise bei etwa 35% off-label eingesetzt, was aber unvollständigem Kodieren zuzuschreiben sein könnte.

3.7.8 Pipamperon (N05AD05)

3.7.8.1 Anwendungsgebiete (2005/2010/2015)

Als schwach potentes Neuroleptikum bei

- Schlafstörungen, insbesondere bei geriatrischen Patienten
- psychomotorischen Erregungszuständen

Die optimale Behandlungsdauer ist nicht formal festgeschrieben.

Das Mindestalter wurde mit 0 Jahren angenommen („Kinder unter 14 Jahren erhalten in der Regel als Anfangsdosis 1 mg Pipamperon/kg Körpergewicht/Tag“).

Operationalisierung der Anwendungsgebiete:

- F51.- Nichtorganische Schlafstörungen
- G47.- Schlafstörungen
- R45.- Symptome, die die Stimmung betreffen

Kritik der Operationalisierung:

Die Operationalisierbarkeit wurde nur als ausreichend bewertet wegen der nosologischen Unspezifität des Anwendungsgebietes ohne explizite Nennung eigentlicher Krankheitsentitäten, so daß eine abschließende Operationalisierung nicht antizipierbar war.

3.7.8.2 Ergebnisse:

3.7.8.2.1 Übersicht: Verordnungen nach Altersgruppen

Mit Pipamperon wurden n=229.663 (OLU + ILU) bzw. n=194.190 (ILU + IOLU) Patienten behandelt (Tab. 3.7.8.2.1.1). Bei 99,92% der Patienten standen der Auswertung ambulant und ggf. anläßlich eines stationären Aufenthaltes im Beobachtungszeitraum kodierte Diagnosen, bei dem Rest ausschließlich anläßlich eines stationären Aufenthaltes kodierte Diagnosen zur Verfügung. Patienten mit IOLU machten etwa 77% der OLU-Patienten aus, weshalb auf gesonderte Sichtung der Diagnosen in der IOLU-Gruppe verzichtet wurde. In erster Betrachtung gemäß Operationalisierung betrug ILU 32%, OLU 68% bzw. IOLU 62%.

Tabelle 3.7.8.2.1.1: Verordnung von Pipamperon im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU)

	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU	Anteil IOLU an OLU	Anteil ambulant
	120436	73754	155909	77,25%	
total	194190		229663		
total	62,0%	32,1%	67,9%		
ambulant	127939	64800	164677	77,69%	
	192739		229477		
	66,4%	28,2%	71,8%		99,92%

Die drei Gruppen (ILU, OLU, IOLU) wiesen – soweit die Datenschutzregelung dies ermessen lässt - vergleichbare Altersverteilungen auf (Tab. 3.7.8.2.1.2) mit Häufungen in der 8. und 9. Dekade.

Tabelle 3.7.8.2.1.2: Verordnung von Pipamperon im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU
< 1	30		30
1 < 14	2776	758	3741
14 < 18	1573	450	2139
18 < 30	7952	2641	9879
30 < 40	8610	3240	10813
40 < 50	15114	7086	19559
50 < 60	15875	9065	20648
60 < 70	11630	8361	15504
70 < 80	21332	15936	27534
80 < 90	27482	20205	35556
90 < 100	7868	5851	10236
>= 100	223	161	299
subtotal min	120436	73754	155909
subtotal max	120465	73754	155938
total min	194190		229663
total max	194219		229692
total min	62,0%	32,1%	67,9%
total max	62,0%	32,1%	67,9%

3.7.8.2.2 Übersicht: Verordnungen nach Geschlecht und Altersgruppen

Bei einem Anteil des weiblichen Geschlechts von etwa 61% („1“) war die Quote des OLU bei beiden Geschlechtern vergleichbar (Tab. 3.7.8.2.2.1; Abb. 3.7.8.2.2.1).

Tabelle 3.7.8.2.2.1: Verordnung von Pipamperon im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht (1=w, 2=m) (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	SEX	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU	SEX	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU
< 1	1				2	30	0	30
1 < 14	1	531	218	713	2	2245	540	3028
14 < 18	1	536	183	684	2	1037	267	1455
18 < 30	1	4010	1339	4778	2	3942	1302	5101
30 < 40	1	4493	1674	5521	2	4117	1566	5292
40 < 50	1	8397	3796	10623	2	6717	3290	8936
50 < 60	1	9158	5100	11642	2	6717	3965	9006
60 < 70	1	6600	4695	8727	2	5030	3666	6777
70 < 80	1	12788	9597	16538	2	8544	6339	10996
80 < 90	1	19813	14635	25869	2	7669	5570	9687
90 < 100	1	6557	4983	8611	2	1311	868	1625

>= 100	1	211	147	277	2	30	30	30
subtotal min		73094	46367	93983		47331	27374	61905
subtotal max		73094	46367	93983		47389	27403	61963
total min		119461		140350		74705		89279
total max		119461		140350		74792		89366
total min		61,2%	33,0%	67,0%		63,4%	30,7%	69,3%
total max		61,2%	33,0%	67,0%		63,4%	30,7%	69,3%
total min								229629
total max								229716
total min				61,1%				38,9%
total max				61,1%				38,9%

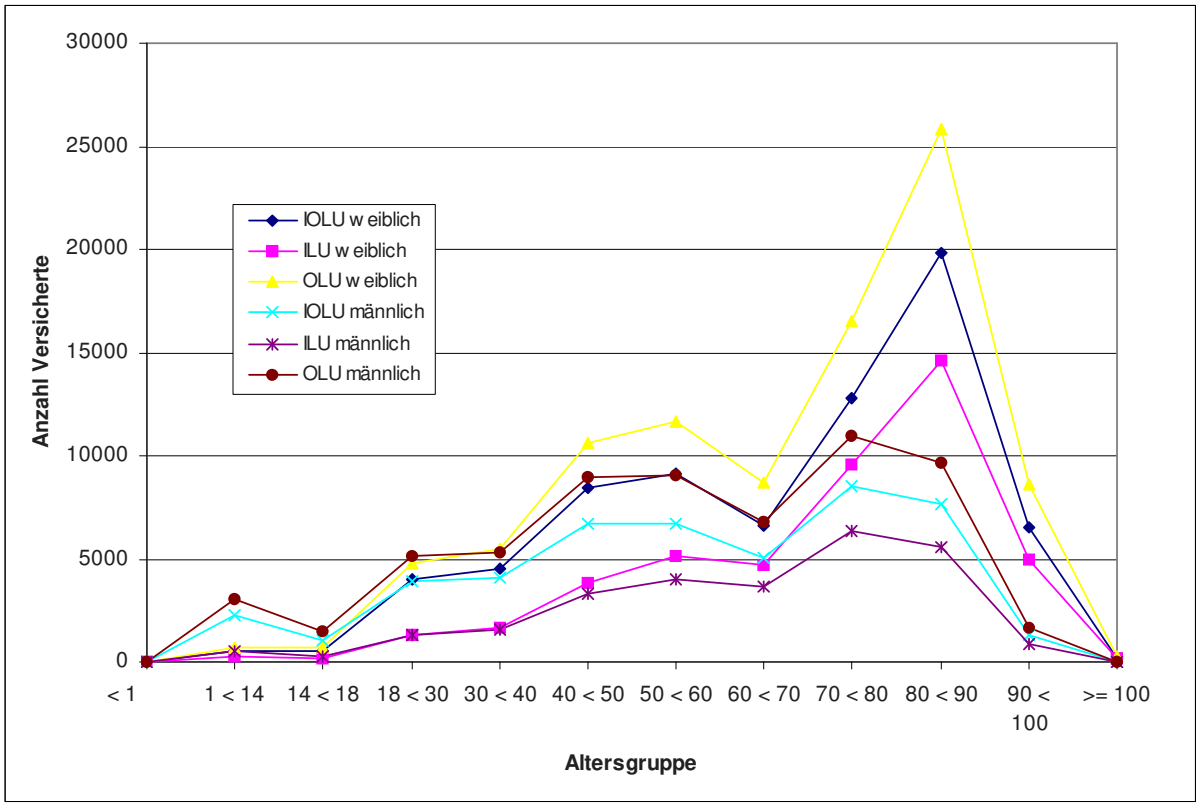


Abbildung 3.7.8.2.2.1: Verordnung von Pipamperon im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht

3.7.8.2.3 Analyse der Diagnosen in der In-Label-Gruppe

In der ILU-Gruppe fanden sich 101.712 Nennungen von 29 Kodes gemäß Operationalisierung, also das 1,4Fache der Größe der ILU-Gruppe (Tab. 3.7.8.2.3.1). Ursachen können nur Mehrfachkodierungen sein, also Komorbiditäten und oder infolge zwischen Ärzten und über die Quartale variierender Kodiergewohnheiten wechselnde Kodes, auch unterschiedliche Kodes zum selben Sachverhalt. Dennoch ist sicher, daß jedem Versicherten der ILU-Gruppe mindestens einmal einer dieser In-Label-Kodes zugeordnet wurde. Führend war der unspezifische Kode R451 (Ruhelosigkeit und Erregung) mit etwa 36% der ILU-Gruppe.

Tabelle 3.7.8.2.3.1: Verordnung von Pipamperon im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU): Versicherte mit Nennung der Indikationen

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen	Anteil an ILU total
F510	Nichtorganische Insomnie	5433	5,3%	7,37%
F511	Nichtorganische Hypersomnie	99	0,1%	0,13%
F512	Nichtorganische Störung des Schlaf-Wach-Rhythmus	593	0,6%	0,80%
F513	Schlafwandeln [Somnambulismus]	100	0,1%	0,14%
F514	Pavor nocturnus	111	0,1%	0,15%
F515	Alpträume [Angstträume]	341	0,3%	0,46%
F518	Sonstige nichtorganische Schlafstörungen	1527	1,5%	2,07%
F519	Nichtorganische Schlafstörung, nicht näher bezeichnet	3832	3,8%	5,20%
G470	Ein- und Durchschlafstörungen	17687	17,4%	23,98%
G471	Krankhaft gesteigertes Schlafbedürfnis	200	0,2%	0,27%
G472	Störungen des Schlaf-Wach-Rhythmus	1789	1,8%	2,43%
G473	Schlafapnoe	1257	1,2%	1,70%
G4730	Zentrales Schlafapnoe-Syndrom	474	0,5%	0,64%
G4731	Obstruktives Schlafapnoe-Syndrom	3196	3,1%	4,33%
G4732	Schlafbezogenes Hypoventilations-Syndrom	130	0,1%	0,18%
G4738	Sonstige Schlafapnoe	606	0,6%	0,82%
G4739	Schlafapnoe, nicht näher bezeichnet	3769	3,7%	5,11%
G474	Narkolepsie und Kataplexie	119	0,1%	0,16%
G478	Sonstige Schlafstörungen	2734	2,7%	3,71%
G479	Schlafstörung, nicht näher bezeichnet	22020	21,6%	29,86%
R450	Nervosität	3519	3,5%	4,77%
R451	Ruhelosigkeit und Erregung	26763	26,3%	36,29%
R452	Unglücklichsein	174	0,2%	0,24%
R453	Demoralisierung und Apathie	369	0,4%	0,50%
R454	Reizbarkeit und Wut	886	0,9%	1,20%
R455	Feindseligkeit	379	0,4%	0,51%
R456	Körperliche Gewalt	402	0,4%	0,55%
R457	Emotioneller Schock oder Stress, nicht näher bezeichnet	99	0,1%	0,13%
R458	Sonstige Symptome, die die Stimmung betreffen	3104	3,1%	4,21%
			101712	
			ILU total	73754

3.7.8.2.4 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen

Als Mindestalter wurden 0 Jahre angenommen, so daß ein Off-Label-Use durch Verstoß gegen Altersgrenzen unmöglich war. Gemäß Tabellen 3.7.8.2.2.1 und 3.7.8.2.4.1 waren etwa 3% der Patienten jünger als 18 Jahre entsprechend 7.089 bis 7.118 Patienten.

Tabelle 3.7.8.2.4.1: Verordnung von Pipamperon im Alter von <18 Jahren (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	IOLU	ILU	OLU	ILU+OLU
< 1 min	0,00051%	0,00000%	0,00044%	0,000%
1 < 14 min	1,42953%	0,33005%	1,62891%	1,959%
14 < 18 min	0,81003%	0,19594%	0,93136%	1,127%
< 1 max	0,01545%	0,00000%	0,01306%	0,013%
1 < 14 max	1,42931%	0,33001%	1,62870%	1,959%
14 < 18 max	0,80991%	0,19591%	0,93125%	1,127%
AGEGROUP	IOLU	ILU	OLU	ILU+OLU
0 < 18 min	2,24007%	0,52599%	2,56071%	3,087%
0 < 18 max	2,25467%	0,52592%	2,57301%	3,099%

3.7.8.2.5 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen nach Geschlecht

Als Mindestalter wurden 0 Jahre angenommen, so daß ein Off-Label-Use durch Verstoß gegen Altersgrenzen unmöglich war. Gemäß Tabellen 3.7.8.2.2.1 und 3.7.8.2.5.1 war der Anteil von Patienten jünger als 18 Jahre beim männlichen Geschlecht etwa 4fach höher, soweit die Datenschutzregelung eine Einschätzung zuließ.

Tabelle 3.7.8.2.5.1: Verordnung von Pipamperon im Alter von <18 Jahren (max/min gemäß Datenschutzregelung) nach Geschlecht

AGEGROUP	SEX	IOLU	ILU	OLU	SEX	IOLU	ILU	OLU
< 1 min	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,001%	0,000%	0,001%
1 < 14 min	1	0,444%	0,155%	0,508%	2	3,005%	0,605%	3,392%
14 < 18 min	1	0,449%	0,130%	0,487%	2	1,388%	0,299%	1,630%
< 1 max	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,040%	0,000%	0,034%
1 < 14 max	1	0,444%	0,155%	0,508%	2	3,002%	0,604%	3,388%
14 < 18 max	1	0,449%	0,130%	0,487%	2	1,387%	0,299%	1,628%
AGEGROUP	SEX	IOLU	ILU	OLU	SEX	IOLU	ILU	OLU
0 < 18 min	1	0,893%	0,286%	0,995%	2	4,395%	0,904%	5,022%
0 < 18 max	1	0,893%	0,286%	0,995%	2	4,428%	0,903%	5,050%

3.7.8.2.6 Analyse der Diagnosen in der Off-Label-Gruppe

In der OLU-Gruppe waren 4.057 Diagnosen mit 3.827.059 Nennungen zu sichten. An Rang 2 fand sich der Kode F03 (Nicht näher bezeichnete Demenz) mit 29,3% der OLU-Gruppe, an Rang 3 der Kode F329 (Depressive Episode, nicht näher bezeichnet) mit 28,1% der OLU-Gruppe, an Rang 12 der Kode F321 (Mittelgradige depressive Episode) mit 13,1% der OLU-Gruppe. Das gesamte Spektrum psychischer Störungen war vertreten (Tab. 3.7.8.2.6.1). Indem sich hinter all diesen Kodes Phänomene gemäß Anwendungsgebiet („Schlafstörungen, psychomotorische Erregungszuständen“) verbergen konnten, die zwar nicht spezifisch kodiert worden waren (soweit das möglich ist), war nicht auszuschließen, daß Pipamperon vollständig in-label verordnet worden war. Gleichzeitig erschien aber unangemessen, tatsächlich entsprechende Rekonstruktionen vorzunehmen, denn formal handelte es sich – bei mutmaßlich unvollständiger Kodierung – um Off-Label-Use.

Tabelle 3.7.8.2.6.1: Verordnung von Pipamperon außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): die 50 häufigsten Diagnosen aus Kapitel F und G (334% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
F03	Nicht näher bezeichnete Demenz	45714	6,0%	29,3%
F329	Depressive Episode, nicht näher bezeichnet	43832	5,8%	28,1%
F321	Mittelgradige depressive Episode	20416	2,7%	13,1%
F001	Demenz bei Alzheimer-Krankheit, mit spätem Beginn (Typ 1)	18742	2,5%	12,0%
F322	Schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome	18532	2,4%	11,9%
G301	Alzheimer-Krankheit mit spätem Beginn	18487	2,4%	11,9%
F200	Paranoide Schizophrenie	16684	2,2%	10,7%
F332	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode ohne psychotische Symptome	14809	1,9%	9,5%
F331	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig mittelgradige Episode	14653	1,9%	9,4%
F102	Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol: Abhängigkeitssyndrom	14475	1,9%	9,3%
F432	Anpassungsstörungen	12713	1,7%	8,2%
F069	Nicht näher bezeichnete organische psychische Störung aufgrund einer Schädigung oder Funktionsstörung des Gehirns oder einer körperlichen Krankheit	12341	1,6%	7,9%
F070	Organische Persönlichkeitsstörung	12264	1,6%	7,9%
G309	Alzheimer-Krankheit, nicht näher bezeichnet	12035	1,6%	7,7%
F29	Nicht näher bezeichnete nichtorganische Psychose	11188	1,5%	7,2%
F459	Somatoforme Störung, nicht näher bezeichnet	10551	1,4%	6,8%
F019	Vaskuläre Demenz, nicht näher bezeichnet	10291	1,4%	6,6%
F412	Angst und depressive Störung, gemischt	9787	1,3%	6,3%
F171	Psychische und Verhaltensstörungen durch Tabak: Schädlicher Gebrauch	9679	1,3%	6,2%
F209	Schizophrenie, nicht näher bezeichnet	9434	1,2%	6,1%
F051	Delir bei Demenz	9119	1,2%	5,8%
F101	Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol: Schädlicher Gebrauch	9071	1,2%	5,8%
F009	Demenz bei Alzheimer-Krankheit, nicht näher bezeichnet	8626	1,1%	5,5%
F411	Generalisierte Angststörung	8047	1,1%	5,2%
F339	Rezidivierende depressive Störung, nicht näher bezeichnet	7616	1,0%	4,9%

F799	Nicht näher bezeichnete Intelligenzminderung: Ohne Angabe einer Verhaltensstörung	7616	1,0%	4,9%
F002	Demenz bei Alzheimer-Krankheit, atypische oder gemischte Form	7331	1,0%	4,7%
F419	Angststörung, nicht näher bezeichnet	7247	1,0%	4,6%
F410	Panikstörung [episodisch paroxysmale Angst]	7136	0,9%	4,6%
F341	Dysthymia	7088	0,9%	4,5%
F328	Sonstige depressive Episoden	6935	0,9%	4,4%
F018	Sonstige vaskuläre Demenz	6786	0,9%	4,4%
F063	Organische affektive Störungen	6491	0,9%	4,2%
G308	Sonstige Alzheimer-Krankheit	6434	0,8%	4,1%
F205	Schizophrenes Residuum	6318	0,8%	4,1%
F013	Gemischte kortikale und subkortikale vaskuläre Demenz	6281	0,8%	4,0%
F6031	Emotional instabile Persönlichkeitsstörung: Borderline-Typ	5731	0,8%	3,7%
F220	Wahnhafte Störung	5606	0,7%	3,6%
F172	Psychische und Verhaltensstörungen durch Tabak: Abhängigkeitssyndrom	5498	0,7%	3,5%
F431	Posttraumatische Belastungsstörung	5281	0,7%	3,4%
F450	Somatisierungsstörung	5187	0,7%	3,3%
F320	Leichte depressive Episode	5109	0,7%	3,3%
F062	Organische wahnhafte [schizophreniforme] Störung	4910	0,6%	3,1%
F323	Schwere depressive Episode mit psychotischen Symptomen	4314	0,6%	2,8%
F430	Akute Belastungsreaktion	4245	0,6%	2,7%
F132	Psychische und Verhaltensstörungen durch Sedativa oder Hypnotika: Abhängigkeitssyndrom	4193	0,6%	2,7%
F100	Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol: Akute Intoxikation [akuter Rausch]	4085	0,5%	2,6%
F192	Psychische und Verhaltensstörungen durch multiplen Substanzgebrauch und Konsum anderer psychotroper Substanzen: Abhängigkeitssyndrom	3931	0,5%	2,5%
F609	Persönlichkeitsstörung, nicht näher bezeichnet	3879	0,5%	2,5%
F103	Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol: Entzugssyndrom	3719	0,5%	2,4%

Beim Vergleich der Häufigkeiten (Anteil an der Gruppe) der Nennungen der ICD-Kodes der OLU-Gruppe mit den Häufigkeiten derselben Kodes der ILU-Gruppe wurden 668 Kodes der OLU-Gruppe in der ILU-Gruppe nicht angetroffen. Die angetroffenen Kodes bedeuten, daß in der ILU-Gruppe alle Diagnosen als Komorbiditäten oder Diagnosewechsel im Beobachtungszeitraum vertreten waren, die in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use hätten motiviert haben können, sofern es sich nicht um scheinbaren Off-Label-Use infolge unvollständiger Kodierung handelte. 1.226 Kodes waren in der OLU-Gruppe häufiger als in der ILU-Gruppe, 2.830 Kodes in der ILU-Gruppe

(Abb. 3.7.8.2.6.1). Formallogisch kann nicht davon ausgegangen werden, nur die in der OLU-Gruppe häufigeren Diagnosen kämen als Motiv für einen Off-Label-Use in Frage, denn z.B. eine Komorbidität in der ILU-Gruppe kann sehr wohl in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use initiiert haben. Zu den – nicht zwangsläufig disjunkten - Diagnosen mit den größten – insgesamt geringen - Unterschieden der Häufigkeiten gehörte ein breites Spektrum psychischer Krankheiten, die den Off-Label-Use sinnvoll erklären konnten (Tab. 3.7.8.2.6.2).

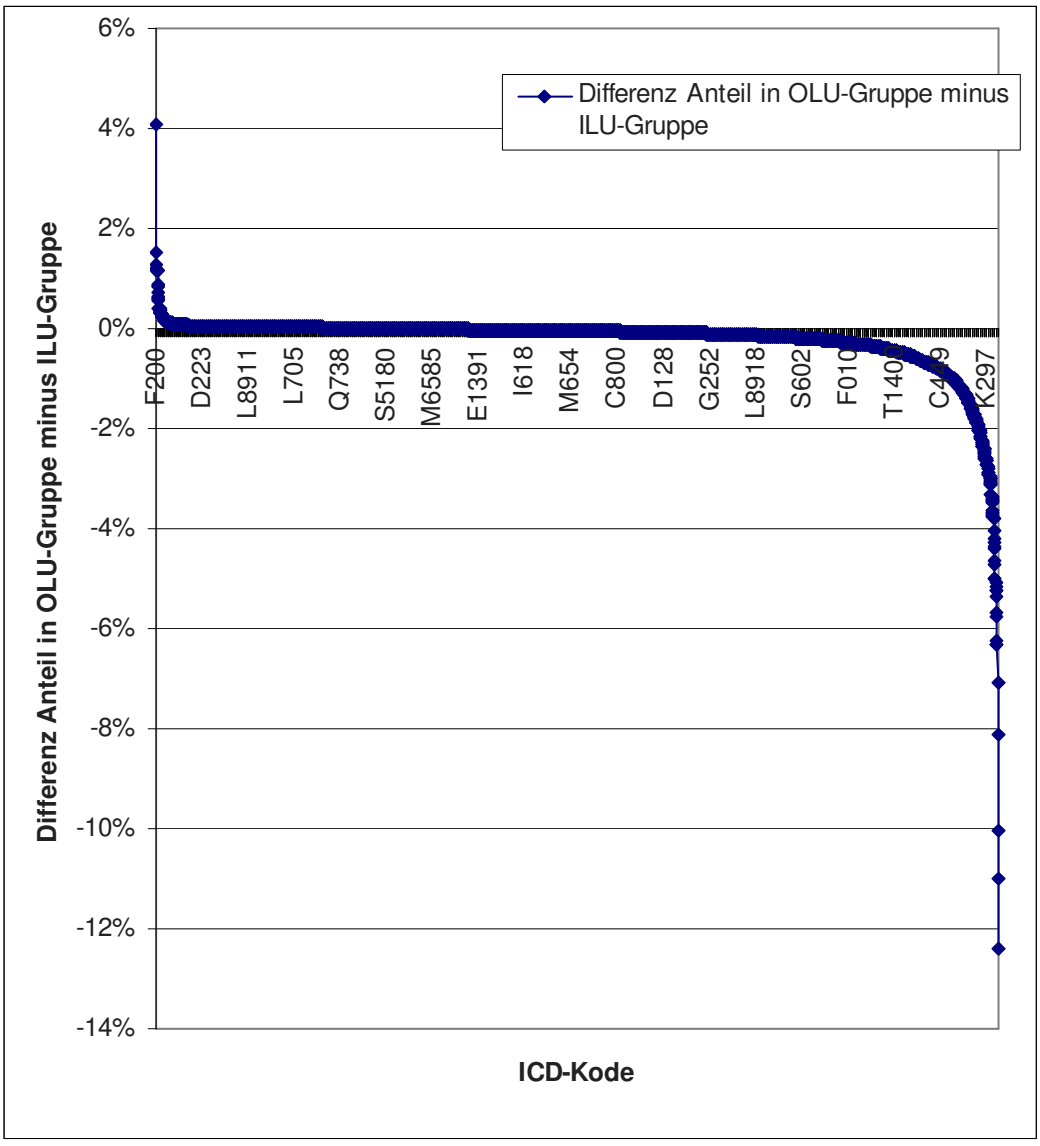


Abbildung 3.7.8.2.6.1: Verordnung von Pipamperon außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe)

Tabelle 3.7.8.2.6.2: Verordnung von Pipamperon außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Die 20 Diagnosen mit den größten Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) der Diagnosen (38% der ILU-Gruppe, 57% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	Differenz Anteil in OLU-Gruppe minus ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an ILU total	ErsterWert von Anteil an OLU-Gruppe	ErsterWert von ICD_TITEL_2010/2011
F200	4,08%	6,62%	10,70%	Paranoide Schizophrenie
F799	1,54%	3,34%	4,88%	Nicht näher bezeichnete Intelligenzminderung: Ohne Angabe einer Verhaltensstörung
F205	1,29%	2,77%	4,05%	Schizophrenes Residuum
F900	1,20%	1,05%	2,25%	Einfache Aktivitäts- und Aufmerksamkeitsstörung
F901	1,16%	0,53%	1,68%	Hyperkinetische Störung des Sozialverhaltens
F209	1,15%	4,90%	6,05%	Schizophrenie, nicht näher bezeichnet
Z309	0,87%	2,66%	3,53%	Kontrazeptive Maßnahme, nicht näher bezeichnet
F711	0,84%	1,40%	2,25%	Mittelgradige Intelligenzminderung: Deutliche Verhaltensstörung, die Beobachtung oder Behandlung erfordert
F701	0,84%	1,52%	2,36%	Leichte Intelligenzminderung: Deutliche Verhaltensstörung, die Beobachtung oder Behandlung erfordert
F721	0,71%	1,26%	1,97%	Schwere Intelligenzminderung: Deutliche Verhaltensstörung, die Beobachtung oder Behandlung erfordert
F6031	0,66%	3,02%	3,68%	Emotional instabile Persönlichkeitsstörung: Borderline-Typ
F928	0,62%	0,46%	1,07%	Sonstige kombinierte Störung des Sozialverhaltens und der Emotionen
F718	0,60%	0,97%	1,57%	Mittelgradige Intelligenzminderung: Sonstige Verhaltensstörung
F709	0,54%	1,17%	1,71%	Leichte Intelligenzminderung: Ohne Angabe einer Verhaltensstörung
F251	0,40%	1,81%	2,20%	Schizoaffektive Störung, gegenwärtig depressiv
F106	0,39%	1,93%	2,32%	Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol: Amnestisches Syndrom
F252	0,36%	1,31%	1,68%	Gemischte schizoaffektive Störung
F250	0,34%	0,73%	1,08%	Schizoaffektive Störung, gegenwärtig manisch
F700	0,34%	0,96%	1,30%	Leichte Intelligenzminderung: Keine oder geringfügige Verhaltensstörung
F942	0,34%	0,08%	0,42%	Bindungsstörung des Kindesalters mit Enthemmung

Als seltene Krankheiten, der der Off-Label-Use von Pipamperon gegolten haben konnte, wurden der Kode G10 (Chorea Huntington; je etwa 0,2%) und der Kode G310 (Umschriebene Hirnatrophie – Frontotemporale Demenz [FTD], Pick-Krankheit, Progressive isolierte Aphasie; 0,9% in der ILU-Gruppe, 0,7% in der OLU-Gruppe) identifiziert, wobei hier aber am ehesten im Sinne des unspezifischen Anwendungsgebietes („Schlafstörungen, psychomotorische Erregungszustände“) verordnet worden sein dürfte.

3.7.8.3 Bewertung:

Pipamperon wurde formal bei etwa 68% off-label verordnet bei einem breiten Spektrum psychischer Störungen insbesondere älterer Menschen. Dieser Off-Label-Use könnte unvollständigem Kodieren zuzuschreiben sein. Es wäre allerdings vermutlich realitätsfern und fraglich zumutbar, hier vollständiges Kodieren bezüglich der symptomorientierten Formulierung der Anwendungsgebiete erwarten zu wollen.

Das Mindestalters von 0 Jahren konnte nicht verletzt werden. Etwa 3% der Patienten waren jünger als 18 Jahre entsprechend 7.089 bis 7.118 Patienten.

Das weibliche Geschlecht hatte einen Anteil von etwa 61% an den Versicherten, was sich angesichts der Heterogenität des Anwendungsgebietes nicht ohne unvertretbaren Aufwand aufklären ließ.

3.7.8.3.1 OLU-Relevanz aus Perspektive seltener Krankheiten

Als seltene Krankheiten, denen der Off-Label-Use von Pipamperon gegolten haben konnte, wurden der Kode G10 (Chorea Huntington; je etwa 0,2%) und der Kode G310 (Umschriebene Hirnatrophie – Frontotemporale Demenz [FTD], Pick-Krankheit, Progressive isolierte Aphasie; 0,9% in der ILU-Gruppe, 0,7% in der OLU-Gruppe) identifiziert, wobei hier aber am ehesten im Sinne des unspezifischen Anwendungsgebietes („Schlafstörungen, psychomotorische Erregungszustände“) verordnet worden sein dürfte.

3.7.8.3.2 OLU-Relevanz aus quantitativer Perspektive

Pipamperon wurde formal bei etwa 68% off-label eingesetzt, was aber unvollständigem Kodieren zuzuschreiben sein könnte.

3.7.9 Benperidol (N05AD07)

3.7.9.1 Anwendungsgebiete (1995/1999/2014)

- Akute psychotische Syndrome mit Wahn, Halluzinationen, Denk-Störungen und Ich-Störungen; katatone Syndrome; delirante und andere exogen-psychotische Syndrome chronisch verlaufende endogene und exogene Psychosen (zur Symptomsuppression)
- maniforme Syndrome
- psychomotorische Erregungszustände

Die optimale Behandlungsdauer ist nicht formal festgeschrieben.

Das Mindestalter wurde mit 18 Jahren angenommen („Zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Benperidol bei Kindern und Jugendlichen liegen keine ausreichenden Studien vor. Deshalb sollte Benperidol bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nur unter besonderer Berücksichtigung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses verordnet werden.“).

Operationalisierung der Anwendungsgebiete:

- F06.- Andere psychische Störungen aufgrund einer Schädigung oder Funktionsstörung des Gehirns oder einer körperlichen Krankheit
- F20.- Schizophrenie
- F22.- Anhaltende wahnhafte Störungen
- F23.- Akute vorübergehende psychotische Störungen
- F25.- Schizoaffektive Störungen
- F28 Sonstige nichtorganische psychotische Störungen
- F29 Nicht näher bezeichnete nichtorganische Psychose
- F30.- Manische Episode
- F31.0 Bipolare affektive Störung, gegenwärtig hypomanische Episode
- F31.1 Bipolare affektive Störung, gegenwärtig manische Episode ohne psychotische Symptome
- F31.2 Bipolare affektive Störung, gegenwärtig manische Episode mit psychotischen Symptomen
- R45.- Symptome, die die Stimmung betreffen

Kritik der Operationalisierung:

Die Operationalisierbarkeit wurde nur als ausreichend bewertet wegen der nosologischen Unspezifität des Anwendungsgebietes.

3.7.9.2 Ergebnisse:

3.7.9.2.1 Übersicht: Verordnungen nach Altersgruppen

Mit Benperidol wurden n=7.458 (OLU + ILU) bzw. n=7.335 (ILU + IOLU) Patienten behandelt (Tab. 3.7.9.2.1.1). Bei 99,81% der Patienten standen der Auswertung ambulant und ggf. anläßlich eines stationären Aufenthaltes im Beobachtungszeitraum kodierte Diagnosen, bei dem Rest ausschließlich anläßlich eines stationären Aufenthaltes kodierte Diagnosen zur Verfügung. Patienten mit IOLU machten etwa 67% der OLU-Patienten aus, weshalb auf gesonderte Sichtung der Diagnosen in der IOLU-Gruppe verzichtet wurde. In erster Betrachtung gemäß Operationalisierung betrug ILU 95%, OLU 5% bzw. IOLU 3%.

Tabelle 3.7.9.2.1.1: Verordnung von Benperidol im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU)

	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU	Anteil IOLU an OLU	Anteil ambulant
	253	7082	376	67,29%	
total	7335		7458		
total	3,4%	95,0%	5,0%		
ambulant	358	6948	496	72,18%	
	7306		7444		
	4,9%	93,3%	6,7%		99,81%

Die drei Gruppen (ILU, OLU, IOLU) wiesen – soweit die Datenschutzregelung dies ermessen lässt - ähnliche Altersverteilungen auf (Tab. 3.7.9.2.1.2) mit Häufungen in der 6. Dekade.

Tabelle 3.7.9.2.1.2: Verordnung von Benperidol im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU
< 1			
1 < 14	30		30
14 < 18	30	30	30
18 < 30	30	558	30
30 < 40	30	989	30
40 < 50	41	1869	81
50 < 60	49	1853	81
60 < 70	45	955	59
70 < 80	32	650	44
80 < 90	34	186	43
90 < 100	30	30	30
>= 100		30	30
subtotal min	206	7063	314
subtotal max	351	7150	488
total min	7269		7377
total max	7501		7638
total min	2,8%	95,7%	4,3%
total max	4,7%	93,6%	6,4%

3.7.9.2.2 Übersicht: Verordnungen nach Geschlecht und Altersgruppen

Bei einem Anteil des weiblichen Geschlechts von etwa 48% („1“) war die Quote des OLU bei beiden Geschlechtern vergleichbar, soweit die Datenschutzregelung dies zu ermessen erlaubte (Tab. 3.7.9.2.2.1; Abb. 3.7.9.2.2.1).

Tabelle 3.7.9.2.2.1: Verordnung von Benperidol im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht (1=w, 2=m) (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	SEX	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU	SEX	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU
< 1	1				2	0	0	0
1 < 14	1	30		30	2	30	0	30
14 < 18	1	30		30	2	0	30	0
18 < 30	1	30	144	30	2	30	414	30
30 < 40	1	30	369	30	2	30	620	30
40 < 50	1	30	893	40	2	30	976	41
50 < 60	1	30	928	35	2	30	925	46
60 < 70	1	30	538	30	2	30	417	34
70 < 80	1	30	384	30	2	30	266	30
80 < 90	1	30	145	31	2	30	41	30
90 < 100	1	30	30	30	2	30	0	30
>= 100	1		30	30	2	0	0	0
subtotal min		10	3403	114		9	3660	127
subtotal max		300	3461	346		270	3689	301
total min		3413		3517		3669		3787
total max		3761		3807		3959		3990
total min		0,3%	96,8%	3,2%		0,2%	96,6%	3,4%
total max		8,0%	90,9%	9,1%		6,8%	92,5%	7,5%
total min								7304
total max								7797
total min				48,2%				51,8%
total max				48,8%				51,2%

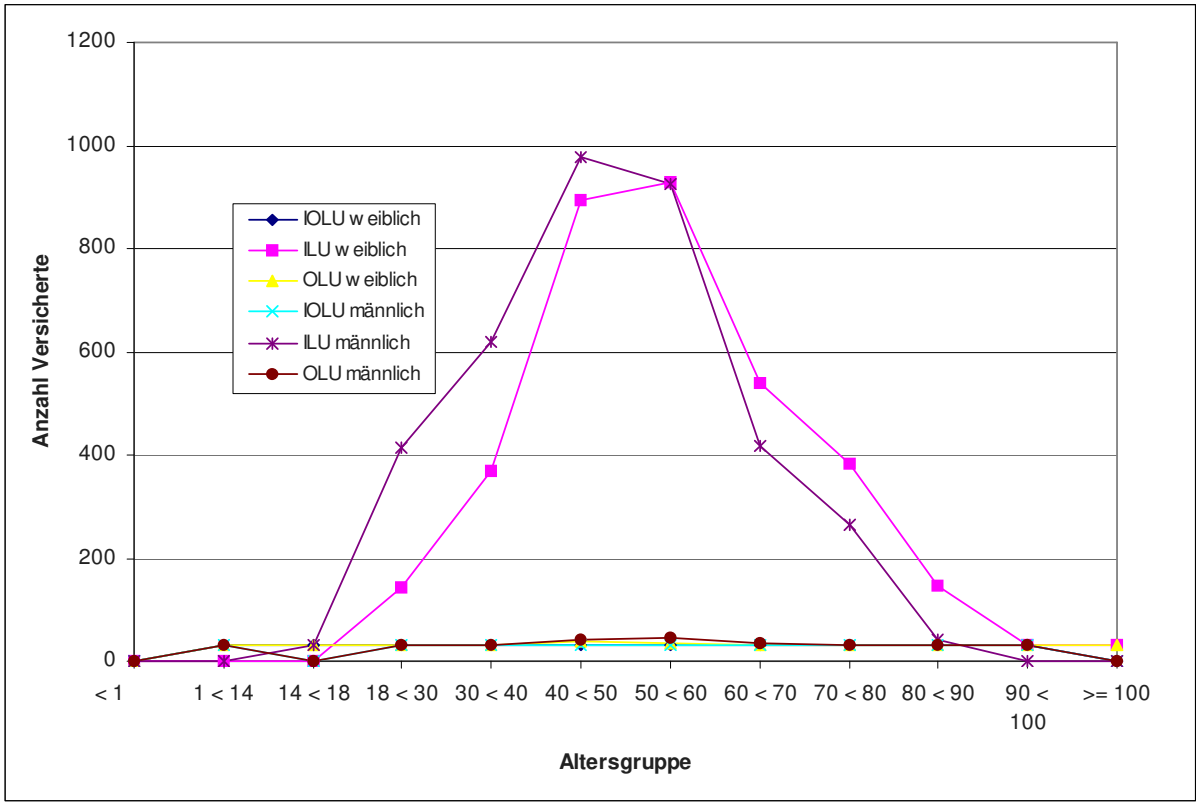


Abbildung 3.7.9.2.2.1: Verordnung von Benperidol im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht

3.7.9.2.3 Analyse der Diagnosen in der In-Label-Gruppe

In der ILU-Gruppe fanden sich 20.960 Nennungen von 52 Kodes gemäß Operationalisierung, also etwa das Dreifache der Größe der ILU-Gruppe (Tab. 3.7.9.2.3.1). Ursachen können nur Mehrfachkodierungen sein, also Komorbiditäten und oder infolge zwischen Ärzten und über die Quartale variierender Kodiergewohnheiten wechselnde Kodes, auch unterschiedliche Kodes zum selben Sachverhalt. Dennoch ist sicher, daß jedem Versicherten der ILU-Gruppe mindestens einmal einer dieser In-Label-Kodes zugeordnet wurde. Führend war der Kode F200 (Paranoide Schizophrenie) mit etwa 72% der ILU-Gruppe.

Tabelle 3.7.9.2.3.1: Verordnung von Benperidol im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU): Versicherte mit Nennung der Indikationen

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen	Anteil an ILU total
F060	Organische Halluzinose	49	0,2%	0,69%
F061	Organische katatone Störung	30	0,1%	0,42%
F062	Organische wahnhafte [schizophreniforme] Störung	239	1,1%	3,37%
F063	Organische affektive Störungen	93	0,4%	1,31%
F064	Organische Angststörung	30	0,1%	0,42%
F065	Organische dissoziative Störung	30	0,1%	0,42%
F066	Organische emotional labile [asthenische] Störung	30	0,1%	0,42%
F067	Leichte kognitive Störung	48	0,2%	0,68%
F068	Sonstige näher bezeichnete organische psychische Störungen aufgrund einer Schädigung oder Funktionsstörung des Gehirns oder einer körperlichen Krankheit	145	0,7%	2,05%
F069	Nicht näher bezeichnete organische psychische Störung aufgrund einer Schädigung oder Funktionsstörung des Gehirns oder einer körperlichen Krankheit	380	1,8%	5,37%
F200	Paranoide Schizophrenie	5088	24,3%	71,84%
F201	Hebephrene Schizophrenie	327	1,6%	4,62%
F202	Katatone Schizophrenie	234	1,1%	3,30%
F203	Undifferenzierte Schizophrenie	175	0,8%	2,47%
F204	Postschizophrene Depression	107	0,5%	1,51%
F205	Schizophrenes Residuum	2289	10,9%	32,32%
F206	Schizophrenia simplex	71	0,3%	1,00%
F208	Sonstige Schizophrenie	455	2,2%	6,42%
F209	Schizophrenie, nicht näher bezeichnet	2829	13,5%	39,95%
F220	Wahnhafte Störung	1035	4,9%	14,61%
F228	Sonstige anhaltende wahnhafte Störungen	41	0,2%	0,58%
F229	Anhaltende wahnhafte Störung, nicht näher bezeichnet	47	0,2%	0,66%

F230	Akute polymorphe psychotische Störung ohne Symptome einer Schizophrenie	84	0,4%	1,19%
F231	Akute polymorphe psychotische Störung mit Symptomen einer Schizophrenie	71	0,3%	1,00%
F232	Akute schizophreniforme psychotische Störung	86	0,4%	1,21%
F233	Sonstige akute vorwiegend wahnhafte psychotische Störungen	84	0,4%	1,19%
F238	Sonstige akute vorübergehende psychotische Störungen	30	0,1%	0,42%
F239	Akute vorübergehende psychotische Störung, nicht näher bezeichnet	246	1,2%	3,47%
F250	Schizoaffektive Störung, gegenwärtig manisch	489	2,3%	6,90%
F251	Schizoaffektive Störung, gegenwärtig depressiv	492	2,3%	6,95%
F252	Gemischte schizoaffektive Störung	615	2,9%	8,68%
F258	Sonstige schizoaffektive Störungen	114	0,5%	1,61%
F259	Schizoaffektive Störung, nicht näher bezeichnet	784	3,7%	11,07%
F28	Sonstige nichtorganische psychotische Störungen	121	0,6%	1,71%
F29	Nicht näher bezeichnete nichtorganische Psychose	2603	12,4%	36,76%
F300	Hypomanie	30	0,1%	0,42%
F301	Manie ohne psychotische Symptome	30	0,1%	0,42%
F302	Manie mit psychotischen Symptomen	36	0,2%	0,51%
F308	Sonstige manische Episoden	30	0,1%	0,42%
F309	Manische Episode, nicht näher bezeichnet	37	0,2%	0,52%
F310	Bipolare affektive Störung, gegenwärtig hypomanische Episode	46	0,2%	0,65%
F311	Bipolare affektive Störung, gegenwärtig manische Episode ohne psychotische Symptome	86	0,4%	1,21%
F312	Bipolare affektive Störung, gegenwärtig manische Episode mit psychotischen Symptomen	100	0,5%	1,41%
R450	Nervosität	68	0,3%	0,96%
R451	Ruhelosigkeit und Erregung	502	2,4%	7,09%
R452	Unglücklichsein	30	0,1%	0,42%
R453	Demoralisierung und Apathie	30	0,1%	0,42%
R454	Reizbarkeit und Wut	71	0,3%	1,00%
R455	Feindseligkeit	45	0,2%	0,64%
R456	Körperliche Gewalt	32	0,2%	0,45%
R457	Emotioneller Schock oder Stress, nicht näher bezeichnet	30	0,1%	0,42%
R458	Sonstige Symptome, die die Stimmung betreffen	166	0,8%	2,34%
			20960	
			ILU total	7082

3.7.9.2.4 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen

Als Mindestalter wurden 18 Jahre angenommen. Gemäß Tabellen 3.7.9.2.2.1 und 3.7.9.2.4.1 waren etwa 0,04% bis 1,2% der Patienten jünger als 18 Jahre entsprechend 3 bis 90 Patienten.

Tabelle 3.7.9.2.4.1: Verordnung von Benperidol im Alter von <18 Jahren (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	IOLU	ILU	OLU	ILU+OLU
< 1 min	0,00000%	0,00000%	0,00000%	0,000%
1 < 14 min	0,01376%	0,00000%	0,01356%	0,014%
14 < 18 min	0,01376%	0,01356%	0,01356%	0,027%
< 1 max	0,00000%	0,00000%	0,00000%	0,000%
1 < 14 max	0,39995%	0,00000%	0,39277%	0,393%
14 < 18 max	0,39995%	0,39277%	0,39277%	0,786%
AGEGROUP	IOLU	ILU	OLU	ILU+OLU
0 < 18 min	0,02751%	0,01356%	0,02711%	0,041%
0 < 18 max	0,79989%	0,39277%	0,78555%	1,178%

3.7.9.2.5 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen nach Geschlecht

Als Mindestalter wurden 18 Jahre angenommen. Gemäß Tabellen 3.7.9.2.2.1 und 3.7.9.2.5.1 war der Anteil von Patienten jünger als 18 Jahre bei beiden Geschlechtern vergleichbar, soweit die Datenschutzregelung eine Einschätzung zuließ.

Tabelle 3.7.9.2.5.1: Verordnung von Benperidol im Alter von <18 Jahren (max/min gemäß Datenschutzregelung) nach Geschlecht

AGEGROUP	SEX	IOLU	ILU	OLU	SEX	IOLU	ILU	OLU
< 1 min	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%
1 < 14 min	1	0,029%	0,000%	0,028%	2	0,027%	0,000%	0,026%
14 < 18 min	1	0,029%	0,000%	0,028%	2	0,000%	0,026%	0,000%
< 1 max	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%
1 < 14 max	1	0,798%	0,000%	0,788%	2	0,758%	0,000%	0,752%
14 < 18 max	1	0,798%	0,000%	0,788%	2	0,000%	0,752%	0,000%
AGEGROUP	SEX	IOLU	ILU	OLU	SEX	IOLU	ILU	OLU
0 < 18 min	1	0,059%	0,000%	0,057%	2	0,027%	0,026%	0,026%
0 < 18 max	1	1,595%	0,000%	1,576%	2	0,758%	0,752%	0,752%

3.7.9.2.6 Analyse der Diagnosen in der Off-Label-Gruppe

In der OLU-Gruppe waren 10 Diagnosen mit 500 Nennungen zu sichten. An Rang 7 fand sich der Kode F03 (Nicht näher bezeichnete Demenz) mit 9% der OLU-Gruppe, an Rang 3 der Kode F329 (Depressive Episode, nicht näher bezeichnet) mit 12% der OLU-Gruppe (Tab. 3.7.9.2.6.1). Infolge der Datenschutzregelung konnte der Off-Label-Use quantifizierend nicht vollständig aufgeklärt werden (Tab. 3.7.9.2.6.1). Unter den nicht quantifizierten Diagnosen war ein breites Spektrum weiterer psychischer Krankheiten, hier unter anderem die Kodes F840 (Frühkindlicher Autismus), F841 (Atypischer Autismus), F952 (Kombinierte vokale und multiple motorische Tics [Tourette-Syndrom]), und der Kode G10 (Chorea Huntington, eine seltene Krankheit) zu finden. Sofern die genannten mutmaßlichen Indikationen mit im Anwendungsgebiet genannten Symptomen einhergingen, könnte es sich um In-Label-Use handeln, der infolge unvollständigen Kodierens nicht erkennbar wurde.

Tabelle 3.7.9.2.6.1: Verordnung von Benperidol außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): die Diagnosen (133% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
I1090	Essentielle Hypertonie, nicht näher bezeichnet: Ohne Angabe einer hypertensiven Krise	114	22,8%	30,3%
Z251	Notwendigkeit der Impfung gegen Grippe [Influenza]	94	18,8%	25,0%
F329	Depressive Episode, nicht näher bezeichnet	45	9,0%	12,0%
R32	Nicht näher bezeichnete Harninkontinenz	43	8,6%	11,4%
Z129	Spezielle Verfahren zur Untersuchung auf Neubildung, nicht näher bezeichnet	37	7,4%	9,8%
E1190	Nicht primär insulinabhängiger Diabetes mellitus [Typ-2-Diabetes]: Ohne Komplikationen: Nicht als entgleist bezeichnet	36	7,2%	9,6%
F03	Nicht näher bezeichnete Demenz	34	6,8%	9,0%
I1000	Benigne essentielle Hypertonie: Ohne Angabe einer hypertensiven Krise	34	6,8%	9,0%
F721	Schwere Intelligenzminderung: Deutliche Verhaltensstörung, die Beobachtung oder Behandlung erfordert	33	6,6%	8,8%

F799	Nicht näher bezeichnete Intelligenzminderung: Ohne Angabe einer Verhaltensstörung	30	6,0%	8,0%
Gesamt Ergebnis		500	500	376

Der Vergleich der Häufigkeiten (Anteil an der Gruppe) der Nennungen der ICD-Kodes der OLU-Gruppe mit den Häufigkeiten derselben Kodes der ILU-Gruppe scheiterte daran, daß infolge der Datenschutzregelung keine hinreichenden Daten zur Verfügung standen.

Als seltene Krankheit, der der Off-Label-Use von Benperidol gegolten haben konnte, wurde die Chorea Huntington erkannt.

3.7.9.3 Bewertung:

Benperidol wurde formal bei etwa 5% off-label verordnet, wobei unvollständiges Kodieren bezüglich des symptomorientiert formulierten Anwendungsgebietes zugrunde liegen konnte. Der Off-Label-Use konnte infolge der Datenschutzregelung nur näherungsweise quantifizierend und nur unvollständig aufgeklärt werden.

Als Mindestalter wurden 18 Jahre angenommen. Etwa 0,04% bis 1,2% der Patienten waren jünger als 18 Jahre entsprechend 3 bis 90 Patienten.

Das weibliche Geschlecht hatte einen Anteil von etwa 48% an den Versicherten, was sich angesichts der Heterogenität des Anwendungsgebietes nicht ohne unvertretbaren Aufwand aufklären ließ.

3.7.9.3.1 OLU-Relevanz aus Perspektive seltener Krankheiten

Als seltene Krankheit, der der Off-Label-Use von Benperidol gegolten haben konnte, wurde die Chorea Huntington erkannt.

3.7.9.3.2 OLU-Relevanz aus quantitativer Perspektive

Benperidol wurde formal bei etwa 5% off-label eingesetzt, was aber unvollständigem Kodieren zuzuschreiben sein konnte.

3.7.10 Ziprasidon (N05AE04)

3.7.10.1 Anwendungsgebiete (2002/2011/2016)

Ziprasidon wird angewendet zur Behandlung der Schizophrenie bei Erwachsenen.

Ziprasidon wird bei Erwachsenen und bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 10 bis 17 Jahren angewendet zur Behandlung von manischen oder gemischten Episoden bis zu einem mäßigen Schweregrad bei bipolaren Störungen (die Prävention von Episoden bipolarer Störungen wurde nicht nachgewiesen)

Die optimale Behandlungsdauer ist nicht formal festgeschrieben.

Das Mindestalter wurde mit 10 Jahren angenommen („Bei pädiatrischen Patienten im Alter von 10 bis 17 Jahren beträgt die empfohlene Dosis zur Akutbehandlung bipolarer Störungen am 1. Tag 20 mg als Einzeldosis zusammen mit einer Mahlzeit.“).

Operationalisierung der Anwendungsgebiete:

- F20.- Schizophrenie
- F30.- Manische Episode
- F31.- Bipolare affektive Störung

Kritik der Operationalisierung:

Die Operationalisierbarkeit wurde nur als befriedigend bewertet, da die Nebenbedingungen nicht gewürdigt werden konnten.

3.7.10.2 Ergebnisse:

3.7.10.2.1 Übersicht: Verordnungen nach Altersgruppen

Mit Ziprasidon wurden n=22.340 (OLU + ILU) bzw. n=20.325 (ILU + IOLU) Patienten behandelt (Tab. 3.7.10.2.1.1). Bei 99,87% der Patienten standen der Auswertung ambulant und ggf. anläßlich eines stationären Aufenthaltes im Beobachtungszeitraum kodierte Diagnosen, bei dem Rest ausschließlich anläßlich eines stationären Aufenthaltes kodierte Diagnosen zur Verfügung. Patienten mit IOLU machten etwa 67% der OLU-Patienten aus, weshalb auf gesonderte Sichtung der Diagnosen in der IOLU-Gruppe verzichtet wurde. In erster Betrachtung gemäß Operationalisierung betrug ILU 73%, OLU 27% bzw. IOLU 20%.

Tabelle 3.7.10.2.1.1: Verordnung von Ziprasidon im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU)

	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU	Anteil IOLU an OLU	Anteil ambulant
	4088	16237	6103	66,98%	
total	20325		22340		
total	20,1%	72,7%	27,3%		
ambulant	4567	15567	6745	67,71%	
	20134		22312		
	22,7%	69,8%	30,2%		99,87%

Die drei Gruppen (ILU, OLU, IOLU) wiesen – soweit die Datenschutzregelung dies ermessen lässt - ähnliche Altersverteilungen auf (Tab. 3.7.10.2.1.2) mit Häufungen in der 5. Dekade.

Tabelle 3.7.10.2.1.2: Verordnung von Ziprasidon im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU
< 1			
1 < 14	61	30	82
14 < 18	70	56	99
18 < 30	647	2396	850
30 < 40	714	3481	1046
40 < 50	1075	4917	1632
50 < 60	810	3267	1246
60 < 70	339	1264	538
70 < 80	242	691	401
80 < 90	111	148	184
90 < 100	30	30	30
>= 100			
subtotal min	4070	16222	6079
subtotal max	4099	16280	6108
total min	20292		22301
total max	20379		22388
total min	20,1%	72,7%	27,3%
total max	20,1%	72,7%	27,3%

3.7.10.2.2 Übersicht: Verordnungen nach Geschlecht und Altersgruppen

Bei einem Anteil des weiblichen Geschlechts von etwa 64% („1“) lag die Quote des OLU beim weiblichen Geschlecht um relativ etwa 32% höher, soweit die Datenschutzregelung dies zu ermessen erlaubte (Tab. 3.7.10.2.2.1; Abb. 3.7.10.2.2.1).

Tabelle 3.7.10.2.2.1: Verordnung von Ziprasidon im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht (1=w, 2=m) (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	SEX	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU	SEX	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU
< 1	1				2	0	0	0
1 < 14	1	30	30	30	2	48	30	67
14 < 18	1	41	31	58	2	30	30	41
18 < 30	1	453	1117	590	2	194	1279	260
30 < 40	1	497	1922	741	2	217	1559	305
40 < 50	1	777	3151	1186	2	298	1766	446
50 < 60	1	590	2279	887	2	220	988	359
60 < 70	1	245	921	388	2	94	343	150
70 < 80	1	163	520	285	2	79	171	116
80 < 90	1	86	122	149	2	30	30	35

90 < 100	1	30	30	30	2	30	0	30
>= 100	1				2	0	0	0
subtotal min		2854	10065	4286		1153	6109	1780
subtotal max		2912	10123	4344		1240	6196	1809
total min		12919		14351		7262		7889
total max		13035		14467		7436		8005
total min		22,1%	70,1%	29,9%		15,9%	77,4%	22,6%
total max		22,3%	70,0%	30,0%		16,7%	77,4%	22,6%
total min								22240
total max								22472
total min				64,5%				35,5%
total max				64,4%				35,6%

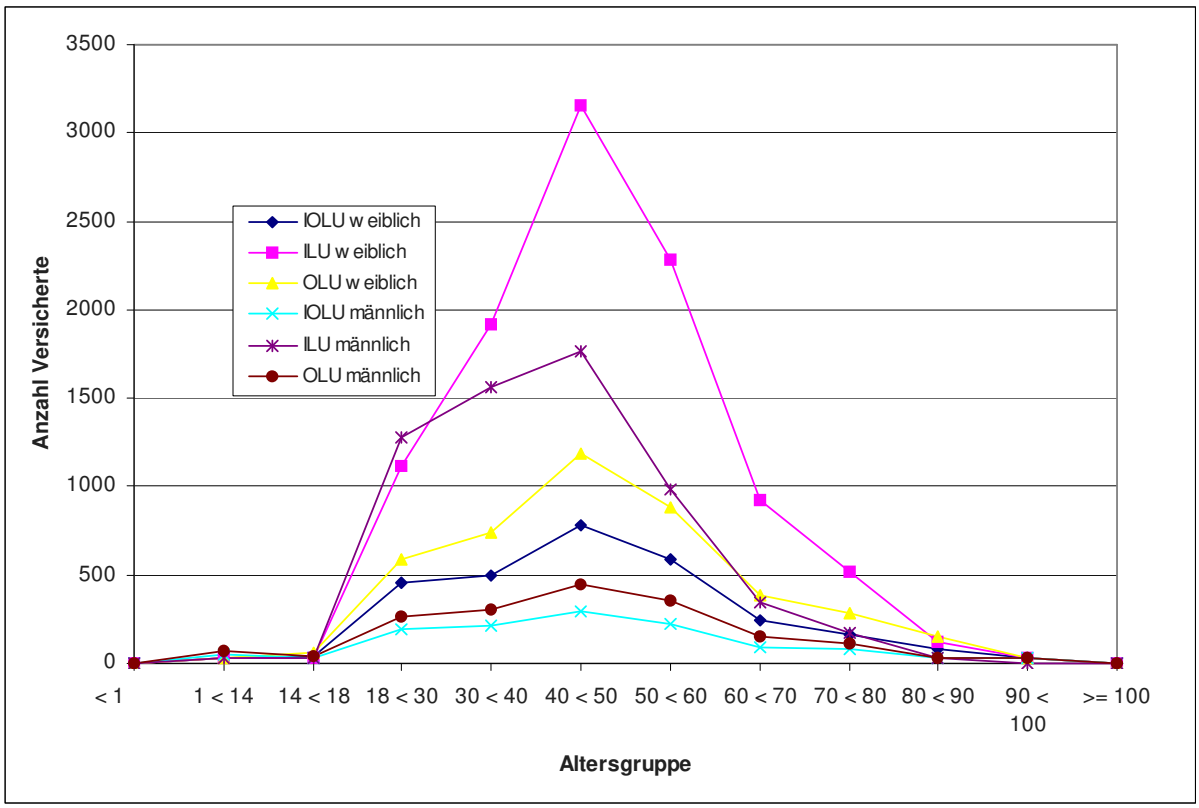


Abbildung 3.7.10.2.2.1: Verordnung von Ziprasidon im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht

3.7.10.2.3 Analyse der Diagnosen in der In-Label-Gruppe

In der ILU-Gruppe fanden sich 29.621 Nennungen von 24 Kodes gemäß Operationalisierung, also fast das Doppelte der Größe der ILU-Gruppe (Tab. 3.7.10.2.3.1). Ursachen können nur Mehrfachkodierungen sein, also Komorbiditäten und oder infolge zwischen Ärzten und über die Quartale variierender Kodiergewohnheiten wechselnde Kodes, auch unterschiedliche Kodes zum selben Sachverhalt. Dennoch ist sicher, daß jedem Versicherten der ILU-Gruppe mindestens einmal einer dieser In-Label-Kodes zugeordnet wurde. Führend war der Kode F200 (Paranoide Schizophrenie) mit etwa 70% der ILU-Gruppe.

Tabelle 3.7.10.2.3.1: Verordnung von Ziprasidon im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU): Versicherte mit Nennung der Indikationen

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen	Anteil an ILU total
F200	Paranoide Schizophrenie	11297	38,1%	69,58%
F201	Hebephrene Schizophrenie	653	2,2%	4,02%
F202	Katatone Schizophrenie	293	1,0%	1,80%
F203	Undifferenzierte Schizophrenie	527	1,8%	3,25%
F204	Postschizophrene Depression	561	1,9%	3,46%
F205	Schizophrenes Residuum	3192	10,8%	19,66%
F206	Schizophrenia simplex	229	0,8%	1,41%
F208	Sonstige Schizophrenie	1036	3,5%	6,38%
F209	Schizophrenie, nicht näher bezeichnet	5827	19,7%	35,89%
F300	Hypomanie	62	0,2%	0,38%
F301	Manie ohne psychotische Symptome	61	0,2%	0,38%
F302	Manie mit psychotischen Symptomen	137	0,5%	0,84%
F308	Sonstige manische Episoden	47	0,2%	0,29%
F309	Manische Episode, nicht näher bezeichnet	149	0,5%	0,92%
F310	Bipolare affektive Störung, gegenwärtig hypomanische Episode	369	1,2%	2,27%
F311	Bipolare affektive Störung, gegenwärtig manische Episode ohne psychotische Symptome	395	1,3%	2,43%
F312	Bipolare affektive Störung, gegenwärtig manische Episode mit psychotischen Symptomen	375	1,3%	2,31%
F313	Bipolare affektive Störung, gegenwärtig leichte oder mittelgradige depressive Episode	764	2,6%	4,71%
F314	Bipolare affektive Störung, gegenwärtig schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome	669	2,3%	4,12%
F315	Bipolare affektive Psychose, gegenwärtig schwere depressive Episode mit psychotischen Symptomen	280	0,9%	1,72%
F316	Bipolare affektive Psychose, gegenwärtig gemischte Episode	623	2,1%	3,84%
F317	Bipolare affektive Psychose, gegenwärtig remittiert	481	1,6%	2,96%
F318	Sonstige bipolare affektive Störungen	297	1,0%	1,83%
F319	Bipolare affektive Störung, nicht näher bezeichnet	1297	4,4%	7,99%
			29621	
			ILU total	16237

3.7.10.2.4 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen

Als Mindestalter wurden 10 Jahre angenommen. Diese Altersgrenze konnte aus methodischen Gründen nicht gewürdigt werden. Gemäß Tabellen 3.7.10.2.2.1 und 3.7.10.2.4.1 waren etwa 0,4% bis 0,5% der Patienten jünger als 14 Jahre entsprechend 83 bis 112 Patienten.

Tabelle 3.7.10.2.4.1: Verordnung von Ziprasidon im Alter von <18 Jahren (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	IOLU	ILU	OLU	ILU+OLU
< 1 min	0,00000%	0,00000%	0,00000%	0,000%
1 < 14 min	0,30061%	0,00448%	0,36770%	0,372%
14 < 18 min	0,34496%	0,25111%	0,44393%	0,695%
< 1 max	0,00000%	0,00000%	0,00000%	0,000%
1 < 14 max	0,29933%	0,13400%	0,36627%	0,500%
14 < 18 max	0,34349%	0,25013%	0,44220%	0,692%
AGEGROUP	IOLU	ILU	OLU	ILU+OLU
0 < 18 min	0,64557%	0,25559%	0,81162%	1,067%
0 < 18 max	0,64282%	0,38413%	0,80847%	1,193%

3.7.10.2.5 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen nach Geschlecht

Als Mindestalter wurden 10 Jahre angenommen. Diese Altersgrenze konnte aus methodischen Gründen nicht gewürdigt werden. Gemäß Tabellen 3.7.10.2.2.1 und 3.7.10.2.5.1 war der Anteil von Patienten jünger als 14 Jahre beim männlichen Geschlecht etwa 3fach höher, soweit die Datenschutzregelung eine Einschätzung zuließ.

Tabelle 3.7.10.2.5.1: Verordnung von Ziprasidon im Alter von <18 Jahren (max/min gemäß Datenschutzregelung) nach Geschlecht

AGEGROUP	SEX	IOLU	ILU	OLU	SEX	IOLU	ILU	OLU
< 1 min	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%
1 < 14 min	1	0,008%	0,007%	0,007%	2	0,661%	0,013%	0,849%
14 < 18 min	1	0,317%	0,216%	0,404%	2	0,014%	0,013%	0,520%
< 1 max	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%
1 < 14 max	1	0,230%	0,207%	0,207%	2	0,646%	0,375%	0,837%
14 < 18 max	1	0,315%	0,214%	0,401%	2	0,403%	0,375%	0,512%
AGEGROUP	SEX	IOLU	ILU	OLU	SEX	IOLU	ILU	OLU
0 < 18 min	1	0,325%	0,223%	0,411%	2	0,675%	0,025%	1,369%
0 < 18 max	1	0,545%	0,422%	0,608%	2	1,049%	0,750%	1,349%

3.7.10.2.6 Analyse der Diagnosen in der Off-Label-Gruppe

In der OLU-Gruppe waren 703 Diagnosen mit 102.016 Nennungen zu sichten. An Rang 1 fand sich der Kode F329 (Depressive Episode, nicht näher bezeichnet) mit 43,2% der OLU-Gruppe (Tab. 3.7.10.2.6.1), an Rängen 5 bis 7 weitere Kodes zur Depression. Insgesamt fand sich ein breites Spektrum psychischer Krankheiten. Die disjunkten Kodes konnten den Off-Label-Use vollständig (131%) erklären.

Tabelle 3.7.10.2.6.1: Verordnung von Ziprasidon außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): die 30 häufigsten Diagnosen aus Kapitel F (356% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe

F329	Depressive Episode, nicht näher bezeichnet	2639	8,2%	43,2%
F332	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode ohne psychotische Symptome	1278	4,0%	20,9%
F322	Schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome	1186	3,7%	19,4%
F331	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig mittelgradige Episode	1140	3,5%	18,7%
F321	Mittelgradige depressive Episode	1073	3,3%	17,6%
F6031	Emotional instabile Persönlichkeitsstörung: Borderline-Typ	976	3,0%	16,0%
F29	Nicht näher bezeichnete nichtorganische Psychose	958	3,0%	15,7%
F251	Schizoaffektive Störung, gegenwärtig depressiv	816	2,5%	13,4%
F259	Schizoaffektive Störung, nicht näher bezeichnet	778	2,4%	12,7%
F432	Anpassungsstörungen	736	2,3%	12,1%
F459	Somatoforme Störung, nicht näher bezeichnet	722	2,2%	11,8%
F431	Posttraumatische Belastungsstörung	714	2,2%	11,7%
F333	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode mit psychotischen Symptomen	674	2,1%	11,0%
F323	Schwere depressive Episode mit psychotischen Symptomen	637	2,0%	10,4%
F412	Angst und depressive Störung, gemischt	619	1,9%	10,1%
F411	Generalisierte Angststörung	607	1,9%	9,9%
F220	Wahnhafte Störung	597	1,8%	9,8%
F171	Psychische und Verhaltensstörungen durch Tabak: Schädlicher Gebrauch	561	1,7%	9,2%
F339	Rezidivierende depressive Störung, nicht näher bezeichnet	532	1,6%	8,7%
F410	Panikstörung [episodisch paroxysmale Angst]	514	1,6%	8,4%
F252	Gemischte schizoaffektive Störung	507	1,6%	8,3%
F341	Dysthymia	487	1,5%	8,0%
F419	Angststörung, nicht näher bezeichnet	484	1,5%	7,9%
F102	Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol: Abhängigkeitssyndrom	410	1,3%	6,7%
F61	Kombinierte und andere Persönlichkeitsstörungen	398	1,2%	6,5%
F609	Persönlichkeitsstörung, nicht näher bezeichnet	375	1,2%	6,1%
F328	Sonstige depressive Episoden	355	1,1%	5,8%
F450	Somatisierungsstörung	355	1,1%	5,8%
F101	Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol: Schädlicher Gebrauch	346	1,1%	5,7%
F430	Akute Belastungsreaktion	346	1,1%	5,7%

Beim Vergleich der Häufigkeiten (Anteil an der Gruppe) der Nennungen der ICD-Kodes der OLU-Gruppe mit den Häufigkeiten derselben Kodes der ILU-Gruppe wurden 6 Kodes der OLU-Gruppe in der ILU-Gruppe nicht angetroffen. Die angetroffenen Kodes bedeuten, daß in der ILU-Gruppe alle Diagnosen als Komorbiditäten oder Diagnosewechsel im Beobachtungszeitraum vertreten waren, die in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use hätten motiviert haben können, sofern es sich nicht um scheinbaren Off-Label-Use infolge unvollständiger Kodierung handelte. 337 Kodes waren in der OLU-Gruppe häufiger als in der ILU-Gruppe, 366 Kodes in der ILU-Gruppe (Abb. 3.7.10.2.6.1). Formallogisch kann nicht davon ausgegangen werden, nur die in der OLU-Gruppe häufigeren Diagnosen kämen als Motiv für einen Off-Label-Use in Frage, denn z.B. eine Komorbidität in der ILU-Gruppe kann sehr wohl in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use initiiert haben. Zu den – nicht zwangsläufig disjunkten - Diagnosen mit den größten Unterschieden der Häufigkeiten gehörte ein breites Spektrum psychischer Krankheiten, die den Off-Label-Use sinnvoll erklären könnten (Tab. 3.7.10.2.6.2).

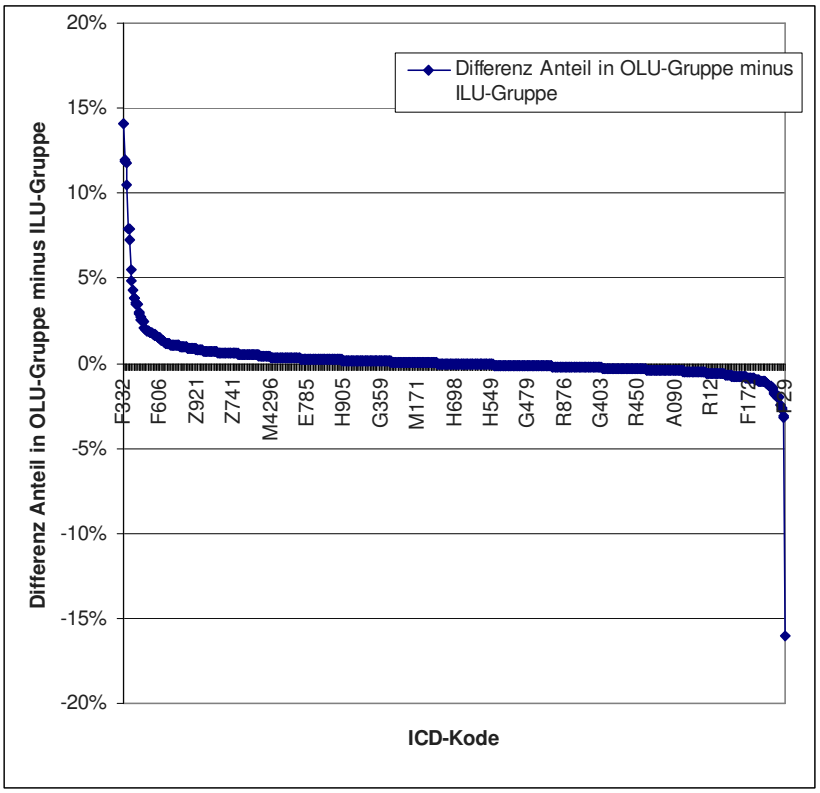


Abbildung 3.7.10.2.6.1: Verordnung von Ziprasidon außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe)

Tabelle 3.7.10.2.6.2: Verordnung von Ziprasidon außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Die 20 Diagnosen mit den größten Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) der Diagnosen (128% der ILU-Gruppe, 255% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	Differenz Anteil in OLU-Gruppe minus ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an ILU total	ErsterWert von Anteil an OLU-Gruppe	ErsterWert von ICD_TITEL_2010/2011
F332	14,11%	6,83%	20,94%	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode ohne psychotische Symptome
F329	11,99%	31,25%	43,24%	Depressive Episode, nicht näher bezeichnet
F331	11,87%	6,81%	18,68%	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig mittelgradige Episode
F322	11,77%	7,67%	19,43%	Schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome
F6031	10,47%	5,52%	15,99%	Emotional instabile Persönlichkeitsstörung: Borderline-Typ
F321	7,91%	9,67%	17,58%	Mittelgradige depressive Episode
F431	7,87%	3,83%	11,70%	Posttraumatische Belastungsstörung
F333	7,22%	3,82%	11,04%	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode mit psychotischen Symptomen
F323	5,46%	4,98%	10,44%	Schwere depressive Episode mit psychotischen Symptomen
F412	4,82%	5,33%	10,14%	Angst und depressive Störung, gemischt
F341	4,29%	3,69%	7,98%	Dysthymia
F411	3,88%	6,07%	9,95%	Generalisierte Angststörung
F61	3,82%	2,70%	6,52%	Kombinierte und andere Persönlichkeitsstörungen
F410	3,56%	4,86%	8,42%	Panikstörung [episodisch paroxysmale Angst]
F432	3,45%	8,61%	12,06%	Anpassungsstörungen
F339	3,42%	5,30%	8,72%	Rezidivierende depressive Störung, nicht näher bezeichnet
F6030	3,00%	1,84%	4,83%	Emotional instabile Persönlichkeitsstörung: Impulsiver Typ
F450	2,88%	2,94%	5,82%	Somatisierungsstörung
R522	2,75%	3,03%	5,78%	Sonstiger chronischer Schmerz
F328	2,56%	3,25%	5,82%	Sonstige depressive Episoden

Eine seltene Krankheit, der der Off-Label-Use von Ziprasidon gegolten haben konnte, wurde nicht entdeckt.

3.7.10.3 Bewertung:

Ziprasidon wurde formal bei etwa 27% off-label verordnet bei einem breiten Spektrum psychischer Krankheiten, hier insbesondere bei affektiven Störungen und Angststörungen.

Als Mindestalter wurden 10 Jahre angenommen. Diese Altersgrenze konnte aus methodischen Gründen nicht gewürdigt werden. Etwa 0,4% bis 0,5% der Patienten waren jünger als 14 Jahre entsprechend 83 bis 112 Patienten.

Das weibliche Geschlecht hatte einen Anteil von etwa 64% an den Versicherten, was sich angesichts der Heterogenität der Anwendungen nicht ohne unvertretbaren Aufwand aufklären ließ.

3.7.10.3.1 OLU-Relevanz aus Perspektive seltener Krankheiten

Eine seltene Krankheit, der der Off-Label-Use von Ziprasidon gegolten haben konnte, wurde nicht identifiziert.

3.7.10.3.2 OLU-Relevanz aus quantitativer Perspektive

Ziprasidon wurde bei etwa 27% off-label eingesetzt.

3.7.11 Flupentixol (N05AF01)

3.7.11.1 Anwendungsgebiete (2004/2013)

Akut- und Langzeitbehandlung schizophrener Psychosen

Die optimale Behandlungsdauer ist nicht formal festgeschrieben.

Das Mindestalter wurde mit 18 Jahren angenommen („Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren sollten nicht mit Fluanxol behandelt werden“).

Operationalisierung der Anwendungsgebiete:

- F20.- Schizophrenie

Kritik der Operationalisierung:

Die Operationalisierbarkeit wurde als sehr gut bewertet.

3.7.11.2 Ergebnisse:

3.7.11.2.1 Übersicht: Verordnungen nach Altersgruppen

Mit Flupentixol wurden n=57.424 (OLU + ILU) bzw. n=50.525 (ILU + IOLU) Patienten behandelt (Tab. 3.7.11.2.1.1). Bei 99,89% der Patienten standen der Auswertung ambulant und ggf. anläßlich eines stationären Aufenthaltes im Beobachtungszeitraum kodierte Diagnosen, bei dem Rest ausschließlich anläßlich eines stationären Aufenthaltes kodierte Diagnosen zur Verfügung. Patienten mit IOLU machten etwa 71% der OLU-Patienten aus, weshalb auf gesonderte Sichtung der Diagnosen in der IOLU-Gruppe verzichtet wurde. In erster Betrachtung gemäß Operationalisierung betrug ILU 59%, OLU 41% bzw. IOLU 33%.

Tabelle 3.7.11.2.1.1: Verordnung von Flupentixol im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter off-label-use (OLU) und als inzidenter off-label-use (IOLU)

	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU	Anteil IOLU an OLU	Anteil ambulant
	16732	33793	23631	70,81%	
total	50525		57424		
total	33,1%	58,8%	41,2%		
ambulant	17612	32545	24818	70,96%	
	50157		57363		
	35,1%	56,7%	43,3%		99,89%

Die drei Gruppen (ILU, OLU, IOLU) wiesen – soweit die Datenschutzregelung dies ermessen lässt - ähnliche Altersverteilungen auf (Tab. 3.7.11.2.1.2) mit Häufungen in der 5. und 6. Dekade.

Tabelle 3.7.11.2.1.2: Verordnung von Flupentixol im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter off-label-use (OLU) und als inzidenter off-label-use (IOLU) nach Altersgruppen (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU
< 1			
1 < 14	30		30
14 < 18	30	30	40
18 < 30	1145	2608	1455
30 < 40	1781	4849	2405
40 < 50	3653	9009	5111
50 < 60	4070	8910	5793
60 < 70	2563	4882	3721
70 < 80	2202	2823	3238
80 < 90	1092	644	1565
90 < 100	187	56	289
>= 100	30	30	30
subtotal min	16696	33783	23619
subtotal max	16783	33841	23677
total min	50479		57402
total max	50624		57518
total min	33,1%	58,9%	41,1%
total max	33,2%	58,8%	41,2%

3.7.11.2.2 Übersicht: Verordnungen nach Geschlecht und Altersgruppen

Bei einem Anteil des weiblichen Geschlechts von etwa 58% („1“) lag die Quote des OLU beim weiblichen Geschlecht um relativ etwa 42% höher, soweit die Datenschutzregelung dies zu ermessen erlaubte (Tab. 3.7.11.2.2.1; Abb. 3.7.11.2.2.1).

Tabelle 3.7.11.2.2.1: Verordnung von Flupentixol im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter off-label-use (OLU) und als inzidenter off-label-use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht (1=w, 2=m) (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	SEX	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU	SEX	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU
< 1	1				2	0	0	0
1 < 14	1	30		30	2	30	0	30
14 < 18	1	30	30	30	2	30	30	30
18 < 30	1	694	775	868	2	451	1833	587
30 < 40	1	1056	1796	1405	2	725	3053	1000
40 < 50	1	2229	4318	3104	2	1424	4691	2007
50 < 60	1	2587	4916	3669	2	1483	3994	2124
60 < 70	1	1784	3055	2549	2	779	1827	1172
70 < 80	1	1629	2037	2403	2	573	786	835
80 < 90	1	867	546	1252	2	225	98	313
90 < 100	1	163	53	257	2	30	30	32
>= 100	1	30	30	30	2	30	0	30
subtotal min		11012	17498	15510		5664	16284	8073

subtotal max		11099	17556	15597		5780	16342	8160
total min		28510		33008		21948		24357
total max		28655		33153		22122		24502
total min		38,6%	53,0%	47,0%		25,8%	66,9%	33,1%
total max		38,7%	53,0%	47,0%		26,1%	66,7%	33,3%
total min								57365
total max								57655
total min				57,5%				42,5%
total max				57,5%				42,5%

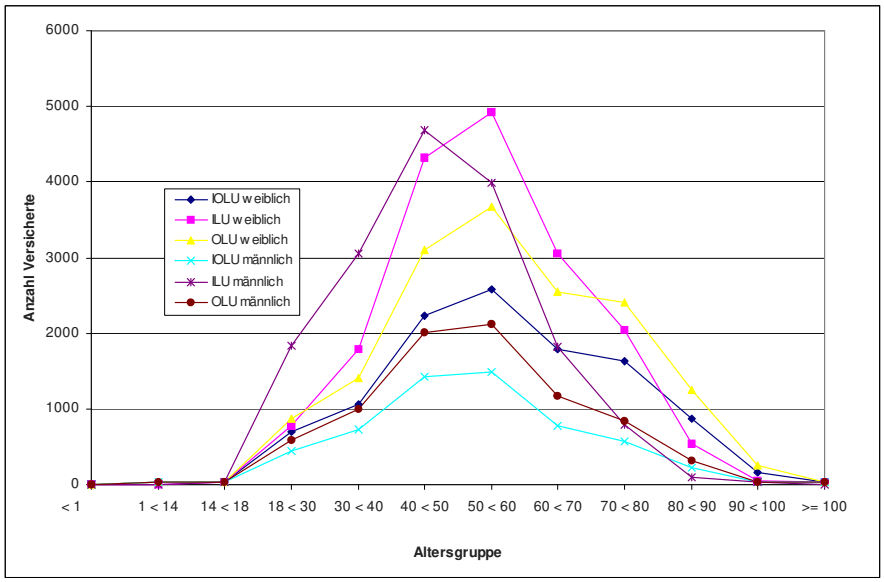


Abbildung 3.7.11.2.2.1: Verordnung von Flupentixol im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter off-label-use (OLU) und als inzidenter off-label-use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht

3.7.11.2.3 Analyse der Diagnosen in der In-Label-Gruppe

In der ILU-Gruppe fanden sich 58.062 Nennungen von 9 Kodes gemäß Operationalisierung, also fast das Doppelte der Größe der ILU-Gruppe (Tab. 3.7.11.2.3.1). Ursachen können nur Mehrfachkodierungen sein, also Komorbiditäten und oder infolge zwischen Ärzten und über die Quartale variierender Kodiergewohnheiten wechselnde Kodes, auch unterschiedliche Kodes zum selben Sachverhalt. Dennoch ist sicher, daß jedem Versicherten der ILU-Gruppe mindestens einmal einer dieser In-Label-Kodes zugeordnet wurde. Führend war der Kode F200 (Paranoide Schizophrenie) mit etwa 77% der ILU-Gruppe.

Tabelle 3.7.11.2.3.1: Verordnung von Flupentixol im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU): Versicherte mit Nennung der Indikationen

ICD CODE	ICD_TITEL_2010/2011	CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen	Anteil an ILU total
F200	Paranoide Schizophrenie	25952	44,7%	76,80%
F201	Hebephrene Schizophrenie	1589	2,7%	4,70%
F202	Katatone Schizophrenie	670	1,2%	1,98%
F203	Undifferenzierte Schizophrenie	1030	1,8%	3,05%

F204	Postschizophrene Depression	847	1,5%	2,51%
F205	Schizophrenes Residuum	10371	17,9%	30,69%
F206	Schizophrenia simplex	404	0,7%	1,20%
F208	Sonstige Schizophrenie	2462	4,2%	7,29%
F209	Schizophrenie, nicht näher bezeichnet	14737	25,4%	43,61%
			58062	
			ILU total	33793

3.7.11.2.4 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen

Als Mindestalter wurden 18 Jahre angenommen. Gemäß Tabellen 3.7.11.2.2.1 und 3.7.11.2.4.1 waren etwa 0,07 bis 0,17% der Patienten jünger als 18 Jahre entsprechend 42 bis 100 Patienten.

Tabelle 3.7.11.2.4.1: Verordnung von Flupentixol im Alter von <18 Jahren (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	IOLU	ILU	OLU	ILU+OLU
< 1 min	0,00000%	0,00000%	0,00000%	0,000%
1 < 14 min	0,00198%	0,00000%	0,00174%	0,002%
14 < 18 min	0,00198%	0,00174%	0,06968%	0,071%
< 1 max	0,00000%	0,00000%	0,00000%	0,000%
1 < 14 max	0,05926%	0,00000%	0,05216%	0,052%
14 < 18 max	0,05926%	0,05216%	0,06954%	0,122%
AGEGROUP	IOLU	ILU	OLU	ILU+OLU
0 < 18 min	0,00396%	0,00174%	0,07143%	0,073%
0 < 18 max	0,11852%	0,05216%	0,12170%	0,174%

3.7.11.2.5 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen nach Geschlecht

Als Mindestalter wurden 18 Jahre angenommen. Gemäß Tabellen 3.7.11.2.2.1 und 3.7.11.2.5.1 war der Anteil von Patienten jünger als 18 Jahre bei beiden Geschlechtern vergleichbar, soweit die Datenschutzregelung eine Einschätzung zuließ.

Tabelle 3.7.11.2.5.1: Verordnung von Flupentixol im Alter von <18 Jahren (max/min gemäß Datenschutzregelung) nach Geschlecht

AGEGROUP	SEX	IOLU	ILU	OLU	SEX	IOLU	ILU	OLU
< 1 min	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%
1 < 14 min	1	0,004%	0,000%	0,003%	2	0,005%	0,000%	0,004%
14 < 18 min	1	0,004%	0,003%	0,003%	2	0,005%	0,004%	0,004%
< 1 max	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%
1 < 14 max	1	0,105%	0,000%	0,090%	2	0,136%	0,000%	0,122%
14 < 18 max	1	0,105%	0,090%	0,090%	2	0,136%	0,122%	0,122%
AGEGROUP	SEX	IOLU	ILU	OLU	SEX	IOLU	ILU	OLU
0 < 18 min	1	0,007%	0,003%	0,006%	2	0,009%	0,004%	0,008%
0 < 18 max	1	0,209%	0,090%	0,181%	2	0,271%	0,122%	0,245%

3.7.11.2.6 Analyse der Diagnosen in der Off-Label-Gruppe

In der OLU-Gruppe waren 1.774 Diagnosen mit 528.729 Nennungen zu sichten. An Rang 1 fand sich der Kode F329 (Depressive Episode, nicht näher bezeichnet) mit 44,7% der OLU-Gruppe (Tab.

3.7.11.2.6.1), an Rängen 5 und 8 weitere Kodes zur Depression, an Rang 11 der Kode F459 (Somatoforme Störung, nicht näher bezeichnet) mit 14,7% der OLU-Gruppe. Insgesamt fand sich ein breites Spektrum psychischer Krankheiten. Die disjunkten Kodes konnten den Off-Label-Use vollständig (123%) erklären.

Tabelle 3.7.11.2.6.1: Verordnung von Flupentixol außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als off-label-use (OLU): die 30 häufigsten Diagnosen aus Kapitel F sowie ausgewählter Kodes aus Kapiteln G und R (307% der OLU-Gruppe)

ICD_ CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennung-en insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
F329	Depressive Episode, nicht näher bezeichnet	10560	8,7%	44,7%
F321	Mittelgradige depressive Episode	4340	3,6%	18,4%
F322	Schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome	3802	3,1%	16,1%
F459	Somatoforme Störung, nicht näher bezeichnet	3470	2,8%	14,7%
F412	Angst und depressive Störung, gemischt	3195	2,6%	13,5%
F29	Nicht näher bezeichnete nichtorganische Psychose	3158	2,6%	13,4%
F332	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode ohne psychotische Symptome	2874	2,4%	12,2%
F331	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig mittelgradige Episode	2808	2,3%	11,9%
F411	Generalisierte Angststörung	2709	2,2%	11,5%
F341	Dysthymia	2650	2,2%	11,2%
F432	Anpassungsstörungen	2624	2,2%	11,1%
F171	Psychische und Verhaltensstörungen durch Tabak: Schädlicher Gebrauch	2297	1,9%	9,7%
F419	Angststörung, nicht näher bezeichnet	2282	1,9%	9,7%
F410	Panikstörung [episodisch paroxysmale Angst]	2136	1,8%	9,0%
F339	Rezidivierende depressive Störung, nicht näher bezeichnet	1924	1,6%	8,1%
F450	Somatisierungsstörung	1908	1,6%	8,1%
F03	Nicht näher bezeichnete Demenz	1677	1,4%	7,1%
F259	Schizoaffektive Störung, nicht näher bezeichnet	1659	1,4%	7,0%
F328	Sonstige depressive Episoden	1618	1,3%	6,8%
F220	Wahnhafte Störung	1548	1,3%	6,6%
F102	Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol: Abhängigkeitssyndrom	1531	1,3%	6,5%
R522	Sonstiger chronischer Schmerz	1515	1,2%	6,4%
G479	Schlafstörung, nicht näher bezeichnet	1491	1,2%	6,3%
F251	Schizoaffektive Störung, gegenwärtig depressiv	1481	1,2%	6,3%
F480	Neurasthenie	1298	1,1%	5,5%
G470	Ein- und Durchschlafstörungen	1275	1,0%	5,4%
F323	Schwere depressive Episode mit psychotischen Symptomen	1257	1,0%	5,3%
F252	Gemischte schizoaffektive Störung	1169	1,0%	4,9%
F101	Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol: Schädlicher Gebrauch	1159	1,0%	4,9%
R451	Ruhelosigkeit und Erregung	1153	0,9%	4,9%

Beim Vergleich der Häufigkeiten (Anteil an der Gruppe) der Nennungen der ICD-Kodes der OLU-Gruppe mit den Häufigkeiten derselben Kodes der ILU-Gruppe wurden 120 Kodes der OLU-Gruppe in der ILU-Gruppe nicht angetroffen. Die angetroffenen Kodes bedeuten, daß in der ILU-Gruppe alle Diagnosen als Komorbiditäten oder Diagnosewechsel im Beobachtungszeitraum vertreten waren, die in der OLU-Gruppe den off-label-use hätten motiviert haben können, sofern es sich nicht um scheinbaren off-label-use infolge unvollständiger Kodierung handelte. 1.230 Kodes waren in der OLU-Gruppe häufiger als in der ILU-Gruppe, 544 Kodes in der ILU-Gruppe (Abb. 3.7.11.2.6.1). Formallogisch kann nicht davon ausgegangen werden, nur die in der OLU-Gruppe häufigeren Diagnosen kämen als Motiv für einen off-label-use in Frage, denn z.B. eine Komorbidität in der ILU-Gruppe kann sehr wohl in der OLU-Gruppe den off-label-use initiiert haben. Zu den – nicht zwangsläufig disjunkten - Diagnosen mit den größten Unterschieden der Häufigkeiten gehörte ein breites Spektrum psychischer Krankheiten, die den Off-Label-Use sinnvoll erklären könnten (Tab. 3.7.11.2.6.2).

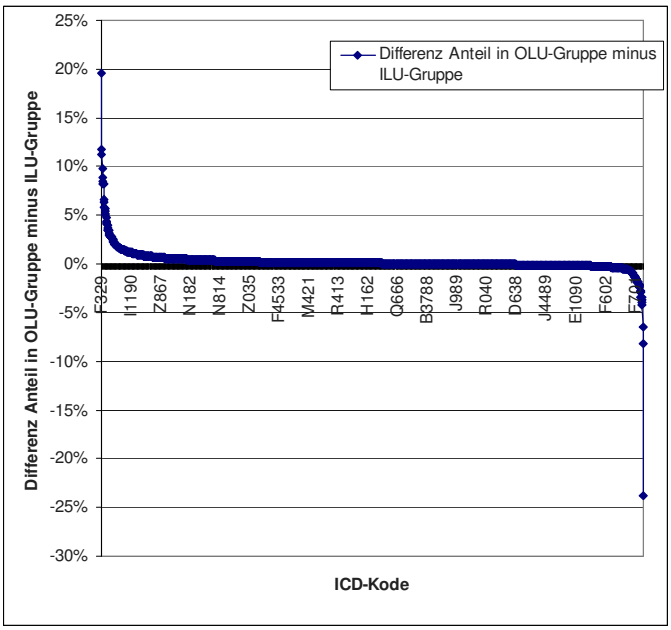


Abbildung 3.7.11.2.6.1: Verordnung von Flupentixol außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als off-label-use (OLU): Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe)

Tabelle 3.7.11.2.6.2: Verordnung von Flupentixol außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als off-label-use (OLU): Die 20 Diagnosen mit den größten Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) der Diagnosen (153% der ILU-Gruppe, 301% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	Differenz Anteil in OLU-Gruppe minus ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an ILU total	ErsterWert von Anteil an OLU-Gruppe	ErsterWert von ICD_TITEL_2010/2011
F329	19,55%	25,14%	44,69%	Depressive Episode, nicht näher bezeichnet
F321	11,83%	6,54%	18,37%	Mittelgradige depressive Episode
F322	11,27%	4,82%	16,09%	Schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome

F412	9,84%	3,68%	13,52%	Angst und depressive Störung, gemischt
I1090	8,86%	29,58%	38,44%	Essentielle Hypertonie, nicht näher bezeichnet: Ohne Angabe einer hypertensiven Krise
F341	8,49%	2,73%	11,21%	Dysthymia
F331	8,25%	3,64%	11,88%	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig mittelgradige Episode
F332	8,18%	3,99%	12,16%	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode ohne psychotische Symptome
F411	6,64%	4,82%	11,46%	Generalisierte Angststörung
F410	6,42%	2,62%	9,04%	Panikstörung [episodisch paroxysmale Angst]
F432	5,81%	5,30%	11,10%	Anpassungsstörungen
F459	5,71%	8,97%	14,68%	Somatoforme Störung, nicht näher bezeichnet
F450	5,48%	2,60%	8,07%	Somatisierungsstörung
M512	5,17%	3,11%	8,27%	Sonstige näher bezeichnete Bandscheibenverlagerung
M542	4,98%	6,12%	11,10%	Zervikalneuralgie
I1000	4,79%	14,07%	18,87%	Benigne essentielle Hypertonie: Ohne Angabe einer hypertensiven Krise
F419	4,43%	5,23%	9,66%	Angststörung, nicht näher bezeichnet
F339	4,19%	3,95%	8,14%	Rezidivierende depressive Störung, nicht näher bezeichnet
E780	4,14%	13,31%	17,45%	Reine Hypercholesterinämie
F328	3,99%	2,86%	6,85%	Sonstige depressive Episoden

Eine seltene Krankheit, der der off-label-use von Flupentixol gegolten haben konnte, wurde nicht entdeckt.

3.7.11.3 Bewertung:

Flupentixol wurde bei etwa 41% off-label verordnet bei einem breiten Spektrum psychischer Krankheiten, hier insbesondere bei affektiven Störungen und Angststörungen.

Als Mindestalter wurden 18 Jahre angenommen. Etwa 0,07% bis 0,17% der Patienten waren jünger als 14 Jahre entsprechend 42 bis 100 Patienten.

Das weibliche Geschlecht hatte einen Anteil von etwa 58% an den Versicherten, was sich angesichts der Heterogenität der Anwendungen nicht ohne unvertretbaren Aufwand aufklären ließ.

3.7.11.3.1 OLU-Relevanz aus Perspektive seltener Krankheiten

Eine seltene Krankheit, der der off-label-use von Flupentixol gegolten haben konnte, wurde nicht identifiziert.

3.7.11.3.2 OLU-Relevanz aus quantitativer Perspektive

Flupentixol wurde bei etwa 41% off-label eingesetzt.

3.7.12 Chlorprothixen (N05AF03)

3.7.12.1 Anwendungsgebiete (2004/2005/2008/2014/2015)

Zur Dämpfung von psychomotorischer Unruhe und Erregungszuständen im Rahmen akuter psychotischer Syndrome

Zur Behandlung von maniformen Syndromen

Hinweis: Im Allgemeinen reicht die antipsychotische Potenz von Chlorprothixen nicht aus, um akute Psychosen alleine mit Chlorprothixen zu behandeln, da die Art der Nebenwirkungen eine Dosisbegrenzung bedingt.

Die optimale Behandlungsdauer ist nicht formal festgeschrieben.

Das Mindestalter wurde mit 3 Jahren angenommen („Bei Kindern unter 3 Jahren ist Chlorprothixen kontraindiziert"). Die verschiedenen Fertigarzneimittel unterscheiden sich bezüglich der Formulierungen zum Mindestalter.

Operationalisierung der Anwendungsgebiete:

- F06.- Andere psychische Störungen aufgrund einer Schädigung oder Funktionsstörung des Gehirns oder einer körperlichen Krankheit
- F20.- Schizophrenie
- F22.- Anhaltende wahnhafte Störungen
- F23.- Akute vorübergehende psychotische Störungen
- F25.- Schizoaffektive Störungen
- F28 Sonstige nichtorganische psychotische Störungen
- F29 Nicht näher bezeichnete nichtorganische Psychose
- F30.- Manische Episode
- F31.- Bipolare affektive Störung
- F32.3 Schwere depressive Episode mit psychotischen Symptomen
- F33.3 Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode mit psychotischen Symptomen
- F39 Nicht näher bezeichnete affektive Störung
- R45.- Symptome, die die Stimmung betreffen

Kritik der Operationalisierung:

Die Operationalisierbarkeit wurde nur als befriedigend bewertet wegen der symptomorientierten und nosologisch unspezifischen Formulierung des Anwendungsgebietes.

3.7.12.2 Ergebnisse:

3.7.12.2.1 Übersicht: Verordnungen nach Altersgruppen

Mit Chlorprothixen wurden n=94.733 (OLU + ILU) bzw. n=83.832 (ILU + IOLU) Patienten behandelt (Tab. 3.7.12.2.1.1). Bei 99,89% der Patienten standen der Auswertung ambulant und ggf. anläßlich eines stationären Aufenthaltes im Beobachtungszeitraum kodierte Diagnosen, bei dem Rest ausschließlich anläßlich eines stationären Aufenthaltes kodierte Diagnosen zur Verfügung. Patienten mit IOLU machten etwa 74% der OLU-Patienten aus, weshalb auf gesonderte Sichtung der Diagnosen in der IOLU-Gruppe verzichtet wurde. In erster Betrachtung gemäß Operationalisierung betrug ILU 55%, OLU 45% bzw. IOLU 40%.

Tabelle 3.7.12.2.1.1: Verordnung von Chlorprothixen im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU)

	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU	Anteil IOLU an OLU	Anteil ambulant
	31801	52031	42702	74,47%	
total	83832		94733		
total	37,9%	54,9%	45,1%		
ambulant	34115	49062	45565	74,87%	
	83177		94627		
	41,0%	51,8%	48,2%		99,89%

Die drei Gruppen (ILU, OLU, IOLU) wiesen – soweit die Datenschutzregelung dies ermessen lässt - ähnliche Altersverteilungen auf (Tab. 3.7.12.2.1.2) mit Häufungen in der 5. und 6. Dekade.

Tabelle 3.7.12.2.1.2: Verordnung von Chlorprothixen im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU
< 1	30	30	30
1 < 14	545	168	689
14 < 18	738	384	911
18 < 30	4181	5674	5063
30 < 40	4264	7751	5378
40 < 50	6864	12653	9035
50 < 60	6574	11474	8903
60 < 70	3505	6222	5127
70 < 80	3056	4853	4491
80 < 90	1712	2381	2587
90 < 100	355	455	507
>= 100	30	30	30
subtotal min	31796	52017	42693
subtotal max	31854	52075	42751
total min	83813		94710
total max	83929		94826
total min	37,9%	54,9%	45,1%
total max	38,0%	54,9%	45,1%

3.7.12.2.2 Übersicht: Verordnungen nach Geschlecht und Altersgruppen

Bei einem Anteil des weiblichen Geschlechts von etwa 56% („1“) lag die Quote des OLU beim weiblichen Geschlecht um relativ etwa 19% höher, soweit die Datenschutzregelung dies zu ermessen erlaubte (Tab. 3.7.12.2.2.1; Abb. 3.7.12.2.2.1).

Tabelle 3.7.12.2.2.1: Verordnung von Chlorprothixen im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht (1=w, 2=m) (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	SEX	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU	SEX	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU
< 1	1	30	30	30	2	30	0	30
1 < 14	1	146	57	189	2	399	111	500
14 < 18	1	356	211	424	2	382	173	487
18 < 30	1	2571	2316	3071	2	1610	3358	1992
30 < 40	1	2440	3311	3046	2	1824	4440	2332
40 < 50	1	3873	6360	5046	2	2991	6293	3989
50 < 60	1	3951	6247	5352	2	2623	5227	3551
60 < 70	1	2183	3595	3234	2	1322	2627	1893
70 < 80	1	2089	3165	3111	2	967	1688	1380
80 < 90	1	1283	1781	1962	2	429	600	625
90 < 100	1	304	390	438	2	51	65	69
>= 100	1	30	30	30	2	30	0	30
subtotal min		19198	27435	25875		12600	24582	16820
subtotal max		19256	27493	25933		12658	24582	16878
total min		46633		53310		37182		41402
total max		46749		53426		37240		41460
total min		41,2%	51,5%	48,5%		33,9%	59,4%	40,6%
total max		41,2%	51,5%	48,5%		34,0%	59,3%	40,7%
total min								94712
total max								94886
total min				56,3%				43,7%
total max				56,3%				43,7%

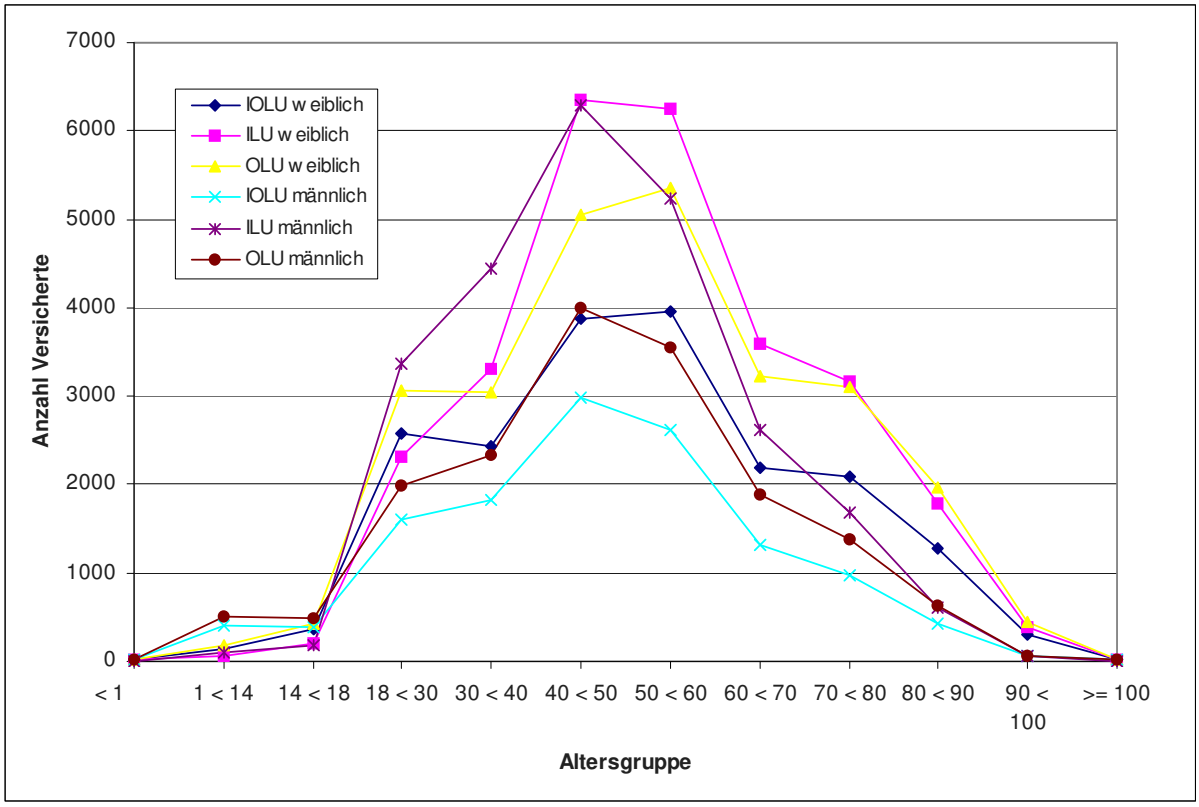


Abbildung 3.7.12.2.2.1: Verordnung von Chlorprothixen im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht

3.7.12.2.3 Analyse der Diagnosen in der In-Label-Gruppe

In der ILU-Gruppe fanden sich 121.947 Nennungen von 62 Kodes gemäß Operationalisierung, also mehr als das Doppelte der Größe der ILU-Gruppe (Tab. 3.7.12.2.3.1). Ursachen können nur Mehrfachkodierungen sein, also Komorbiditäten und oder infolge zwischen Ärzten und über die Quartale variierender Kodiergewohnheiten wechselnde Kodes, auch unterschiedliche Kodes zum selben Sachverhalt. Dennoch ist sicher, daß jedem Versicherten der ILU-Gruppe mindestens einmal einer dieser In-Label-Kodes zugeordnet wurde. Führend war der Kode F200 (Paranoide Schizophrenie) mit etwa 40% der ILU-Gruppe.

Tabelle 3.7.12.2.3.1: Verordnung von Chlorprothixen im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU): Versicherte mit Nennung der Indikationen

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen	Anteil an ILU total
F060	Organische Halluzinose	308	0,3%	0,59%
F061	Organische katatone Störung	44	0,0%	0,08%
F062	Organische wahnhafte [schizophreniforme] Störung	1307	1,1%	2,51%
F063	Organische affektive Störungen	1482	1,2%	2,85%
F064	Organische Angststörung	148	0,1%	0,28%
F065	Organische dissoziative Störung	30	0,0%	0,06%

F066	Organische emotional labile [asthenische] Störung	182	0,1%	0,35%
F067	Leichte kognitive Störung	922	0,8%	1,77%
F068	Sonstige näher bezeichnete organische psychische Störungen aufgrund einer Schädigung oder Funktionsstörung des Gehirns oder einer körperlichen Krankheit	1057	0,9%	2,03%
F069	Nicht näher bezeichnete organische psychische Störung aufgrund einer Schädigung oder Funktionsstörung des Gehirns oder einer körperlichen Krankheit	3454	2,8%	6,64%
F200	Paranoide Schizophrenie	20866	17,1%	40,10%
F201	Hebephrene Schizophrenie	1349	1,1%	2,59%
F202	Katatone Schizophrenie	512	0,4%	0,98%
F203	Undifferenzierte Schizophrenie	910	0,7%	1,75%
F204	Postschizophrene Depression	756	0,6%	1,45%
F205	Schizophrenes Residuum	7491	6,1%	14,40%
F206	Schizophrenia simplex	329	0,3%	0,63%
F208	Sonstige Schizophrenie	1919	1,6%	3,69%
F209	Schizophrenie, nicht näher bezeichnet	10972	9,0%	21,09%
F220	Wahnhafte Störung	4728	3,9%	9,09%
F228	Sonstige anhaltende wahnhafte Störungen	255	0,2%	0,49%
F229	Anhaltende wahnhafte Störung, nicht näher bezeichnet	254	0,2%	0,49%
F230	Akute polymorphe psychotische Störung ohne Symptome einer Schizophrenie	756	0,6%	1,45%
F231	Akute polymorphe psychotische Störung mit Symptomen einer Schizophrenie	511	0,4%	0,98%
F232	Akute schizophreniforme psychotische Störung	490	0,4%	0,94%
F233	Sonstige akute vorwiegend wahnhafte psychotische Störungen	412	0,3%	0,79%
F238	Sonstige akute vorübergehende psychotische Störungen	180	0,1%	0,35%
F239	Akute vorübergehende psychotische Störung, nicht näher bezeichnet	1423	1,2%	2,73%
F250	Schizoaffektive Störung, gegenwärtig manisch	2116	1,7%	4,07%
F251	Schizoaffektive Störung, gegenwärtig depressiv	3891	3,2%	7,48%
F252	Gemischte schizoaffektive Störung	3216	2,6%	6,18%
F258	Sonstige schizoaffektive Störungen	767	0,6%	1,47%
F259	Schizoaffektive Störung, nicht näher bezeichnet	4319	3,5%	8,30%
F28	Sonstige nichtorganische psychotische Störungen	635	0,5%	1,22%
F29	Nicht näher bezeichnete nichtorganische Psychose	13461	11,0%	25,87%
F300	Hypomanie	123	0,1%	0,24%
F301	Manie ohne psychotische Symptome	137	0,1%	0,26%
F302	Manie mit psychotischen Symptomen	306	0,3%	0,59%
F308	Sonstige manische Episoden	347	0,3%	0,67%
F309	Manische Episode, nicht näher bezeichnet	357	0,3%	0,69%

F310	Bipolare affektive Störung, gegenwärtig hypomanische Episode	702	0,6%	1,35%
F311	Bipolare affektive Störung, gegenwärtig manische Episode ohne psychotische Symptome	853	0,7%	1,64%
F312	Bipolare affektive Störung, gegenwärtig manische Episode mit psychotischen Symptomen	763	0,6%	1,47%
F313	Bipolare affektive Störung, gegenwärtig leichte oder mittelgradige depressive Episode	1601	1,3%	3,08%
F314	Bipolare affektive Störung, gegenwärtig schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome	1419	1,2%	2,73%
F315	Bipolare affektive Psychose, gegenwärtig schwere depressive Episode mit psychotischen Symptomen	485	0,4%	0,93%
F316	Bipolare affektive Psychose, gegenwärtig gemischte Episode	1149	0,9%	2,21%
F317	Bipolare affektive Psychose, gegenwärtig remittiert	811	0,7%	1,56%
F318	Sonstige bipolare affektive Störungen	599	0,5%	1,15%
F319	Bipolare affektive Störung, nicht näher bezeichnet	2668	2,2%	5,13%
F323	Schwere depressive Episode mit psychotischen Symptomen	3551	2,9%	6,82%
F333	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode mit psychotischen Symptomen	2963	2,4%	5,69%
F39	Nicht näher bezeichnete affektive Störung	537	0,4%	1,03%
R450	Nervosität	1369	1,1%	2,63%
R451	Ruhelosigkeit und Erregung	6839	5,6%	13,14%
R452	Unglücklichsein	84	0,1%	0,16%
R453	Demoralisierung und Apathie	61	0,1%	0,12%
R454	Reizbarkeit und Wut	315	0,3%	0,61%
R455	Feindseligkeit	154	0,1%	0,30%
R456	Körperliche Gewalt	198	0,2%	0,38%
R457	Emotioneller Schock oder Stress, nicht näher bezeichnet	80	0,1%	0,15%
R458	Sonstige Symptome, die die Stimmung betreffen	2024	1,7%	3,89%
			121947	
			ILU total	52031

3.7.12.2.4 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen

Als Mindestalter wurden 3 Jahre angenommen. Diese Altersgrenze konnte aus methodischen Gründen nicht gewürdigt werden. Gemäß Tabellen 3.7.12.2.2.1 und 3.7.12.2.4.1 waren etwa 0,9% der Patienten jünger als 14 Jahre entsprechend 859 bis 917 Patienten.

Tabelle 3.7.12.2.4.1: Verordnung von Chlorprothixen im Alter von <18 Jahren (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	IOLU	ILU	OLU	ILU+OLU
< 1 min	0,00119%	0,00106%	0,00106%	0,002%
1 < 14 min	0,65026%	0,17738%	0,72748%	0,905%
14 < 18 min	0,88053%	0,40545%	0,96188%	1,367%
< 1 max	0,03574%	0,03164%	0,03164%	0,063%
1 < 14 max	0,64936%	0,17717%	0,72659%	0,904%
14 < 18 max	0,87931%	0,40495%	0,96071%	1,366%
AGEGROUP	IOLU	ILU	OLU	ILU+OLU
0 < 18 min	1,53198%	0,58389%	1,69042%	2,274%
0 < 18 max	1,56442%	0,61376%	1,71894%	2,333%

3.7.12.2.5 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen nach Geschlecht

Als Mindestalter wurden 3 Jahre angenommen. Diese Altersgrenze konnte aus methodischen Gründen nicht gewürdigt werden. Gemäß Tabellen 3.7.12.2.2.1 und 3.7.12.2.5.1 war der Anteil von Patienten jünger als 14 Jahre beim männlichen Geschlecht etwa dreifach höher, soweit die Datenschutzregelung eine Einschätzung zuließ.

Tabelle 3.7.12.2.5.1: Verordnung von Chlorprothixen im Alter von <18 Jahren (max/min gemäß Datenschutzregelung) nach Geschlecht

AGEGROUP	SEX	IOLU	ILU	OLU	SEX	IOLU	ILU	OLU
< 1 min	1	0,002%	0,002%	0,002%	2	0,003%	0,000%	0,002%
1 < 14 min	1	0,313%	0,107%	0,355%	2	1,073%	0,268%	1,208%
14 < 18 min	1	0,763%	0,396%	0,795%	2	1,027%	0,418%	1,176%
< 1 max	1	0,064%	0,056%	0,056%	2	0,081%	0,000%	0,072%
1 < 14 max	1	0,312%	0,107%	0,354%	2	1,071%	0,268%	1,206%
14 < 18 max	1	0,762%	0,395%	0,794%	2	1,026%	0,417%	1,175%
AGEGROUP	SEX	IOLU	ILU	OLU	SEX	IOLU	ILU	OLU
0 < 18 min	1	1,079%	0,505%	1,152%	2	2,103%	0,686%	2,386%
0 < 18 max	1	1,138%	0,558%	1,204%	2	2,178%	0,685%	2,453%

3.7.12.2.6 Analyse der Diagnosen in der Off-Label-Gruppe

In der OLU-Gruppe waren 2.342 Diagnosen mit 911.676 Nennungen zu sichten. An Rang 1 fand sich der Kode F329 (Depressive Episode, nicht näher bezeichnet) mit 41,2% der OLU-Gruppe (Tab. 3.7.12.2.6.1), an Rängen 3, 4, 5 und 8 weitere Kodes zur Depression. Insgesamt fand sich ein breites Spektrum psychischer Krankheiten. Die disjunkten Kodes konnten den Off-Label-Use vollständig (121%) erklären.

Tabelle 3.7.12.2.6.1: Verordnung von Chlorprothixen außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): die 30 häufigsten Diagnosen aus Kapitel F (317% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
F329	Depressive Episode, nicht näher bezeichnet	17608	8,5%	41,2%
F321	Mittelgradige depressive Episode	9088	4,4%	21,3%
F322	Schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome	8045	3,9%	18,8%
F331	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig mittelgradige Episode	7925	3,8%	18,6%
F332	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode ohne psychotische Symptome	6546	3,2%	15,3%
F102	Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol: Abhängigkeitssyndrom	5821	2,8%	13,6%
F432	Anpassungsstörungen	5815	2,8%	13,6%
F412	Angst und depressive Störung, gemischt	5514	2,7%	12,9%
F459	Somatoforme Störung, nicht näher bezeichnet	5223	2,5%	12,2%
F6031	Emotional instabile Persönlichkeitsstörung: Borderline-Typ	4682	2,3%	11,0%
F341	Dysthymia	4411	2,1%	10,3%
F411	Generalisierte Angststörung	4372	2,1%	10,2%
F410	Panikstörung [episodisch paroxysmale Angst]	4217	2,0%	9,9%
F171	Psychische und Verhaltensstörungen durch Tabak: Schädlicher Gebrauch	4057	2,0%	9,5%
F431	Posttraumatische Belastungsstörung	3708	1,8%	8,7%
F101	Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol: Schädlicher Gebrauch	3625	1,8%	8,5%
F419	Angststörung, nicht näher bezeichnet	3569	1,7%	8,4%
F339	Rezidivierende depressive Störung, nicht näher bezeichnet	3362	1,6%	7,9%
F192	Psychische und Verhaltensstörungen durch multiplen Substanzgebrauch und Konsum anderer psychotroper Substanzen: Abhängigkeitssyndrom	2926	1,4%	6,9%
F450	Somatisierungsstörung	2736	1,3%	6,4%
F328	Sonstige depressive Episoden	2549	1,2%	6,0%
F172	Psychische und Verhaltensstörungen durch Tabak: Abhängigkeitssyndrom	2538	1,2%	5,9%
F03	Nicht näher bezeichnete Demenz	2484	1,2%	5,8%
F430	Akute Belastungsreaktion	2350	1,1%	5,5%
F132	Psychische und Verhaltensstörungen durch Sedativa oder Hypnotika: Abhängigkeitssyndrom	2282	1,1%	5,3%
F320	Leichte depressive Episode	2100	1,0%	4,9%

F100	Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol: Akute Intoxikation [akuter Rausch]	2078	1,0%	4,9%
F61	Kombinierte und andere Persönlichkeitsstörungen	2025	1,0%	4,7%
F112	Psychische und Verhaltensstörungen durch Opioide: Abhängigkeitssyndrom	1898	0,9%	4,4%
F103	Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol: Entzugssyndrom	1897	0,9%	4,4%

Beim Vergleich der Häufigkeiten (Anteil an der Gruppe) der Nennungen der ICD-Kodes der OLU-Gruppe mit den Häufigkeiten derselben Kodes der ILU-Gruppe wurden 109 Kodes der OLU-Gruppe in der ILU-Gruppe nicht angetroffen. Die angetroffenen Kodes bedeuten, daß in der ILU-Gruppe alle Diagnosen als Komorbiditäten oder Diagnosewechsel im Beobachtungszeitraum vertreten waren, die in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use hätten motiviert haben können, sofern es sich nicht um scheinbaren Off-Label-Use infolge unvollständiger Kodierung handelte. 1.210 Kodes waren in der OLU-Gruppe häufiger als in der ILU-Gruppe, 1.132 Kodes in der ILU-Gruppe (Abb. 3.7.12.2.6.1). Formallogisch kann nicht davon ausgegangen werden, nur die in der OLU-Gruppe häufigeren Diagnosen kämen als Motiv für einen Off-Label-Use in Frage, denn z.B. eine Komorbidität in der ILU-Gruppe kann sehr wohl in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use initiiert haben. Zu den – nicht zwangsläufig disjunkten - Diagnosen mit den größten Unterschieden der Häufigkeiten gehörte ein breites Spektrum psychischer Krankheiten, die den Off-Label-Use sinnvoll erklären könnten (Tab. 3.7.12.2.6.2).

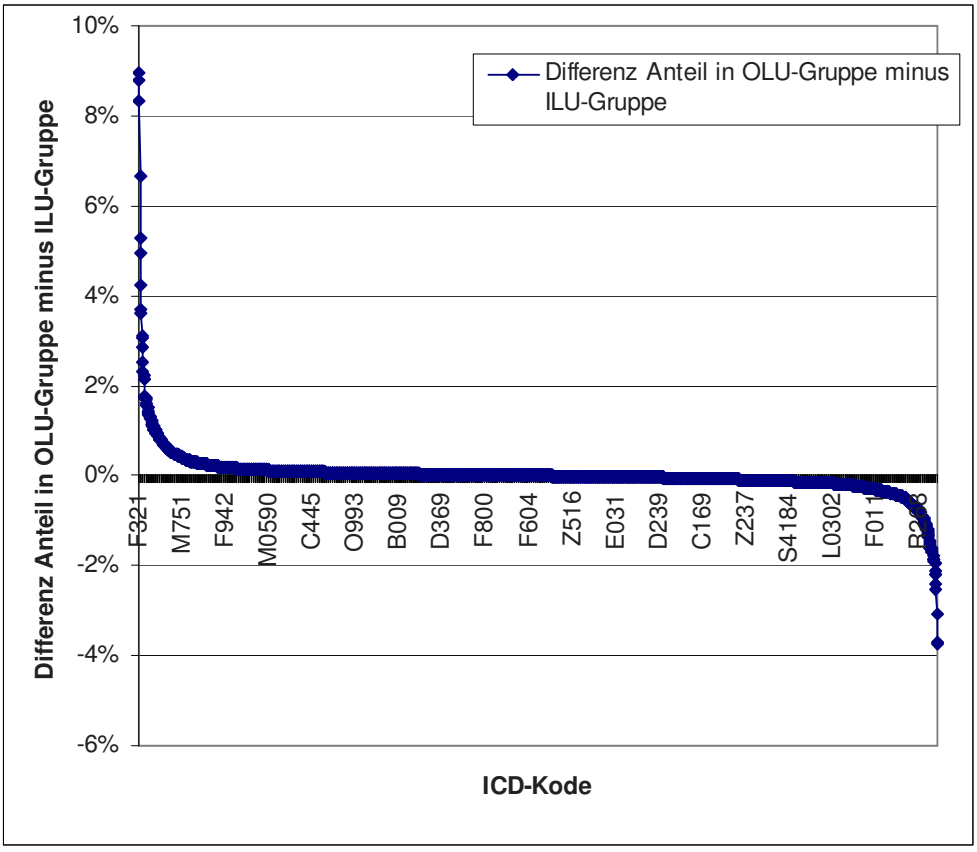


Abbildung 3.7.12.2.6.1: Verordnung von Chlorprothixen außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe)

Tabelle 3.7.12.2.6.2: Verordnung von Chlorprothixen außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Die 20 Diagnosen mit den größten Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) der Diagnosen (171% der ILU-Gruppe, 251% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	Differenz Anteil in OLU-Gruppe minus ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an ILU total	ErsterWert von Anteil an OLU-Gruppe	ErsterWert von ICD_TITEL_2010/2011
F321	8,94%	12,35%	21,28%	Mittelgradige depressive Episode
F329	8,81%	32,43%	41,23%	Depressive Episode, nicht näher bezeichnet
F331	8,33%	10,23%	18,56%	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig mittelgradige Episode
F322	6,64%	12,20%	18,84%	Schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome
F412	5,28%	7,63%	12,91%	Angst und depressive Störung, gemischt
F341	4,93%	5,40%	10,33%	Dysthymia
F432	4,23%	9,38%	13,62%	Anpassungsstörungen
F332	3,68%	11,65%	15,33%	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode ohne psychotische Symptome
F410	3,62%	6,26%	9,88%	Panikstörung [episodisch paroxysmale Angst]
M512	3,10%	4,90%	8,00%	Sonstige näher bezeichnete Bandscheibenverlagerung
F431	3,06%	5,63%	8,68%	Posttraumatische Belastungsstörung
M542	2,84%	6,56%	9,40%	Zervikalneuralgie
F459	2,54%	9,69%	12,23%	Somatoforme Störung, nicht näher bezeichnet
F411	2,32%	7,92%	10,24%	Generalisierte Angststörung
F450	2,22%	4,19%	6,41%	Somatisierungsstörung
F6031	2,16%	8,81%	10,96%	Emotional instabile Persönlichkeitsstörung: Borderline-Typ
M531	2,14%	3,69%	5,83%	Zervikobrachial-Syndrom
F320	1,75%	3,17%	4,92%	Leichte depressive Episode
R522	1,74%	5,14%	6,87%	Sonstiger chronischer Schmerz
G439	1,73%	3,57%	5,30%	Migräne, nicht näher bezeichnet

Als seltene Krankheiten, bei denen Chlorprothixen verordnet wurde, wurden umschriebene Hirnatrophien (Frontotemporale Demenzen [FTD], G310; 0,2% der OLU-Gruppe) identifiziert.

3.7.12.3 Bewertung:

Chlorprothixen wurde bei etwa 45% off-label verordnet bei einem breiten Spektrum psychischer Krankheiten, hier insbesondere bei affektiven Störungen und Angststörungen.

Als Mindestalter wurden 3 Jahre angenommen. Diese Altersgrenze konnte aus methodischen Gründen nicht gewürdigt werden. Etwa 0,9% der Patienten waren jünger als 14 Jahre entsprechend 859 bis 917 Patienten.

Das weibliche Geschlecht hatte einen Anteil von etwa 56% an den Versicherten, was sich angesichts der Heterogenität der Anwendungen nicht ohne unvertretbaren Aufwand aufklären ließ.

3.7.12.3.1 OLU-Relevanz aus Perspektive seltener Krankheiten

Als seltene Krankheiten, bei denen Chlorprothixen verordnet wurde, wurden umschriebene Hirnatrophien (Frontotemporale Demenzen [FTD], G310; 0,2% der OLU-Gruppe) identifiziert.

3.7.12.3.2 OLU-Relevanz aus quantitativer Perspektive

Chlorprothixen wurde bei etwa 45% off-label eingesetzt.

3.7.13 Zuclopenthixol (N05AF05)

3.7.13.1 Anwendungsgebiete (1985/2000/2013)

- Psychomotorische Erregungszustände und aggressive Verhaltensweisen bei Demenz.
- Akute und chronische Schizophrenie, Manie, psychomotorische Erregungszustände und aggressive Verhaltensweisen bei Demenz; psychomotorische Erregungszustände bei geistiger Behinderung.
- Akute und chronische Schizophrenie, Manie, psychomotorische Erregungszustände bei geistiger Behinderung.

Die optimale Behandlungsdauer ist nicht formal festgeschrieben.

Das Mindestalter wurde mit 18 Jahren angenommen („Zuclopenthixol wird nicht für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen empfohlen, da keine ausreichenden wissenschaftlichen Erfahrungen vorliegen.“).

Operationalisierung der Anwendungsgebiete:

- F20.- Schizophrenie
- F30.- Manische Episode
- F31.- Bipolare affektive Störung
- F7- Intelligenzstörung
- R45.- Symptome, die die Stimmung betreffen

Kritik der Operationalisierung:

Die Operationalisierbarkeit wurde nur als befriedigend bewertet wegen der symptomorientierten und nosologisch unspezifischen Formulierung des Anwendungsgebietes. Die verschiedenen Fertigarzneimittel (Darreichungsformen) unterscheiden sich bezüglich der Formulierungen des Anwendungsgebietes.

3.7.13.2 Ergebnisse:

3.7.13.2.1 Übersicht: Verordnungen nach Altersgruppen

Mit Zuclopenthixol wurden n=25.823 (OLU + ILU) bzw. n=22.428 (ILU + IOLU) Patienten behandelt (Tab. 3.7.13.2.1.1). Bei 99,88% der Patienten standen der Auswertung ambulant und ggf. anläßlich eines stationären Aufenthaltes im Beobachtungszeitraum kodierte Diagnosen, bei dem Rest ausschließlich anläßlich eines stationären Aufenthaltes kodierte Diagnosen zur Verfügung. Patienten mit IOLU machten etwa 70% der OLU-Patienten aus, weshalb auf gesonderte Sichtung der Diagnosen in der IOLU-Gruppe verzichtet wurde. In erster Betrachtung gemäß Operationalisierung betrug ILU 57%, OLU 43% bzw. IOLU 35%.

Tabelle 3.7.13.2.1.1: Verordnung von Zuclopenthixol im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU)

	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU	Anteil IOLU an OLU	Anteil ambulant
	7815	14613	11210	69,71%	

total	22428		25823		
total	34,8%	56,6%	43,4%		
ambulant	8655	13545	12248	70,66%	
	22200		25793		
	39,0%	52,5%	47,5%		99,88%

Die drei Gruppen (ILU, OLU, IOLU) wiesen – soweit die Datenschutzregelung dies ermessen lässt - unterschiedliche Altersverteilungen auf (Tab. 3.7.13.2.1.2) mit Häufungen der ILU-Gruppe in der 5. und 6. Dekade, der OLU- und IOLU-Gruppe aber in der 9. Dekade.

Tabelle 3.7.13.2.1.2: Verordnung von Zuclopenthixol im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU
< 1			
1 < 14	66	30	87
14 < 18	70	30	93
18 < 30	542	1188	814
30 < 40	468	1713	783
40 < 50	815	3093	1469
50 < 60	831	3163	1398
60 < 70	672	1904	1008
70 < 80	1395	1729	1845
80 < 90	2205	1393	2775
90 < 100	727	383	907
>= 100	30	30	31
subtotal min	7792	14569	11210
subtotal max	7821	14656	11210
total min	22361		25779
total max	22477		25866
total min	34,8%	56,5%	43,5%
total max	34,8%	56,7%	43,3%

3.7.13.2.2 Übersicht: Verordnungen nach Geschlecht und Altersgruppen

Bei einem Anteil des weiblichen Geschlechts von etwa 51% („1“) lag die Quote des OLU beim weiblichen Geschlecht um relativ etwa 12% höher, soweit die Datenschutzregelung dies zu ermessen erlaubte (Tab. 3.7.13.2.2.1; Abb. 3.7.13.2.2.1).

Tabelle 3.7.13.2.2.1: Verordnung von Zuclopenthixol im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht (1=w, 2=m) (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	SEX	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU	SEX	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU
< 1	1				2	0	0	0

1 < 14	1	30	30	30	2	57	30	73
14 < 18	1	30	30	30	2	52	30	67
18 < 30	1	234	374	326	2	308	814	488
30 < 40	1	214	608	313	2	254	1105	470
40 < 50	1	354	1313	600	2	461	1780	869
50 < 60	1	325	1510	563	2	506	1653	835
60 < 70	1	291	948	417	2	381	956	591
70 < 80	1	712	957	962	2	683	772	883
80 < 90	1	1559	1035	1985	2	646	358	790
90 < 100	1	642	324	796	2	85	59	111
>= 100	1	30	30	30	2	30	30	30
subtotal min		4334	7072	5965		3434	7500	5178
subtotal max		4421	7159	6052		3463	7587	5207
total min		11406		13037		10934		12678
total max		11580		13211		11050		12794
total min		38,0%	54,2%	45,8%		31,4%	59,2%	40,8%
total max		38,2%	54,2%	45,8%		31,3%	59,3%	40,7%
total min								25715
total max								26005
total min				50,7%				49,3%
total max				50,8%				49,2%

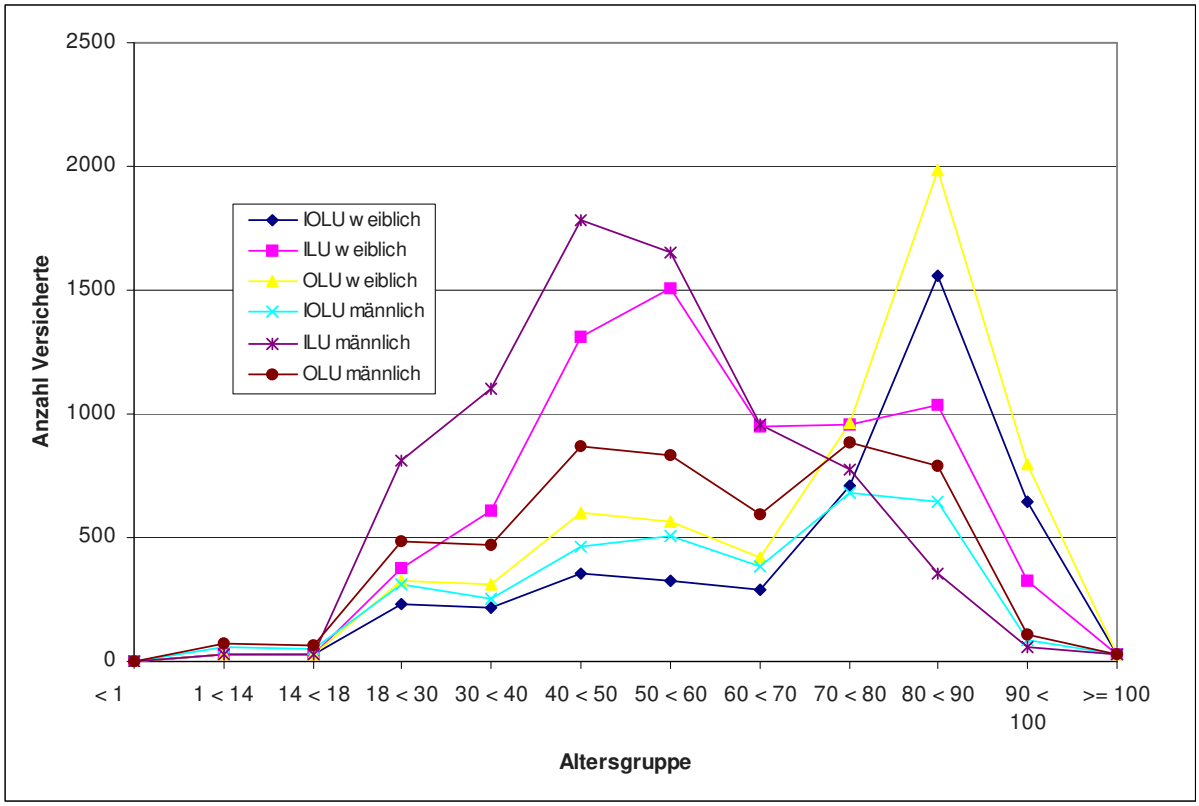


Abbildung 3.7.13.2.2.1: Verordnung von Zuclopenthixol im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht

3.7.13.2.3 Analyse der Diagnosen in der In-Label-Gruppe

In der ILU-Gruppe fanden sich 26.645 Nennungen von 33 Kodes gemäß Operationalisierung, also fast das Doppelte der Größe der ILU-Gruppe (Tab. 3.7.13.2.3.1). Ursachen können nur Mehrfachkodierungen sein, also Komorbiditäten und oder infolge zwischen Ärzten und über die Quartale variierender Kodiergewohnheiten wechselnde Kodes, auch unterschiedliche Kodes zum selben Sachverhalt. Dennoch ist sicher, daß jedem Versicherten der ILU-Gruppe mindestens einmal einer dieser In-Label-Kodes zugeordnet wurde. Führend war der Kode F200 (Paranoide Schizophrenie) mit etwa 50% der ILU-Gruppe.

Tabelle 3.7.13.2.3.1: Verordnung von Zuclopenthixol im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU): Versicherte mit Nennung der Indikationen

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen	Anteil an ILU total
F200	Paranoide Schizophrenie	7271	27,3%	49,76%
F201	Hebephrene Schizophrenie	656	2,5%	4,49%
F202	Katatone Schizophrenie	289	1,1%	1,98%
F203	Undifferenzierte Schizophrenie	372	1,4%	2,55%
F204	Postschizophrene Depression	146	0,5%	1,00%
F205	Schizophrenes Residuum	3450	12,9%	23,61%
F206	Schizophrenia simplex	116	0,4%	0,79%
F208	Sonstige Schizophrenie	891	3,3%	6,10%
F209	Schizophrenie, nicht näher bezeichnet	5047	18,9%	34,54%
F300	Hypomanie	43	0,2%	0,29%
F301	Manie ohne psychotische Symptome	69	0,3%	0,47%
F302	Manie mit psychotischen Symptomen	143	0,5%	0,98%
F308	Sonstige manische Episoden	141	0,5%	0,96%
F309	Manische Episode, nicht näher bezeichnet	172	0,6%	1,18%
F310	Bipolare affektive Störung, gegenwärtig hypomanische Episode	222	0,8%	1,52%
F311	Bipolare affektive Störung, gegenwärtig manische Episode ohne psychotische Symptome	359	1,3%	2,46%
F312	Bipolare affektive Störung, gegenwärtig manische Episode mit psychotischen Symptomen	326	1,2%	2,23%
F313	Bipolare affektive Störung, gegenwärtig leichte oder mittelgradige depressive Episode	239	0,9%	1,64%
F314	Bipolare affektive Störung, gegenwärtig schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome	228	0,9%	1,56%
F315	Bipolare affektive Psychose, gegenwärtig schwere depressive Episode mit psychotischen Symptomen	117	0,4%	0,80%
F316	Bipolare affektive Psychose, gegenwärtig gemischte Episode	318	1,2%	2,18%
F317	Bipolare affektive Psychose, gegenwärtig remittiert	210	0,8%	1,44%
F318	Sonstige bipolare affektive Störungen	175	0,7%	1,20%

F319	Bipolare affektive Störung, nicht näher bezeichnet	748	2,8%	5,12%
R450	Nervosität	348	1,3%	2,38%
R451	Ruhelosigkeit und Erregung	3485	13,1%	23,85%
R452	Unglücklichsein	30	0,1%	0,21%
R453	Demoralisierung und Apathie	50	0,2%	0,34%
R454	Reizbarkeit und Wut	278	1,0%	1,90%
R455	Feindseligkeit	148	0,6%	1,01%
R456	Körperliche Gewalt	180	0,7%	1,23%
R457	Emotioneller Schock oder Stress, nicht näher bezeichnet	30	0,1%	0,21%
R458	Sonstige Symptome, die die Stimmung betreffen	348	1,3%	2,38%
			26645	
			ILU total	14613

3.7.13.2.4 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen

Als Mindestalter wurden 18 Jahre angenommen. Gemäß Tabellen 3.7.13.2.2.1 und 3.7.13.2.4.1 waren etwa 0,7% bis 0,9% der Patienten jünger als 18 Jahre entsprechend 182 bis 240 Patienten.

Tabelle 3.7.13.2.4.1: Verordnung von Zuclopenthixol im Alter von <18 Jahren (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	IOLU	ILU	OLU	ILU+OLU
< 1 min	0,00000%	0,00000%	0,00000%	0,000%
1 < 14 min	0,29516%	0,00388%	0,33748%	0,341%
14 < 18 min	0,31305%	0,00388%	0,36076%	0,365%
< 1 max	0,00000%	0,00000%	0,00000%	0,000%
1 < 14 max	0,29363%	0,11598%	0,33635%	0,452%
14 < 18 max	0,31143%	0,11598%	0,35955%	0,476%
AGEGROUP	IOLU	ILU	OLU	ILU+OLU
0 < 18 min	0,60820%	0,00776%	0,69824%	0,706%
0 < 18 max	0,60506%	0,23196%	0,69589%	0,928%

3.7.13.2.5 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen nach Geschlecht

Als Mindestalter wurden 18 Jahre angenommen. Gemäß Tabellen 3.7.13.2.2.1 und 3.7.13.2.5.1 war der Anteil von Patienten jünger als 18 Jahre beim männlichen Geschlecht höher, soweit die Datenschutzregelung eine Einschätzung zuließ.

Tabelle 3.7.13.2.5.1: Verordnung von Zuclopenthixol im Alter von <18 Jahren (max/min gemäß Datenschutzregelung) nach Geschlecht

AGEGROUP	SEX	IOLU	ILU	OLU	SEX	IOLU	ILU	OLU
< 1 min	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%
1 < 14 min	1	0,009%	0,008%	0,008%	2	0,521%	0,008%	0,576%
14 < 18 min	1	0,009%	0,008%	0,008%	2	0,476%	0,008%	0,528%
< 1 max	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%
1 < 14 max	1	0,259%	0,227%	0,227%	2	0,516%	0,234%	0,571%
14 < 18 max	1	0,259%	0,227%	0,227%	2	0,471%	0,234%	0,524%

AGEGROUP	SEX	IOLU	ILU	OLU	SEX	IOLU	ILU	OLU
0 < 18 min	1	0,018%	0,015%	0,015%	2	0,997%	0,016%	1,104%
0 < 18 max	1	0,518%	0,454%	0,454%	2	0,986%	0,469%	1,094%

3.7.13.2.6 Analyse der Diagnosen in der Off-Label-Gruppe

In der OLU-Gruppe waren 1.021 Diagnosen mit 230.652 Nennungen zu sichten. An Rang 1 fand sich der unspezifische Kode F03 (Nicht näher bezeichnete Demenz) mit 40% der OLU-Gruppe (Tab. 3.7.13.2.6.1). Der Kode F7- (Intelligenzstörungen) war im Datenbankabfrageskript nicht wirksam geworden, vermutlich weil der Platzhalter („-„) nicht als solcher wahrgenommen worden war. Die disjunkten Kodes aus dem Bereich F7- und hier mit „Deutlicher Verhaltensstörung, die Beobachtung oder Behandlung erfordert“ konnten insgesamt 26,9% des Off-Label-Use als In-Label-Use erklären, womit sich der Off-Label-Use auf 31,7% reduzierte. Zwar konnte sich auch hinter dem Kode F03 In-Label-Use bei unvollständigem Kodieren verbergen, jedenfalls formal aber handelte es sich um Off-Label-Use, weshalb für Kode F03 keine Rekonstruktionen erfolgten. Insgesamt fand sich ein breites Spektrum psychischer Krankheiten. Die disjunkten Kodes konnten den Off-Label-Use vollständig (110%) erklären. Als seltene Krankheiten, bei denen Zuclopenthixol verordnet wurde, wurden Chorea Huntigton (G10; 0,9% der OLU-Gruppe) sowie umschriebene Hirnatrophien (Frontotemporale Demenzen [FTD], G310; 1% der OLU-Gruppe) identifiziert.

Tabelle 3.7.13.2.6.1: Verordnung von Zuclopenthixol außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): die 30 häufigsten Diagnosen aus Kapitel F (285% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
F03	Nicht näher bezeichnete Demenz	4483	8,6%	40,0%
F329	Depressive Episode, nicht näher bezeichnet	1920	3,7%	17,1%
F070	Organische Persönlichkeitsstörung	1830	3,5%	16,3%
G301	Alzheimer-Krankheit mit spätem Beginn	1677	3,2%	15,0%
F001	Demenz bei Alzheimer-Krankheit, mit spätem Beginn (Typ 1)	1652	3,2%	14,7%
F799	Nicht näher bezeichnete Intelligenzminderung: Ohne Angabe einer Verhaltensstörung	1540	2,9%	13,7%
F069	Nicht näher bezeichnete organische psychische Störung aufgrund einer Schädigung oder Funktionsstörung des Gehirns oder einer körperlichen Krankheit	1500	2,9%	13,4%
G309	Alzheimer-Krankheit, nicht näher bezeichnet	1138	2,2%	10,2%
F019	Vaskuläre Demenz, nicht näher bezeichnet	1058	2,0%	9,4%
F051	Delir bei Demenz	1044	2,0%	9,3%
F721	Schwere Intelligenzminderung: Deutliche Verhaltensstörung, die Beobachtung oder Behandlung erfordert	1026	2,0%	9,2%
F711	Mittelgradige Intelligenzminderung: Deutliche Verhaltensstörung, die Beobachtung oder Behandlung erfordert	1020	2,0%	9,1%

F29	Nicht näher bezeichnete nichtorganische Psychose	963	1,8%	8,6%
F102	Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol: Abhängigkeitssyndrom	874	1,7%	7,8%
F009	Demenz bei Alzheimer-Krankheit, nicht näher bezeichnet	826	1,6%	7,4%
F018	Sonstige vaskuläre Demenz	720	1,4%	6,4%
F063	Organische affektive Störungen	712	1,4%	6,4%
F013	Gemischte kortikale und subkortikale vaskuläre Demenz	698	1,3%	6,2%
F002	Demenz bei Alzheimer-Krankheit, atypische oder gemischte Form	650	1,2%	5,8%
F432	Anpassungsstörungen	644	1,2%	5,7%
F321	Mittelgradige depressive Episode	623	1,2%	5,6%
F911	Störung des Sozialverhaltens bei fehlenden sozialen Bindungen	623	1,2%	5,6%
F718	Mittelgradige Intelligenzminderung: Sonstige Verhaltensstörung	611	1,2%	5,5%
F701	Leichte Intelligenzminderung: Deutliche Verhaltensstörung, die Beobachtung oder Behandlung erfordert	609	1,2%	5,4%
F062	Organische wahnhafte [schizophreniforme] Störung	604	1,2%	5,4%
F709	Leichte Intelligenzminderung: Ohne Angabe einer Verhaltensstörung	599	1,1%	5,3%
F322	Schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome	580	1,1%	5,2%
F106	Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol: Amnestisches Syndrom	569	1,1%	5,1%
F171	Psychische und Verhaltensstörungen durch Tabak: Schädlicher Gebrauch	556	1,1%	5,0%
G308	Sonstige Alzheimer-Krankheit	556	1,1%	5,0%

Beim Vergleich der Häufigkeiten (Anteil an der Gruppe) der Nennungen der ICD-Kodes der OLU-Gruppe mit den Häufigkeiten derselben Kodes der ILU-Gruppe wurden 60 Kodes der OLU-Gruppe in der ILU-Gruppe nicht angetroffen. Die angetroffenen Kodes bedeuten, daß in der ILU-Gruppe alle Diagnosen als Komorbiditäten oder Diagnosewechsel im Beobachtungszeitraum vertreten waren, die in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use hätten motiviert haben können, sofern es sich nicht um scheinbaren Off-Label-Use infolge unvollständiger Kodierung handelte. 622 Kodes waren in der OLU-Gruppe häufiger als in der ILU-Gruppe, 399 Kodes in der ILU-Gruppe (Abb. 3.7.13.2.6.1). Formallogisch kann nicht davon ausgegangen werden, nur die in der OLU-Gruppe häufigeren Diagnosen kämen als Motiv für einen Off-Label-Use in Frage, denn z.B. eine Komorbidität in der ILU-Gruppe kann sehr wohl in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use initiiert haben. Zu den – nicht zwangsläufig disjunkten - Diagnosen mit den größten Unterschieden der Häufigkeiten gehörten Demenzen und schwere Intelligenzminderungen mit deutlicher Verhaltensstörung, die den Off-Label-Use sinnvoll erklären könnten (Tab. 3.7.13.2.6.2).

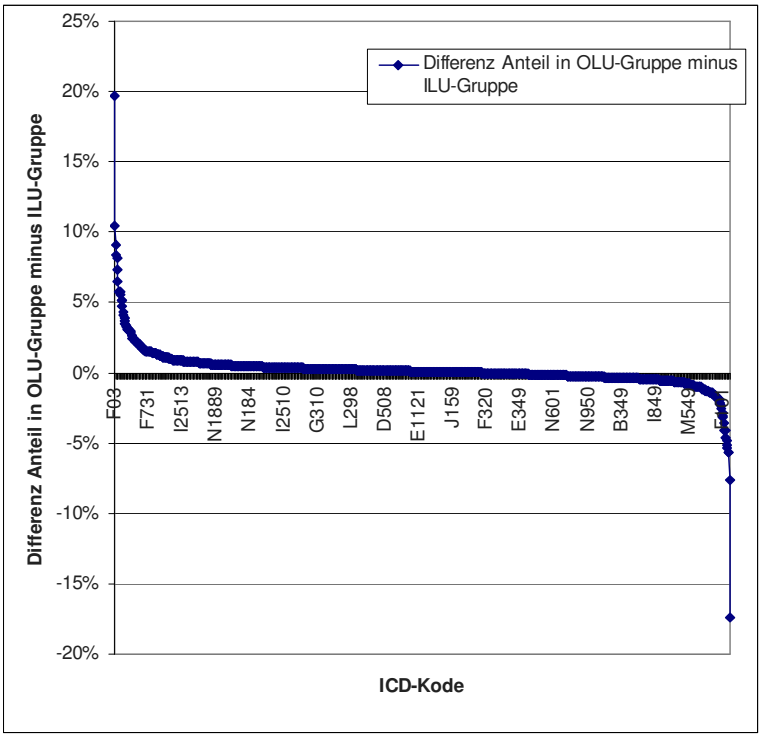


Abbildung 3.7.13.2.6.1: Verordnung von Zuclopenthixol außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe)

Tabelle 3.7.13.2.6.2: Verordnung von Zuclopenthixol außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Die 20 Diagnosen mit den größten Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) der Diagnosen (219% der ILU-Gruppe, 350% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	Differenz Anteil in OLU-Gruppe minus ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an ILU total	ErsterWert von Anteil an OLU-Gruppe	ErsterWert von ICD_TITEL_2010/2011
F03	19,67%	20,32%	39,99%	Nicht näher bezeichnete Demenz
R32	10,46%	24,83%	35,30%	Nicht näher bezeichnete Harninkontinenz
R15	9,13%	14,02%	23,15%	Stuhlinkontinenz
G301	8,40%	6,56%	14,96%	Alzheimer-Krankheit mit spätem Beginn
F001	8,14%	6,60%	14,74%	Demenz bei Alzheimer-Krankheit, mit spätem Beginn (Typ 1)
F070	7,33%	8,99%	16,32%	Organische Persönlichkeitsstörung
I1090	6,50%	31,83%	38,32%	Essentielle Hypertonie, nicht näher bezeichnet: Ohne Angabe einer hypertensiven Krise
I259	5,82%	6,86%	12,69%	Chronische ischämische Herzkrankheit, nicht näher bezeichnet
G309	5,78%	4,37%	10,15%	Alzheimer-Krankheit, nicht näher bezeichnet

E86	5,76%	9,79%	15,55%	Volumenmangel
I1000	5,55%	19,03%	24,59%	Benigne essentielle Hypertonie: Ohne Angabe einer hypertensiven Krise
F069	5,18%	8,21%	13,38%	Nicht näher bezeichnete organische psychische Störung aufgrund einer Schädigung oder Funktionsstörung des Gehirns oder einer körperlichen Krankheit
F019	5,17%	4,26%	9,44%	Vaskuläre Demenz, nicht näher bezeichnet
F051	4,76%	4,55%	9,31%	Delir bei Demenz
I509	4,30%	7,95%	12,25%	Herzinsuffizienz, nicht näher bezeichnet
F009	4,14%	3,23%	7,37%	Demenz bei Alzheimer-Krankheit, nicht näher bezeichnet
F721	3,94%	5,21%	9,15%	Schwere Intelligenzminderung: Deutliche Verhaltensstörung, die Beobachtung oder Behandlung erfordert
F018	3,70%	2,72%	6,42%	Sonstige vaskuläre Demenz
I64	3,52%	3,78%	7,31%	Schlaganfall, nicht als Blutung oder Infarkt bezeichnet
Z251	3,37%	26,22%	29,59%	Notwendigkeit der Impfung gegen Grippe [Influenza]

Als seltene Krankheiten, bei denen Zuclopenthixol verordnet wurde, wurden Chorea Huntigton (G10; 0,9% der OLU-Gruppe) sowie umschriebene Hirnatrophien (Frontotemporale Demenzen [FTD], G310; 1% der OLU-Gruppe) identifiziert.

3.7.13.3 Bewertung:

Zuclopenthixol wurde nach Rekonstruktionen für Intelligenzminderungen formal bei etwa 32% off-label verordnet bei einem breiten Spektrum psychischer Krankheiten, hier insbesondere bei Demenzen, wobei unvollständiges Kodieren zugrunde liegen konnte.

Als Mindestalter wurden 18 Jahre angenommen. Etwa 0,7% bis 0,9% der Patienten waren jünger als 18 Jahre entsprechend 182 bis 240 Patienten.

Das weibliche Geschlecht hatte einen Anteil von etwa 51% an den Versicherten, was sich angesichts der Heterogenität der Anwendungen nicht ohne unvertretbaren Aufwand aufklären ließ.

3.7.13.3.1 OLU-Relevanz aus Perspektive seltener Krankheiten

Als seltene Krankheiten, bei denen Zuclopenthixol verordnet wurde, wurden Chorea Huntigton (G10; 0,9% der OLU-Gruppe) sowie umschriebene Hirnatrophien (Frontotemporale Demenzen [FTD], G310; 1% der OLU-Gruppe) identifiziert.

3.7.13.3.2 OLU-Relevanz aus quantitativer Perspektive

Zuclopenthixol wurde formal bei etwa 32% off-label eingesetzt.

3.7.14 Fluspirilen (N05AG01)

3.7.14.1 Anwendungsgebiete (2005/2015)

- Akut produktive und chronisch schizophrene Psychosen (Langzeittherapie und Rezidivprophylaxe)
- Langzeittherapie akut produktiver Psychosen
- Rezidivprophylaxe akut produktiver Psychosen

Die optimale Behandlungsdauer ist nicht formal festgeschrieben.

Das Mindestalter wurde mit 18 Jahren angenommen („Fluspirilen darf nicht angewendet werden .... bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren").

Operationalisierung der Anwendungsgebiete:

- F20.- Schizophrenie
- F22.- Anhaltende wahnhafte Störungen
- F23.- Akute vorübergehende psychotische Störungen
- F25.- Schizoaffektive Störungen
- F28 Sonstige nichtorganische psychotische Störungen
- F29 Nicht näher bezeichnete nichtorganische Psychose
- F30.- Manische Episode
- F31.- Bipolare affektive Störung

Kritik der Operationalisierung:

Die Operationalisierbarkeit wurde nur als gut bewertet wegen der im Jahre 2011 noch zugelassenen symptomorientierten und nosologisch unspezifischen Formulierungen des Anwendungsgebietes („Langzeittherapie akut produktiver Psychosen, Rezidivprophylaxe akut produktiver Psychosen"). Die verschiedenen Fertigarzneimittel (Darreichungsformen) unterschieden sich damals bezüglich der Formulierungen des Anwendungsgebietes. Die gewählte Operationalisierung könnte heute überinklusiv sein, sofern die Formulierung „Akut produktive und chronisch schizophrene Psychosen (Langzeittherapie und Rezidivprophylaxe)" ausschließlich F20.- inkludiert und nicht andere „akut produktive Psychosen".

3.7.14.2 Ergebnisse:

3.7.14.2.1 Übersicht: Verordnungen nach Altersgruppen

Mit Fluspirilen wurden n=170.591 (OLU + ILU) bzw. n=147.135 (ILU + IOLU) Patienten behandelt (Tab. 3.7.14.2.1.1). Bei 99,94% der Patienten standen der Auswertung ambulant und ggf. anläßlich eines stationären Aufenthaltes im Beobachtungszeitraum kodierte Diagnosen, bei dem Rest ausschließlich anläßlich eines stationären Aufenthaltes kodierte Diagnosen zur Verfügung. Patienten mit IOLU machten etwa 85% der OLU-Patienten aus, weshalb auf gesonderte Sichtung der Diagnosen in der IOLU-Gruppe verzichtet wurde. In erster Betrachtung gemäß Operationalisierung betrug ILU 8%, OLU 92% bzw. IOLU 91%.

Tabelle 3.7.14.2.1.1: Verordnung von Fluspirilen im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU)

	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU	Anteil IOLU an OLU	Anteil ambulant
	133813	13322	157269	85,09%	
total	147135		170591		
total	90,9%	7,8%	92,2%		
ambulant	134243	12658	157838	85,05%	
	146901		170496		
	91,4%	7,4%	92,6%		99,94%

Die drei Gruppen (ILU, OLU, IOLU) wiesen – soweit die Datenschutzregelung dies ermessen lässt - ähnliche Altersverteilungen auf (Tab. 3.7.14.2.1.2) mit Häufungen in der 5. bis 8. Dekade.

Tabelle 3.7.14.2.1.2: Verordnung von Fluspirilen im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU
< 1	30		30
1 < 14	30		30
14 < 18	118	30	128
18 < 30	4649	389	5362
30 < 40	9638	980	11276
40 < 50	22904	2389	26763
50 < 60	27753	2998	32604
60 < 70	24138	2515	28529
70 < 80	29295	2648	34346
80 < 90	13869	1219	16512
90 < 100	1430	172	1717
>= 100	30	30	30
subtotal min	133797	13312	157240
subtotal max	133884	13370	157327
total min	147109		170552
total max	147254		170697
total min	91,0%	7,8%	92,2%
total max	90,9%	7,8%	92,2%

3.7.14.2.2 Übersicht: Verordnungen nach Geschlecht und Altersgruppen

Bei einem Anteil des weiblichen Geschlechts von etwa 80% („1“) lag die Quote des OLU beim weiblichen Geschlecht um relativ etwa 2% höher, soweit die Datenschutzregelung dies zu ermessen erlaubte (Tab. 3.7.14.2.2.1; Abb. 3.7.14.2.2.1).

Tabelle 3.7.14.2.2.1: Verordnung von Fluspirilen im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht (1=w, 2=m) (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	SEX	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU	SEX	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU
< 1	1				2	30	0	30
1 < 14	1	30		30	2	30	0	30
14 < 18	1	88	30	94	2	30	30	34
18 < 30	1	3483	229	4003	2	1166	160	1359
30 < 40	1	7314	639	8523	2	2324	341	2753
40 < 50	1	17536	1625	20462	2	5368	764	6301
50 < 60	1	21629	2184	25362	2	6124	814	7242
60 < 70	1	19577	1957	23088	2	4561	558	5441
70 < 80	1	24419	2142	28515	2	4876	506	5831
80 < 90	1	11787	1029	14034	2	2082	190	2478
90 < 100	1	1259	156	1522	2	171	30	195
>= 100	1	30	30	30	2	0	0	0
subtotal min		107094	9963	125605		26675	3335	31636
subtotal max		107152	10021	125663		26762	3393	31694
total min		117057		135568		30010		34971
total max		117173		135684		30155		35087
total min		91,5%	7,3%	92,7%		88,9%	9,5%	90,5%
total max		91,4%	7,4%	92,6%		88,7%	9,7%	90,3%
total min								170539
total max								170771
total min				79,5%				20,5%
total max				79,5%				20,5%

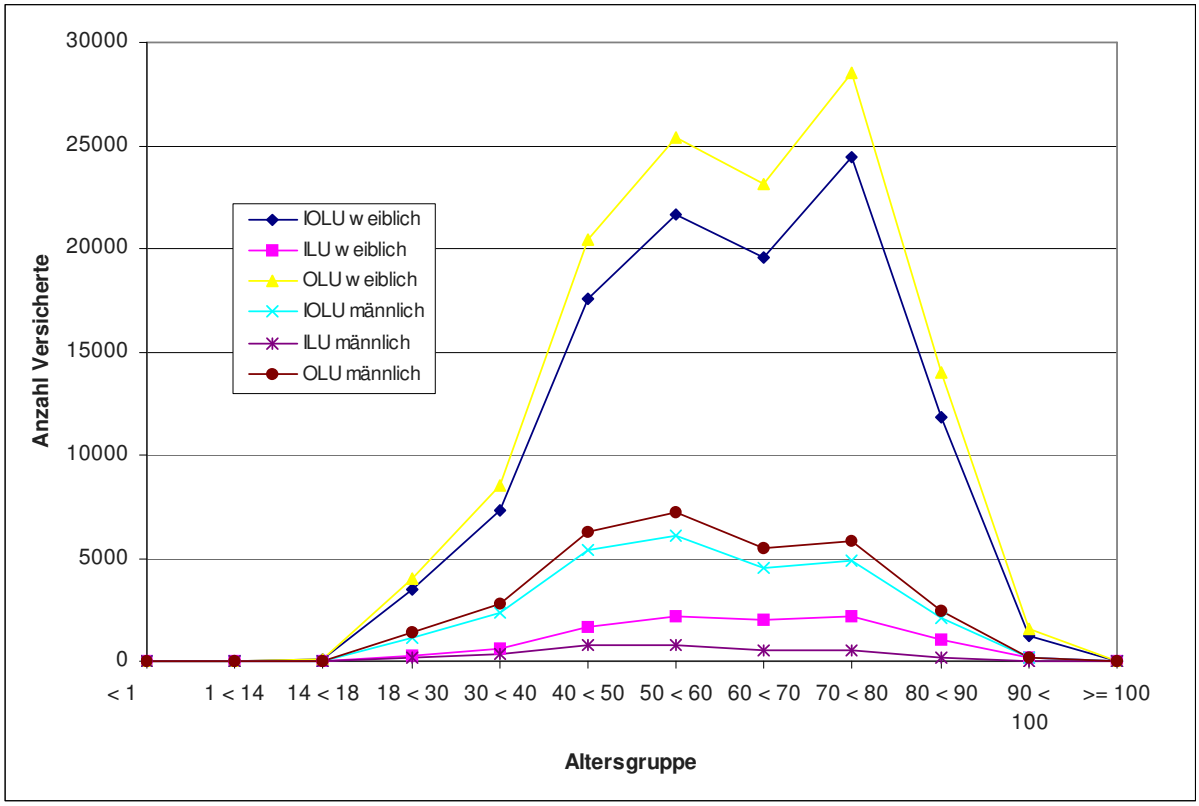


Abbildung 3.7.14.2.2.1: Verordnung von Fluspirilen im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht

3.7.14.2.3 Analyse der Diagnosen in der In-Label-Gruppe

In der ILU-Gruppe fanden sich 20.327 Nennungen von 40 Kodes gemäß Operationalisierung, also das 1,5Fache der Größe der ILU-Gruppe (Tab. 3.7.14.2.3.1). Ursachen können nur Mehrfachkodierungen sein, also Komorbiditäten und oder infolge zwischen Ärzten und über die Quartale variierender Kodiergewohnheiten wechselnde Kodes, auch unterschiedliche Kodes zum selben Sachverhalt. Dennoch ist sicher, daß jedem Versicherten der ILU-Gruppe mindestens einmal einer dieser In-Label-Kodes zugeordnet wurde. Führend war der unspezifische Kode F29 (Nicht näher bezeichnete nichtorganische Psychose) mit etwa 35% der ILU-Gruppe.

Tabelle 3.7.14.2.3.1: Verordnung von Fluspirilen im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU): Versicherte mit Nennung der Indikationen

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen	Anteil an ILU total
F200	Paranoide Schizophrenie	2017	9,9%	15,14%
F201	Hebephrene Schizophrenie	102	0,5%	0,77%
F202	Katatone Schizophrenie	44	0,2%	0,33%
F203	Undifferenzierte Schizophrenie	162	0,8%	1,22%
F204	Postschizophrene Depression	363	1,8%	2,72%
F205	Schizophrenes Residuum	794	3,9%	5,96%
F206	Schizophrenia simplex	71	0,3%	0,53%
F208	Sonstige Schizophrenie	353	1,7%	2,65%
F209	Schizophrenie, nicht näher bezeichnet	1975	9,7%	14,83%
F220	Wahnhafte Störung	1334	6,6%	10,01%
F228	Sonstige anhaltende wahnhafte Störungen	124	0,6%	0,93%
F229	Anhaltende wahnhafte Störung, nicht näher bezeichnet	117	0,6%	0,88%
F230	Akute polymorphe psychotische Störung ohne Symptome einer Schizophrenie	384	1,9%	2,88%
F231	Akute polymorphe psychotische Störung mit Symptomen einer Schizophrenie	92	0,5%	0,69%
F232	Akute schizophreniforme psychotische Störung	182	0,9%	1,37%
F233	Sonstige akute vorwiegend wahnhafte psychotische Störungen	117	0,6%	0,88%
F238	Sonstige akute vorübergehende psychotische Störungen	192	0,9%	1,44%
F239	Akute vorübergehende psychotische Störung, nicht näher bezeichnet	889	4,4%	6,67%
F250	Schizoaffektive Störung, gegenwärtig manisch	208	1,0%	1,56%
F251	Schizoaffektive Störung, gegenwärtig depressiv	800	3,9%	6,01%
F252	Gemischte schizoaffektive Störung	502	2,5%	3,77%
F258	Sonstige schizoaffektive Störungen	112	0,6%	0,84%
F259	Schizoaffektive Störung, nicht näher bezeichnet	840	4,1%	6,31%

F28	Sonstige nichtorganische psychotische Störungen	290	1,4%	2,18%
F29	Nicht näher bezeichnete nichtorganische Psychose	4620	22,7%	34,68%
F300	Hypomanie	33	0,2%	0,25%
F301	Manie ohne psychotische Symptome	32	0,2%	0,24%
F302	Manie mit psychotischen Symptomen	67	0,3%	0,50%
F308	Sonstige manische Episoden	301	1,5%	2,26%
F309	Manische Episode, nicht näher bezeichnet	101	0,5%	0,76%
F310	Bipolare affektive Störung, gegenwärtig hypomanische Episode	150	0,7%	1,13%
F311	Bipolare affektive Störung, gegenwärtig manische Episode ohne psychotische Symptome	166	0,8%	1,25%
F312	Bipolare affektive Störung, gegenwärtig manische Episode mit psychotischen Symptomen	185	0,9%	1,39%
F313	Bipolare affektive Störung, gegenwärtig leichte oder mittelgradige depressive Episode	531	2,6%	3,99%
F314	Bipolare affektive Störung, gegenwärtig schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome	493	2,4%	3,70%
F315	Bipolare affektive Psychose, gegenwärtig schwere depressive Episode mit psychotischen Symptomen	169	0,8%	1,27%
F316	Bipolare affektive Psychose, gegenwärtig gemischte Episode	243	1,2%	1,82%
F317	Bipolare affektive Psychose, gegenwärtig remittiert	148	0,7%	1,11%
F318	Sonstige bipolare affektive Störungen	183	0,9%	1,37%
F319	Bipolare affektive Störung, nicht näher bezeichnet	841	4,1%	6,31%
			20327	
			ILU total	13322

3.7.14.2.4 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen

Als Mindestalter wurden 18 Jahre angenommen. Gemäß Tabellen 3.7.14.2.2.1 und 3.7.14.2.4.1 waren etwa 0,08% bis 0,1% der Patienten jünger als 18 Jahre entsprechend 131 bis 218 Patienten.

Tabelle 3.7.14.2.4.1: Verordnung von Fluspirilen im Alter von <18 Jahren (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	IOLU	ILU	OLU	ILU+OLU
< 1 min	0,00068%	0,00000%	0,00059%	0,001%
1 < 14 min	0,00068%	0,00000%	0,00059%	0,001%
14 < 18 min	0,08021%	0,00059%	0,07505%	0,076%
< 1 max	0,02037%	0,00000%	0,01758%	0,018%
1 < 14 max	0,02037%	0,00000%	0,01758%	0,018%
14 < 18 max	0,08013%	0,01758%	0,07499%	0,093%
AGEGROUP	IOLU	ILU	OLU	ILU+OLU

0 < 18 min	0,08157%	0,00059%	0,07622%	0,077%
0 < 18 max	0,12088%	0,01758%	0,11014%	0,128%

3.7.14.2.5 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen nach Geschlecht

Als Mindestalter wurden 18 Jahre angenommen. Gemäß Tabellen 3.7.14.2.2.1 und 3.7.14.2.5.1 war der Anteil von Patienten jünger als 18 Jahre beim weiblichen Geschlecht etwas höher, soweit die Datenschutzregelung eine Einschätzung zuließ.

Tabelle 3.7.14.2.5.1: Verordnung von Fluspirilen im Alter von <18 Jahren (max/min gemäß Datenschutzregelung) nach Geschlecht

AGEGROUP	SEX	IOLU	ILU	OLU	SEX	IOLU	ILU	OLU
< 1 min	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,003%	0,000%	0,003%
1 < 14 min	1	0,001%	0,000%	0,001%	2	0,003%	0,000%	0,003%
14 < 18 min	1	0,075%	0,001%	0,069%	2	0,003%	0,003%	0,097%
< 1 max	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,099%	0,000%	0,086%
1 < 14 max	1	0,026%	0,000%	0,022%	2	0,099%	0,000%	0,086%
14 < 18 max	1	0,075%	0,022%	0,069%	2	0,099%	0,086%	0,097%
AGEGROUP	SEX	IOLU	ILU	OLU	SEX	IOLU	ILU	OLU
0 < 18 min	1	0,076%	0,001%	0,070%	2	0,010%	0,003%	0,103%
0 < 18 max	1	0,101%	0,022%	0,091%	2	0,298%	0,086%	0,268%

3.7.14.2.6 Analyse der Diagnosen in der Off-Label-Gruppe

In der OLU-Gruppe waren 3.942 Diagnosen mit 3.437.352 Nennungen zu sichten. An Rang 1 fand sich der Kode F329 (Depressive Episode, nicht näher bezeichnet) mit 45,7% der OLU-Gruppe, an Rang 3 der Kode F459 (Somatoforme Störung, nicht näher bezeichnet) mit 23,7% der OLU-Gruppe (Tab. 3.7.14.2.6.1). Insgesamt fand sich ein breites Spektrum psychischer Krankheiten. Die disjunkten Kodes konnten den Off-Label-Use vollständig (120%) erklären. Als seltene Krankheiten, bei denen Fluspirilen verordnet wurde, wurden umschriebene Hirnatrophien (Frontotemporale Demenzen [FTD], G310; 0,1% der OLU-Gruppe) identifiziert.

Tabelle 3.7.14.2.6.1: Verordnung von Fluspirilen außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): die 30 häufigsten Diagnosen aus Kapitel F (228% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
F329	Depressive Episode, nicht näher bezeichnet	71858	16,3%	45,7%
F459	Somatoforme Störung, nicht näher bezeichnet	37346	8,5%	23,7%
F321	Mittelgradige depressive Episode	20227	4,6%	12,9%
F480	Neurasthenie	16132	3,7%	10,3%
F432	Anpassungsstörungen	14522	3,3%	9,2%
F412	Angst und depressive Störung, gemischt	14511	3,3%	9,2%
F419	Angststörung, nicht näher bezeichnet	13672	3,1%	8,7%

F322	Schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome	13553	3,1%	8,6%
F411	Generalisierte Angststörung	12784	2,9%	8,1%
F410	Panikstörung [episodisch paroxysmale Angst]	12421	2,8%	7,9%
F328	Sonstige depressive Episoden	11598	2,6%	7,4%
F450	Somatisierungsstörung	11218	2,5%	7,1%
F331	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig mittelgradige Episode	10165	2,3%	6,5%
F430	Akute Belastungsreaktion	10145	2,3%	6,5%
F439	Reaktion auf schwere Belastung, nicht näher bezeichnet	9762	2,2%	6,2%
F341	Dysthymia	9745	2,2%	6,2%
F339	Rezidivierende depressive Störung, nicht näher bezeichnet	9665	2,2%	6,1%
F171	Psychische und Verhaltensstörungen durch Tabak: Schädlicher Gebrauch	9047	2,1%	5,8%
F332	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode ohne psychotische Symptome	8414	1,9%	5,4%
F320	Leichte depressive Episode	6923	1,6%	4,4%
F458	Sonstige somatoforme Störungen	5508	1,3%	3,5%
F03	Nicht näher bezeichnete Demenz	4564	1,0%	2,9%
F452	Hypochondrische Störung	3518	0,8%	2,2%
F102	Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol: Abhängigkeitssyndrom	3490	0,8%	2,2%
F4541	Chronische Schmerzstörung mit somatischen und psychischen Faktoren	3224	0,7%	2,0%
F451	Undifferenzierte Somatisierungsstörung	3130	0,7%	2,0%
F99	Psychische Störung ohne nähere Angabe	2999	0,7%	1,9%
F172	Psychische und Verhaltensstörungen durch Tabak: Abhängigkeitssyndrom	2689	0,6%	1,7%
F4540	Anhaltende somatoforme Schmerzstörung	2554	0,6%	1,6%
F431	Posttraumatische Belastungsstörung	2553	0,6%	1,6%

Beim Vergleich der Häufigkeiten (Anteil an der Gruppe) der Nennungen der ICD-Kodes der OLU-Gruppe mit den Häufigkeiten derselben Kodes der ILU-Gruppe wurden 2.519 Kodes der OLU-Gruppe in der ILU-Gruppe nicht angetroffen. Die angetroffenen Kodes bedeuten, daß in der ILU-Gruppe alle Diagnosen als Komorbiditäten oder Diagnosewechsel im Beobachtungszeitraum vertreten waren, die in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use hätten motiviert haben können, sofern es sich nicht um scheinbaren Off-Label-Use infolge unvollständiger Kodierung handelte. 3.037

Kodes waren in der OLU-Gruppe häufiger als in der ILU-Gruppe, 905 Kodes in der ILU-Gruppe (Abb. 3.7.14.2.6.1). Formallogisch kann nicht davon ausgegangen werden, nur die in der OLU-Gruppe häufigeren Diagnosen kämen als Motiv für einen Off-Label-Use in Frage, denn z.B. eine Komorbidität in der ILU-Gruppe kann sehr wohl in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use initiiert haben. Zu den – nicht zwangsläufig disjunkten - Diagnosen mit den größten – insgesamt geringen - Unterschieden der Häufigkeiten gehörten Neurasthenien und somatoforme Störungen, die den Off-Label-Use sinnvoll erklären könnten (Tab. 3.7.14.2.6.2).

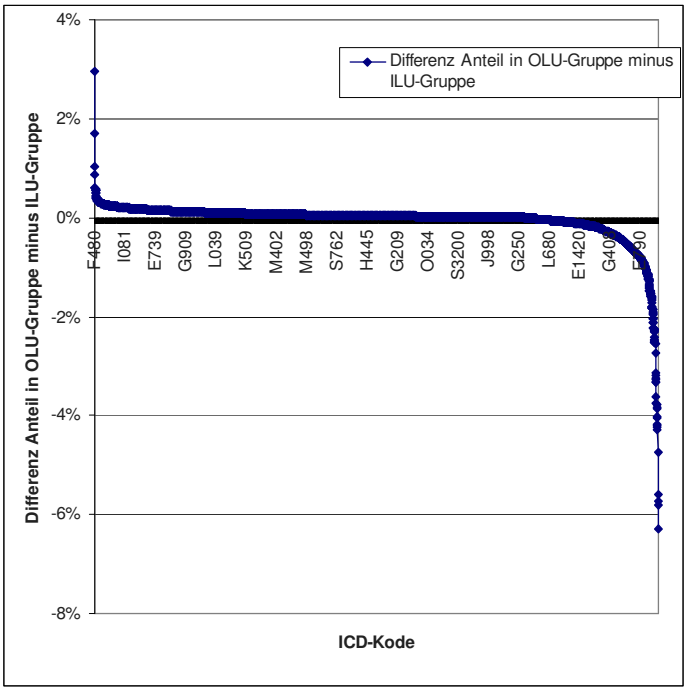


Abbildung 3.7.14.2.6.1: Verordnung von Fluspirilen außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe)

Tabelle 3.7.14.2.6.2: Verordnung von Fluspirilen außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Die 20 Diagnosen mit den größten Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) der Diagnosen (93% der ILU-Gruppe, 107% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	Differenz Anteil in OLU-Gruppe minus ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an ILU total	ErsterWert von Anteil an OLU-Gruppe	ErsterWert von ICD_TITEL_2010/2011
F480	2,97%	7,29%	10,26%	Neurasthenie
F459	1,71%	22,04%	23,75%	Somatoforme Störung, nicht näher bezeichnet
E049	1,03%	10,91%	11,94%	Nichttoxische Struma, nicht näher bezeichnet
M512	0,88%	8,92%	9,80%	Sonstige näher bezeichnete Bandscheibenverlagerung

Z73	0,60%	3,15%	3,76%	Probleme mit Bezug auf Schwierigkeiten bei der Lebensbewältigung
C509	0,58%	2,75%	3,33%	Bösartige Neubildung: Brustdrüse, nicht näher bezeichnet
G439	0,56%	5,72%	6,28%	Migräne, nicht näher bezeichnet
K5730	0,56%	4,33%	4,89%	Divertikulose des Dickdarmes ohne Perforation, Abszess oder Angabe einer Blutung
M8199	0,55%	7,92%	8,47%	Osteoporose, nicht näher bezeichnet: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen
Z56	0,50%	0,37%	0,87%	Kontaktanlässe mit Bezug auf das Berufsleben
M189	0,50%	0,98%	1,47%	Rhizarthrose, nicht näher bezeichnet
C679	0,45%	0,00%	0,45%	Bösartige Neubildung: Harnblase, nicht näher bezeichnet
H353	0,41%	3,52%	3,93%	Degeneration der Makula und des hinteren Poles
Z966	0,40%	3,99%	4,40%	Vorhandensein von orthopädischen Gelenkimplantaten
K5732	0,39%	0,80%	1,19%	Divertikulitis des Dickdarmes ohne Perforation, Abszess oder Angabe einer Blutung
I481	0,39%	0,00%	0,39%	Vorhofflimmern
N959	0,39%	8,63%	9,02%	Klimakterische Störung, nicht näher bezeichnet
M4509	0,39%	0,00%	0,39%	Spondylitis ankylosans: Nicht näher bezeichnete Lokalisation
H354	0,37%	0,86%	1,24%	Periphere Netzhautdegeneration
M353	0,36%	0,61%	0,97%	Polymyalgia rheumatica

Als seltene Krankheiten, bei denen Fluspirilen verordnet wurde, wurden umschriebene Hirnatrophien (Frontotemporale Demenzen [FTD], G310; 0,1% der OLU-Gruppe) identifiziert.

3.7.14.3 Bewertung:

Fluspirilen wurde bei etwa 92% off-label verordnet bei einem breiten Spektrum psychischer Krankheiten, hier insbesondere bei Depressionen und Angststörungen.

Als Mindestalter wurden 18 Jahre angenommen. Etwa 0,08% bis 0,1% der Patienten waren jünger als 18 Jahre entsprechend 131 bis 218 Patienten.

Das weibliche Geschlecht hatte einen Anteil von etwa 80% an den Versicherten, was mit der Geschlechtswendigkeit von Depressionen und Angststörungen, denen der Off-Label-Use galt, grundsätzlich vereinbar wäre.

3.7.14.3.1 OLU-Relevanz aus Perspektive seltener Krankheiten

Als seltene Krankheiten, bei denen Fluspirilen verordnet wurde, wurden umschriebene Hirnatrophien (Frontotemporale Demenzen [FTD], G310; 0,1% der OLU-Gruppe) identifiziert.

3.7.14.3.2 OLU-Relevanz aus quantitativer Perspektive

Fluspirilen wurde bei etwa 92% off-label eingesetzt.

3.7.15 Pimozid (N05AG02)

3.7.15.1 Anwendungsgebiete (2005/2015)

Erhaltungstherapie bei chronischen Psychosen des schizophrenen Formenkreises

Die optimale Behandlungsdauer ist nicht formal festgeschrieben.

Das Mindestalter wurde mit 4 Jahren angenommen („Die empfohlene Dosierung bei Kindern und Jugendlichen sollte die Hälfte der Dosis für erwachsene Patienten nicht überschreiten. Erfahrungen bei Kindern unter 3 Jahren sind sehr begrenzt.“).

Operationalisierung der Anwendungsgebiete:

- F20.- Schizophrenie

Kritik der Operationalisierung:

Die Operationalisierbarkeit wurde als sehr gut bewertet.

3.7.15.2 Ergebnisse:

3.7.15.2.1 Übersicht: Verordnungen nach Altersgruppen

Mit Pimozid wurden n=4.230 (OLU + ILU) bzw. n=3.556 (ILU + IOLU) Patienten behandelt (Tab. 3.7.15.2.1.1). Bei 100% der Patienten standen der Auswertung ambulant und ggf. anläßlich eines stationären Aufenthaltes im Beobachtungszeitraum kodierte Diagnosen zur Verfügung. Patienten mit IOLU machten etwa 66% der OLU-Patienten aus, weshalb auf gesonderte Sichtung der Diagnosen in der IOLU-Gruppe verzichtet wurde. In erster Betrachtung gemäß Operationalisierung betrug ILU 53%, OLU 47% bzw. IOLU 37%.

Tabelle 3.7.15.2.1.1: Verordnung von Pimozid im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU)

	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU	Anteil IOLU an OLU	Anteil ambulant
	1321	2235	1995	66,22%	
total	3556		4230		
total	37,1%	52,8%	47,2%		
ambulant	1354	2170	2060	65,73%	
	3524		4230		
	38,4%	51,3%	48,7%		100,00%

Die drei Gruppen (ILU, OLU, IOLU) wiesen – soweit die Datenschutzregelung dies ermessen lässt - ähnliche Altersverteilungen auf (Tab. 3.7.15.2.1.2) mit Häufungen in der 5. bis 8. Dekade.

Tabelle 3.7.15.2.1.2: Verordnung von Pimozid im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU
< 1			
1 < 14	30	30	30
14 < 18	30		30
18 < 30	100	66	127
30 < 40	93	152	124
40 < 50	179	428	295
50 < 60	256	661	400
60 < 70	257	466	384
70 < 80	248	348	379
80 < 90	113	102	180
90 < 100	35	30	51
>= 100			30
subtotal min	1283	2225	1943
subtotal max	1341	2283	2030
total min	3508		4168
total max	3624		4313
total min	36,6%	53,4%	46,6%
total max	37,0%	52,9%	47,1%

3.7.15.2.2 Übersicht: Verordnungen nach Geschlecht und Altersgruppen

Bei einem Anteil des weiblichen Geschlechts von etwa 58% („1“) lag die Quote des OLU beim weiblichen Geschlecht um relativ etwa 3% bis 5% höher, soweit die Datenschutzregelung dies zu ermessen erlaubte (Tab. 3.7.15.2.2.1; Abb. 3.7.15.2.2.1).

Tabelle 3.7.15.2.2.1: Verordnung von Pimozid im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht (1=w, 2=m) (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	SEX	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU	SEX	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU
< 1	1				2	0	0	0
1 < 14	1	30	30	30	2	30	30	30
14 < 18	1	30		30	2	30	0	30
18 < 30	1	31	30	35	2	69	49	92
30 < 40	1	42	70	52	2	51	82	72
40 < 50	1	85	213	141	2	94	215	154
50 < 60	1	137	346	218	2	119	315	182
60 < 70	1	162	284	250	2	95	182	134
70 < 80	1	175	248	263	2	73	100	116
80 < 90	1	90	88	141	2	30	30	39
90 < 100	1	33	30	49	2	30	0	30
>= 100	1			30	2	0	0	0
subtotal min		757	1252	1152		505	945	792
subtotal max		815	1339	1239		621	1003	879

total min		2009		2404		1450		1737
total max		2154		2578		1624		1882
total min		37,7%	52,1%	47,9%		34,8%	54,4%	45,6%
total max		37,8%	51,9%	48,1%		38,2%	53,3%	46,7%
total min								4141
total max								4460
total min				58,1%				41,9%
total max				57,8%				42,2%

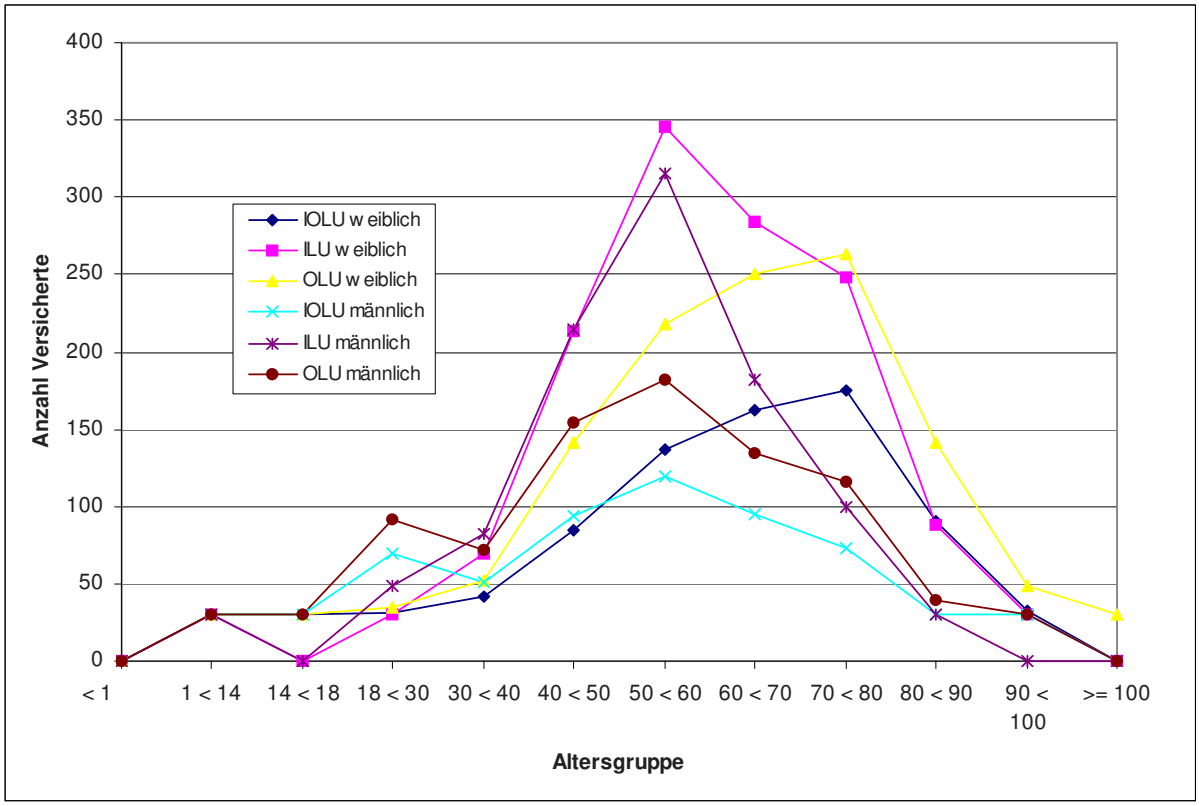


Abbildung 3.7.15.2.2.1: Verordnung von Pimozid im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht

3.7.15.2.3 Analyse der Diagnosen in der In-Label-Gruppe

In der ILU-Gruppe fanden sich 3.443 Nennungen von 9 Kodes gemäß Operationalisierung, also das 1,5Fache der Größe der ILU-Gruppe (Tab. 3.7.15.2.3.1). Ursachen können nur Mehrfachkodierungen sein, also Komorbiditäten und oder infolge zwischen Ärzten und über die Quartale variierender Kodiergewohnheiten wechselnde Kodes, auch unterschiedliche Kodes zum selben Sachverhalt. Dennoch ist sicher, daß jedem Versicherten der ILU-Gruppe mindestens einmal einer dieser In-Label-Kodes zugeordnet wurde. Führend war der Kode F200 (Paranoide Schizophrenie) mit etwa 58% der ILU-Gruppe.

Tabelle 3.7.15.2.3.1: Verordnung von Pimozid im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU): Versicherte mit Nennung der Indikationen

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen	Anteil an ILU total
F200	Paranoide Schizophrenie	1305	37,9%	58,39%
F201	Hebephrene Schizophrenie	77	2,2%	3,45%
F202	Katatone Schizophrenie	34	1,0%	1,52%
F203	Undifferenzierte Schizophrenie	71	2,1%	3,18%
F204	Postschizophrene Depression	53	1,5%	2,37%
F205	Schizophrenes Residuum	692	20,1%	30,96%
F206	Schizophrenia simplex	50	1,5%	2,24%
F208	Sonstige Schizophrenie	192	5,6%	8,59%
F209	Schizophrenie, nicht näher bezeichnet	969	28,1%	43,36%
			3443	
			ILU total	2235

3.7.15.2.4 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen

Als Mindestalter wurden 4 Jahre angenommen. Diese Altersgrenze konnte aus methodischen Gründen nicht gewürdigt werden. Gemäß Tabellen 3.7.15.2.2.1 und 3.7.15.2.4.1 waren etwa 0,05% bis 1,4% der Patienten jünger als 14 Jahre entsprechend 2 bis 60 Patienten.

Tabelle 3.7.15.2.4.1: Verordnung von Pimozid im Alter von <18 Jahren (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	IOLU	ILU	OLU	ILU+OLU
< 1 min	0,00000%	0,00000%	0,00000%	0,000%
1 < 14 min	0,02851%	0,02399%	0,02399%	0,048%
14 < 18 min	0,02851%	0,00000%	0,02399%	0,024%
< 1 max	0,00000%	0,00000%	0,00000%	0,000%
1 < 14 max	0,82781%	0,69557%	0,69557%	1,391%
14 < 18 max	0,82781%	0,00000%	0,69557%	0,696%
AGEGROUP	IOLU	ILU	OLU	ILU+OLU
0 < 18 min	0,05701%	0,02399%	0,04798%	0,072%
0 < 18 max	1,65563%	0,69557%	1,39114%	2,087%

3.7.15.2.5 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen nach Geschlecht

Als Mindestalter wurden 4 Jahre angenommen. Diese Altersgrenze konnte aus methodischen Gründen nicht gewürdigt werden. Gemäß Tabellen 3.7.15.2.2.1 und 3.7.15.2.5.1 war der Anteil von Patienten jünger als 14 Jahre bei beiden Geschlechtern vergleichbar, soweit die Datenschutzregelung eine Einschätzung zuließ.

Tabelle 3.7.15.2.5.1: Verordnung von Pimozid im Alter von <18 Jahren (max/min gemäß Datenschutzregelung) nach Geschlecht

AGEGROUP	SEX	IOLU	ILU	OLU	SEX	IOLU	ILU	OLU
< 1 min	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%
1 < 14 min	1	0,050%	0,042%	0,042%	2	0,069%	0,058%	0,058%

14 < 18 min	1	0,050%	0,000%	0,042%	2	0,069%	0,000%	0,058%
< 1 max	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%
1 < 14 max	1	1,393%	1,164%	1,164%	2	1,847%	1,594%	1,594%
14 < 18 max	1	1,393%	0,000%	1,164%	2	1,847%	0,000%	1,594%
AGEGROUP	SEX	IOLU	ILU	OLU	SEX	IOLU	ILU	OLU
0 < 18 min	1	0,100%	0,042%	0,083%	2	0,138%	0,058%	0,115%
0 < 18 max	1	2,786%	1,164%	2,327%	2	3,695%	1,594%	3,188%

3.7.15.2.6 Analyse der Diagnosen in der Off-Label-Gruppe

In der OLU-Gruppe waren 248 Diagnosen mit 23.645 Nennungen zu sichten. An Rang 2 fand sich der Kode F329 (Depressive Episode, nicht näher bezeichnet) mit 32,5% der OLU-Gruppe (Tab. 3.7.15.2.6.1). Insgesamt fand sich ein breites Spektrum psychischer Krankheiten. Die disjunkten Kodes konnten den Off-Label-Use vollständig (132%) erklären.

Tabelle 3.7.15.2.6.1: Verordnung von Pimozid außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): die 30 häufigsten Diagnosen aus Kapitel F (226% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
F329	Depressive Episode, nicht näher bezeichnet	649	12,4%	32,5%
F29	Nicht näher bezeichnete nichtorganische Psychose	339	6,5%	17,0%
F03	Nicht näher bezeichnete Demenz	232	4,4%	11,6%
F321	Mittelgradige depressive Episode	198	3,8%	9,9%
F459	Somatoforme Störung, nicht näher bezeichnet	198	3,8%	9,9%
F412	Angst und depressive Störung, gemischt	180	3,4%	9,0%
F952	Kombinierte vokale und multiple motorische Tics [Tourette-Syndrom]	177	3,4%	8,9%
F220	Wahnhafte Störung	165	3,2%	8,3%
F171	Psychische und Verhaltensstörungen durch Tabak: Schädlicher Gebrauch	163	3,1%	8,2%
F322	Schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome	148	2,8%	7,4%
F341	Dysthymia	146	2,8%	7,3%
F411	Generalisierte Angststörung	145	2,8%	7,3%
F331	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig mittelgradige Episode	141	2,7%	7,1%
F332	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode ohne psychotische Symptome	137	2,6%	6,9%
F432	Anpassungsstörungen	136	2,6%	6,8%
F339	Rezidivierende depressive Störung, nicht näher bezeichnet	130	2,5%	6,5%
F419	Angststörung, nicht näher bezeichnet	127	2,4%	6,4%
F259	Schizoaffektive Störung, nicht näher bezeichnet	118	2,3%	5,9%

F799	Nicht näher bezeichnete Intelligenzminderung: Ohne Angabe einer Verhaltensstörung	118	2,3%	5,9%
F450	Somatisierungsstörung	115	2,2%	5,8%
F069	Nicht näher bezeichnete organische psychische Störung aufgrund einer Schädigung oder Funktionsstörung des Gehirns oder einer körperlichen Krankheit	108	2,1%	5,4%
F102	Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol: Abhängigkeitssyndrom	102	2,0%	5,1%
F070	Organische Persönlichkeitsstörung	96	1,8%	4,8%
F410	Panikstörung [episodisch paroxysmale Angst]	95	1,8%	4,8%
F328	Sonstige depressive Episoden	79	1,5%	4,0%
F959	Ticstörung, nicht näher bezeichnet	68	1,3%	3,4%
F323	Schwere depressive Episode mit psychotischen Symptomen	57	1,1%	2,9%
F320	Leichte depressive Episode	50	1,0%	2,5%
F480	Neurasthenie	47	0,9%	2,4%
F252	Gemischte schizoaffektive Störung	46	0,9%	2,3%

Beim Vergleich der Häufigkeiten (Anteil an der Gruppe) der Nennungen der ICD-Kodes der OLU-Gruppe mit den Häufigkeiten derselben Kodes der ILU-Gruppe wurden 43 Kodes der OLU-Gruppe in der ILU-Gruppe nicht angetroffen. Die angetroffenen Kodes bedeuten, daß in der ILU-Gruppe alle Diagnosen als Komorbiditäten oder Diagnosewechsel im Beobachtungszeitraum vertreten waren, die in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use hätten motiviert haben können, sofern es sich nicht um scheinbaren Off-Label-Use infolge unvollständiger Kodierung handelte. 174 Kodes waren in der OLU-Gruppe häufiger als in der ILU-Gruppe, 74 Kodes in der ILU-Gruppe (Abb. 3.7.15.2.6.1). Formallogisch kann nicht davon ausgegangen werden, nur die in der OLU-Gruppe häufigeren Diagnosen kämen als Motiv für einen Off-Label-Use in Frage, denn z.B. eine Komorbidität in der ILU-Gruppe kann sehr wohl in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use initiiert haben. Zu den – nicht zwangsläufig disjunkten - Diagnosen mit den größten Unterschieden der Häufigkeiten gehörten Tourette-Syndrom sowie Depressionen und Angststörungen, die den Off-Label-Use sinnvoll erklären könnten (Tab. 3.7.15.2.6.2).

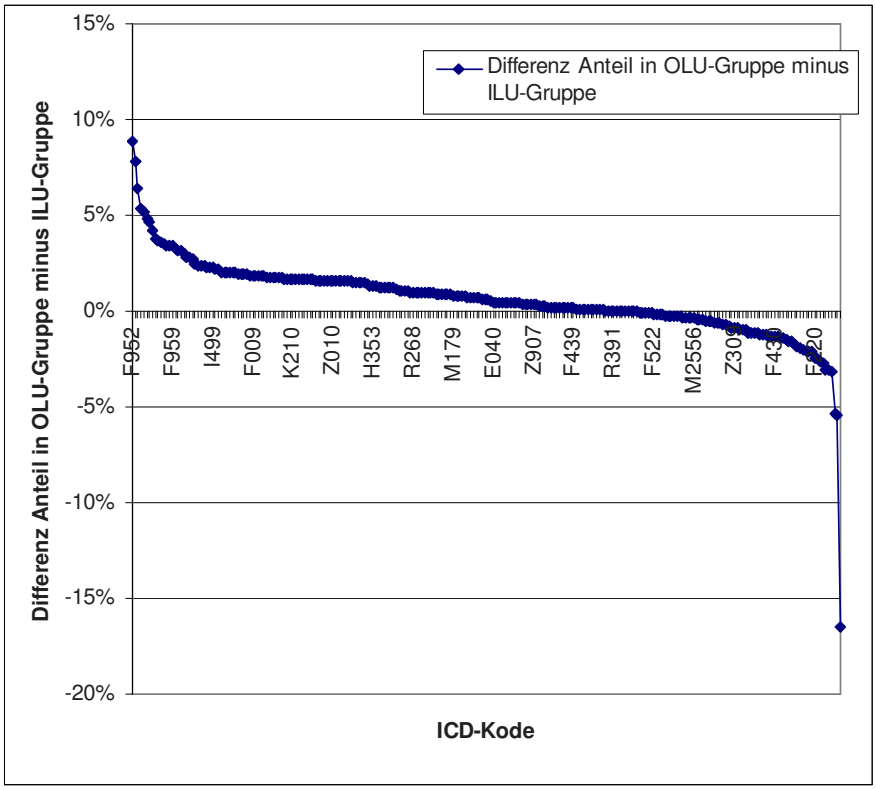


Abbildung 3.7.15.2.6.1: Verordnung von Pimozid außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe)

Tabelle 3.7.15.2.6.2: Verordnung von Pimozid außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Die 20 Diagnosen mit den größten Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) der Diagnosen (129% der ILU-Gruppe, 217% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	Differenz Anteil in OLU-Gruppe minus ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an ILU total	ErsterWert von Anteil an OLU-Gruppe	ErsterWert von ICD_TITEL_2010/2011
F952	8,87%	0,00%	8,87%	Kombinierte vokale und multiple motorische Tics [Tourette-Syndrom]
F329	7,79%	24,74%	32,53%	Depressive Episode, nicht näher bezeichnet
F412	6,43%	2,60%	9,02%	Angst und depressive Störung, gemischt
F341	5,39%	1,92%	7,32%	Dysthymia
F03	5,19%	6,44%	11,63%	Nicht näher bezeichnete Demenz
F331	4,83%	2,24%	7,07%	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig mittelgradige Episode
F332	4,67%	2,19%	6,87%	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode ohne psychotische Symptome
F321	4,20%	5,73%	9,92%	Mittelgradige depressive Episode
F450	3,80%	1,97%	5,76%	Somatisierungsstörung

F322	3,66%	3,76%	7,42%	Schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome
M512	3,63%	1,88%	5,51%	Sonstige näher bezeichnete Bandscheibenverlagerung
F070	3,47%	1,34%	4,81%	Organische Persönlichkeitsstörung
I1000	3,45%	16,55%	20,00%	Benigne essentielle Hypertonie: Ohne Angabe einer hypertensiven Krise
F339	3,43%	3,09%	6,52%	Rezidivierende depressive Störung, nicht näher bezeichnet
F959	3,41%	0,00%	3,41%	Ticstörung, nicht näher bezeichnet
F410	3,24%	1,52%	4,76%	Panikstörung [episodisch paroxysmale Angst]
I1090	3,16%	39,60%	42,76%	Essentielle Hypertonie, nicht näher bezeichnet: Ohne Angabe einer hypertensiven Krise
Z741	3,14%	1,97%	5,11%	Probleme mit Bezug auf: Notwendigkeit der Hilfestellung bei der Körperpflege
R32	3,01%	10,02%	13,03%	Nicht näher bezeichnete Harninkontinenz
K449	2,79%	1,52%	4,31%	Hernia diaphragmatica ohne Einklemmung und ohne Gangrän

Seltene Krankheiten, denen die Verordnung von Pimozid gegolten haben konnte, wurden nicht identifiziert.

3.7.15.3 Bewertung:

Pimozid wurde bei etwa 47% off-label verordnet bei einem breiten Spektrum psychischer Krankheiten, hier insbesondere bei Tic-Störungen (Tourette-Syndrom) sowie Depressionen und Angststörungen.

Als Mindestalter wurden 4 Jahre angenommen. Diese Altersgrenze konnte aus methodischen Gründen nicht gewürdigt werden. Etwa 0,05% bis 1,4% der Patienten waren jünger als 18 Jahre entsprechend 2 bis 60 Patienten.

Das weibliche Geschlecht hatte einen Anteil von etwa 58% an den Versicherten, was sich angesichts der Heterogenität der Anwendungen nicht ohne unvertretbaren Aufwand aufklären ließ.

3.7.15.3.1 OLU-Relevanz aus Perspektive seltener Krankheiten

Seltene Krankheiten, denen die Verordnung von Pimozid gegolten haben konnte, wurden nicht identifiziert.

3.7.15.3.2 OLU-Relevanz aus quantitativer Perspektive

Pimozid wurde bei etwa 47% off-label eingesetzt.

3.7.16 Clozapin (N05AH02)

3.7.16.1 Anwendungsgebiete (2006/2013/2017)

Clozapin ist zur Behandlung therapieresistenter Schizophrenie und schizophrener Patienten angezeigt, die mit schweren, nicht zu behandelnden neurologischen unerwünschten Reaktionen auf andere Neuroleptika einschließlich eines atypischen Neuroleptikums reagieren.

Therapieresistenz ist definiert als Ausbleiben befriedigender klinischer Besserung trotz Verwendung angemessener Dosen von mindestens zwei verschiedenen Neuroleptika einschließlich eines atypischen Neuroleptikums, die für eine angemessene Dauer verabreicht wurden.

Clozapin ist auch bei Psychosen im Verlauf eines Morbus Parkinson nach Versagen der Standardtherapie angezeigt.

Die optimale Behandlungsdauer ist nicht formal festgeschrieben.

Das Mindestalter wurde mit 16 Jahren angenommen („Es wurden keine pädiatrischen Studien durchgeführt. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Clozapin ist bei Kindern und Jugendlichen unter 16 Jahren bisher noch nicht erwiesen. Eine Anwendung in dieser Gruppe sollte daher nicht erfolgen, bis weitere Daten vorliegen..").

Operationalisierung der Anwendungsgebiete:

- F20.- Schizophrenie

Kritik der Operationalisierung:

Die Operationalisierbarkeit wurde als sehr gut bewertet, auch wenn die essentiellen Nebenbedingungen „Therapieresistenz" bzw. „schwere, nicht zu behandelnde neurologische unerwünschte Reaktionen" nicht abbildbar war. Allerdings blieben die „Psychosen im Verlauf eines Morbus Parkinson nach Versagen der Standardtherapie" bei der Operationalisierung unberücksichtigt, weil sich die in der Praxis verwendeten Kodes nicht antizipieren ließen. Bedarf an Rekonstruktionen war also zu erwarten.

3.7.16.2 Ergebnisse:

3.7.16.2.1 Übersicht: Verordnungen nach Altersgruppen

Mit Clozapin wurden n=4.230 (OLU + ILU) bzw. n=3.556 (ILU + IOLU) Patienten behandelt (Tab. 3.7.16.2.1.1). Bei 99,93% der Patienten standen der Auswertung ambulant und ggf. anläßlich eines stationären Aufenthaltes im Beobachtungszeitraum kodierte Diagnosen, bei dem Rest ausschließlich anläßlich eines stationären Aufenthaltes kodierte Diagnosen zur Verfügung. Patienten mit IOLU machten etwa 67% der OLU-Patienten aus, weshalb auf gesonderte Sichtung der Diagnosen in der IOLU-Gruppe verzichtet wurde. In erster Betrachtung gemäß Operationalisierung betrug ILU 74%, OLU 26% bzw. IOLU 19%.

Tabelle 3.7.16.2.1.1: Verordnung von Clozapin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU)

	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU	Anteil IOLU an OLU	Anteil ambulant
	11343	49173	16895	67,14%	
total	60516		66068		
total	18,7%	74,4%	25,6%		
ambulant	11933	48242	17777	67,13%	
	60175		66019		
	19,8%	73,1%	26,9%		99,93%

Die drei Gruppen (ILU, OLU, IOLU) wiesen – soweit die Datenschutzregelung dies ermessen lässt - unterschiedliche Altersverteilungen auf (Tab. 3.7.16.2.1.2) mit Häufungen der ILU-Gruppe in der 5. und 6. Dekade, der OLU- und IOLU-Gruppe aber in der 8. Dekade.

Tabelle 3.7.16.2.1.2: Verordnung von Clozapin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU
< 1			
1 < 14	30	30	30
14 < 18	30	101	33
18 < 30	291	5673	468
30 < 40	550	9434	899
40 < 50	1063	14365	1937
50 < 60	1165	10714	1990
60 < 70	1740	4835	2557
70 < 80	4166	3183	5760
80 < 90	2112	805	2943
90 < 100	224	59	288
>= 100	30		30
subtotal min	11314	49170	16877
subtotal max	11401	49199	16935
total min	60484		66047
total max	60600		66134
total min	18,7%	74,4%	25,6%
total max	18,8%	74,4%	25,6%

3.7.16.2.2 Übersicht: Verordnungen nach Geschlecht und Altersgruppen

Bei einem Anteil des weiblichen Geschlechts von etwa 45% („1“) lag die Quote des OLU beim weiblichen Geschlecht um relativ etwa 33% höher, soweit die Datenschutzregelung dies zu ermessen erlaubte (Tab. 3.7.16.2.2.1; Abb. 3.7.16.2.2.1).

Tabelle 3.7.16.2.2.1: Verordnung von Clozapin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht (1=w, 2=m) (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	SEX	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU	SEX	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU
< 1	1				2	0	0	0
1 < 14	1	30	30	30	2	30	30	30
14 < 18	1	30	44	30	2	30	57	30
18 < 30	1	137	1449	209	2	154	4224	259
30 < 40	1	258	2905	403	2	292	6529	496
40 < 50	1	581	5935	1012	2	482	8430	925
50 < 60	1	602	5168	1055	2	563	5546	935
60 < 70	1	807	2734	1224	2	933	2101	1333
70 < 80	1	2005	2160	2845	2	2161	1023	2915
80 < 90	1	1309	651	1860	2	803	154	1083
90 < 100	1	185	54	243	2	39	30	45
>= 100	1	30		30	2	0	0	0
subtotal min		5887	21101	8854		5429	28066	7993
subtotal max		5974	21130	8941		5487	28124	8051
total min		26988		29955		33495		36059
total max		27104		30071		33611		36175
total min		21,8%	70,4%	29,6%		16,2%	77,8%	22,2%
total max		22,0%	70,3%	29,7%		16,3%	77,7%	22,3%
total min								66014
total max								66246
total min				45,4%				54,6%
total max				45,4%				54,6%

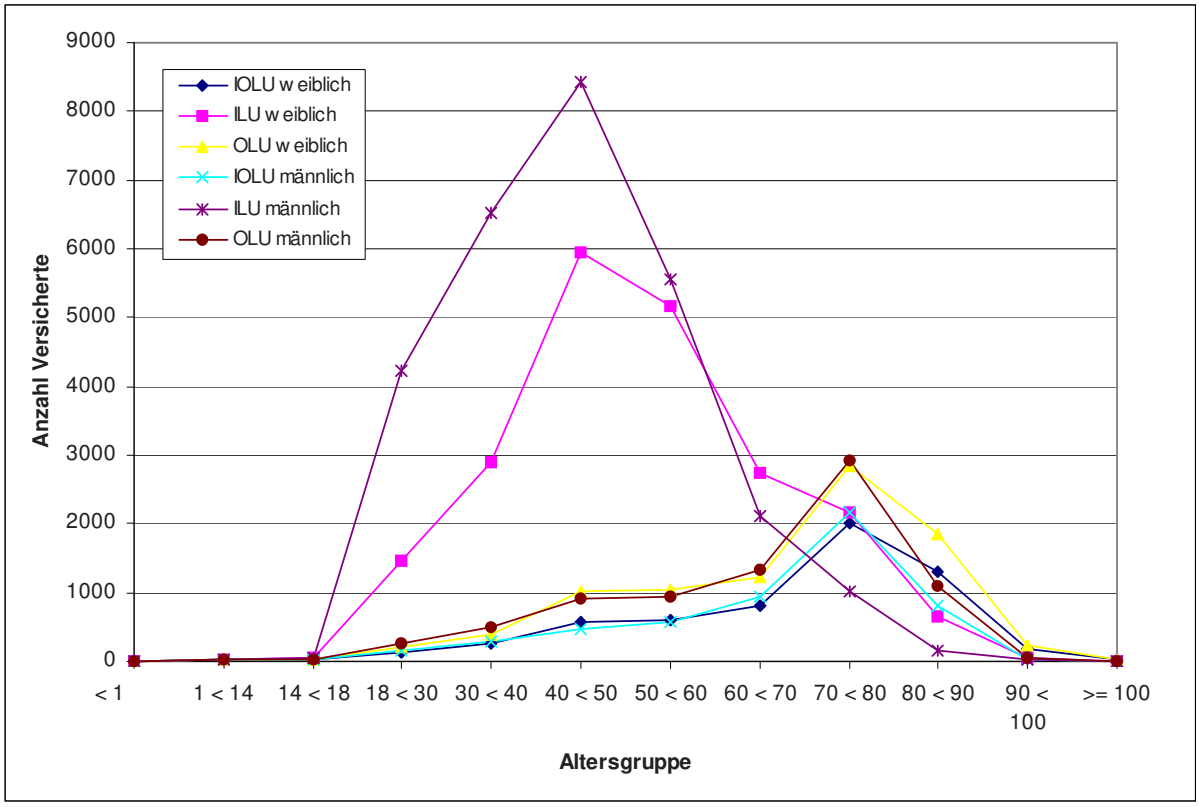


Abbildung 3.7.16.2.2.1: Verordnung von Clozapin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht

3.7.16.2.3 Analyse der Diagnosen in der In-Label-Gruppe

In der ILU-Gruppe fanden sich 89.267 Nennungen von 9 Kodes gemäß Operationalisierung, also das 1,8Fache der Größe der ILU-Gruppe (Tab. 3.7.16.2.3.1). Ursachen können nur Mehrfachkodierungen sein, also Komorbiditäten und oder infolge zwischen Ärzten und über die Quartale variierender Kodiergewohnheiten wechselnde Kodes, auch unterschiedliche Kodes zum selben Sachverhalt. Dennoch ist sicher, daß jedem Versicherten der ILU-Gruppe mindestens einmal einer dieser In-Label-Kodes zugeordnet wurde. Führend war der Kode F200 (Paranoide Schizophrenie) mit etwa 79% der ILU-Gruppe.

Tabelle 3.7.16.2.3.1: Verordnung von Clozapin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU): Versicherte mit Nennung der Indikationen

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen	Anteil an ILU total
F200	Paranoide Schizophrenie	38722	43,4%	78,75%
F201	Hebephrene Schizophrenie	3130	3,5%	6,37%
F202	Katatone Schizophrenie	1782	2,0%	3,62%
F203	Undifferenzierte Schizophrenie	1770	2,0%	3,60%
F204	Postschizophrene Depression	1234	1,4%	2,51%
F205	Schizophrenes Residuum	15883	17,8%	32,30%
F206	Schizophrenia simplex	597	0,7%	1,21%
F208	Sonstige Schizophrenie	3533	4,0%	7,18%

F209	Schizophrenie, nicht näher bezeichnet	22616	25,3%	45,99%
			89267	
			ILU total	49173

3.7.16.2.4 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen

Als Mindestalter wurden 16 Jahre angenommen. Diese Altersgrenze konnte aus methodischen Gründen nicht gewürdigt werden. Gemäß Tabellen 3.7.16.2.2.1 und 3.7.16.2.4.1 waren etwa 0,2% bis 0,3% der Patienten jünger als 18 Jahre entsprechend 136 bis 194 Patienten.

Tabelle 3.7.16.2.4.1: Verordnung von Clozapin im Alter von <18 Jahren (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	IOLU	ILU	OLU	ILU+OLU
< 1 min	0,00000%	0,00000%	0,00000%	0,000%
1 < 14 min	0,00165%	0,00151%	0,00151%	0,003%
14 < 18 min	0,00165%	0,15292%	0,04996%	0,203%
< 1 max	0,00000%	0,00000%	0,00000%	0,000%
1 < 14 max	0,04950%	0,04536%	0,04536%	0,091%
14 < 18 max	0,04950%	0,15272%	0,04990%	0,203%
AGEGROUP	IOLU	ILU	OLU	ILU+OLU
0 < 18 min	0,00331%	0,15444%	0,05148%	0,206%
0 < 18 max	0,09901%	0,19808%	0,09526%	0,293%

3.7.16.2.5 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen nach Geschlecht

Als Mindestalter wurden 16 Jahre angenommen. Diese Altersgrenze konnte aus methodischen Gründen nicht gewürdigt werden. Gemäß Tabellen 3.7.16.2.2.1 und 3.7.16.2.5.1 war der Anteil von Patienten jünger als 18 Jahre bei beiden Geschlechtern vergleichbar, soweit die Datenschutzregelung eine Einschätzung zuließ.

Tabelle 3.7.16.2.5.1: Verordnung von Clozapin im Alter von <18 Jahren (max/min gemäß Datenschutzregelung) nach Geschlecht

AGEGROUP	SEX	IOLU	ILU	OLU	SEX	IOLU	ILU	OLU
< 1 min	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%
1 < 14 min	1	0,004%	0,003%	0,003%	2	0,003%	0,003%	0,003%
14 < 18 min	1	0,004%	0,147%	0,003%	2	0,003%	0,158%	0,003%
< 1 max	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%
1 < 14 max	1	0,111%	0,100%	0,100%	2	0,089%	0,083%	0,083%
14 < 18 max	1	0,111%	0,146%	0,100%	2	0,089%	0,158%	0,083%
AGEGROUP	SEX	IOLU	ILU	OLU	SEX	IOLU	ILU	OLU
0 < 18 min	1	0,007%	0,150%	0,007%	2	0,006%	0,161%	0,006%
0 < 18 max	1	0,221%	0,246%	0,200%	2	0,179%	0,240%	0,166%

3.7.16.2.6 Analyse der Diagnosen in der Off-Label-Gruppe

In der OLU-Gruppe waren 1.493 Diagnosen mit 456.185 Nennungen zu sichten. An Rang 1 fand sich der Kode G2090 (Primäres Parkinson-Syndrom, nicht näher bezeichnet: Ohne Wirkungsfluktuation) mit 45,3% der OLU-Gruppe, an Rang 4 der Kode F329 (Depressive Episode, nicht näher bezeichnet) mit 29% der OLU-Gruppe (Tab. 3.7.16.2.6.1). Insgesamt fand sich ein breites

Spektrum psychischer und neurologischer Krankheiten. Kodes aus den Kodebereichen z.B. F05 und F06, mit denen Psychosen „im Verlauf eines Morbus Parkinson nach Versagen der Standardtherapie“ kodiert werden könnten, waren nur bei etwa 11% zu finden. Unter dem Postulat, daß in der Praxis die Psychosen „im Verlauf eines Morbus Parkinson nach Versagen der Standardtherapie“ nicht spezifisch kodiert wurden, würde diese Indikation mindestens 51,1% des Off-Label-Use als In-Label-Use erklären können, wodurch sich der Off-Label-Use auf 12,5% reduzierte. Die disjunkten Kodes konnten den Off-Label-Use vollständig (131%) erklären.

Tabelle 3.7.16.2.6.1: Verordnung von Clozapin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): die 30 häufigsten Diagnosen aus Kapitel F (351% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
G2090	Primäres Parkinson-Syndrom, nicht näher bezeichnet: Ohne Wirkungsfluktuation	7646	8,0%	45,3%
F329	Depressive Episode, nicht näher bezeichnet	4901	5,1%	29,0%
F03	Nicht näher bezeichnete Demenz	4301	4,5%	25,5%
G2011	Primäres Parkinson-Syndrom mit mäßiger bis schwerer Beeinträchtigung: Mit Wirkungsfluktuation	3599	3,8%	21,3%
G2010	Primäres Parkinson-Syndrom mit mäßiger bis schwerer Beeinträchtigung: Ohne Wirkungsfluktuation	3540	3,7%	21,0%
F023	Demenz bei primärem Parkinson-Syndrom	3212	3,4%	19,0%
F29	Nicht näher bezeichnete nichtorganische Psychose	2912	3,1%	17,2%
G2000	Primäres Parkinson-Syndrom mit fehlender oder geringer Beeinträchtigung: Ohne Wirkungsfluktuation	2141	2,2%	12,7%
F060	Organische Halluzinose	2011	2,1%	11,9%
G2021	Primäres Parkinson-Syndrom mit schwerster Beeinträchtigung: Mit Wirkungsfluktuation	1779	1,9%	10,5%
F259	Schizoaffektive Störung, nicht näher bezeichnet	1621	1,7%	9,6%
F321	Mittelgradige depressive Episode	1615	1,7%	9,6%
F069	Nicht näher bezeichnete organische psychische Störung aufgrund einer Schädigung oder Funktionsstörung des Gehirns oder einer körperlichen Krankheit	1474	1,5%	8,7%
F220	Wahnhafte Störung	1350	1,4%	8,0%
F070	Organische Persönlichkeitsstörung	1329	1,4%	7,9%
G209	Primäres Parkinson-Syndrom, nicht näher bezeichnet	1310	1,4%	7,8%
F251	Schizoaffektive Störung, gegenwärtig depressiv	1253	1,3%	7,4%
F062	Organische wahnhafte [schizophreniforme] Störung	1251	1,3%	7,4%

F459	Somatoforme Störung, nicht näher bezeichnet	1250	1,3%	7,4%
F322	Schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome	1218	1,3%	7,2%
G2020	Primäres Parkinson-Syndrom mit schwerster Beeinträchtigung: Ohne Wirkungsfluktuation	1133	1,2%	6,7%
F252	Gemischte schizoaffektive Störung	1074	1,1%	6,4%
G301	Alzheimer-Krankheit mit spätem Beginn	1011	1,1%	6,0%
F001	Demenz bei Alzheimer-Krankheit, mit spätem Beginn (Typ 1)	1010	1,1%	6,0%
G2091	Primäres Parkinson-Syndrom, nicht näher bezeichnet: Mit Wirkungsfluktuation	982	1,0%	5,8%
F332	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode ohne psychotische Symptome	938	1,0%	5,6%
F339	Rezidivierende depressive Störung, nicht näher bezeichnet	887	0,9%	5,3%
F063	Organische affektive Störungen	859	0,9%	5,1%
F331	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig mittelgradige Episode	846	0,9%	5,0%
F051	Delir bei Demenz	838	0,9%	5,0%

Beim Vergleich der Häufigkeiten (Anteil an der Gruppe) der Nennungen der ICD-Kodes der OLU-Gruppe mit den Häufigkeiten derselben Kodes der ILU-Gruppe wurden 84 Kodes der OLU-Gruppe in der ILU-Gruppe nicht angetroffen. Die angetroffenen Kodes bedeuten, daß in der ILU-Gruppe alle Diagnosen als Komorbiditäten oder Diagnosewechsel im Beobachtungszeitraum vertreten waren, die in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use hätten motiviert haben können, sofern es sich nicht um scheinbaren Off-Label-Use infolge unvollständiger Kodierung handelte. 1.050 Kodes waren in der OLU-Gruppe häufiger als in der ILU-Gruppe, 443 Kodes in der ILU-Gruppe (Abb. 3.7.16.2.6.1). Formallogisch kann nicht davon ausgegangen werden, nur die in der OLU-Gruppe häufigeren Diagnosen kämen als Motiv für einen Off-Label-Use in Frage, denn z.B. eine Komorbidität in der ILU-Gruppe kann sehr wohl in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use initiiert haben. Zu den – nicht zwangsläufig disjunkten - Diagnosen mit den größten Unterschieden der Häufigkeiten gehörten Parkinson-Syndrome, die den Off-Label-Use sinnvoll erklären könnten (Tab. 3.7.16.2.6.2).

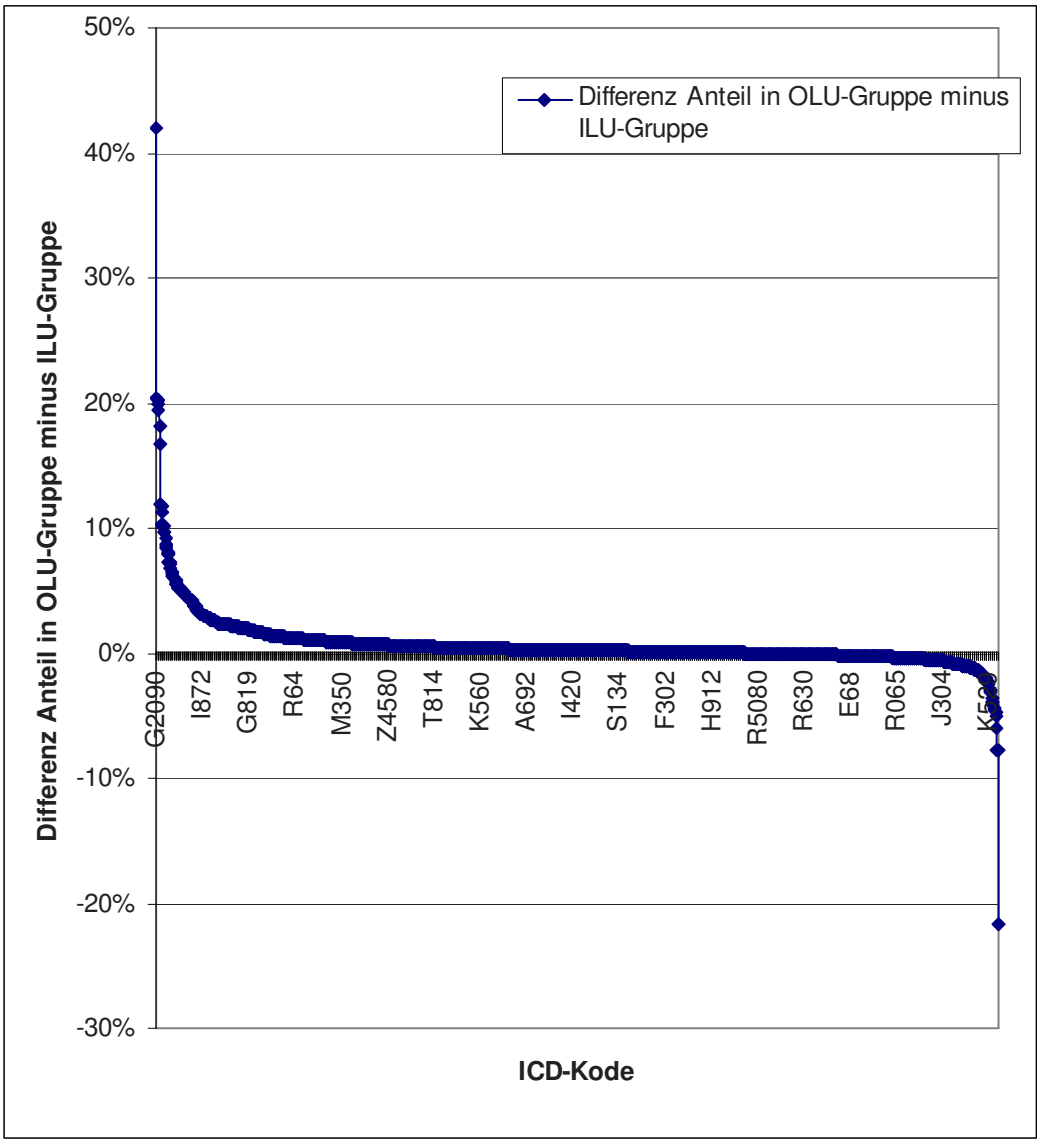


Abbildung 3.7.16.2.6.1: Verordnung von Clozapin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe)

Tabelle 3.7.16.2.6.2: Verordnung von Clozapin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Die 20 Diagnosen mit den größten Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) der Diagnosen (113% der ILU-Gruppe, 410% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	Differenz Anteil in OLU-Gruppe minus ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an ILU total	ErsterWert von Anteil an OLU-Gruppe	ErsterWert von ICD_TITEL_2010/2011
G2090	42,06%	3,19%	45,26%	Primäres Parkinson-Syndrom, nicht näher bezeichnet: Ohne Wirkungsfluktuation
G2011	20,38%	0,92%	21,30%	Primäres Parkinson-Syndrom mit mäßiger bis schwerer Beeinträchtigung: Mit Wirkungsfluktuation
R32	20,18%	10,00%	30,17%	Nicht näher bezeichnete Harninkontinenz
F03	20,17%	5,29%	25,46%	Nicht näher bezeichnete Demenz
G2010	19,84%	1,11%	20,95%	Primäres Parkinson-Syndrom mit mäßiger bis schwerer Beeinträchtigung: Ohne Wirkungsfluktuation
I1090	19,51%	25,48%	44,99%	Essentielle Hypertonie, nicht näher bezeichnet: Ohne Angabe einer hypertensiven Krise
F023	18,23%	0,78%	19,01%	Demenz bei primärem Parkinson-Syndrom
I1000	16,75%	11,10%	27,84%	Benigne essentielle Hypertonie: Ohne Angabe einer hypertensiven Krise
R15	11,95%	3,95%	15,89%	Stuhlinkontinenz
G2000	11,79%	0,89%	12,67%	Primäres Parkinson-Syndrom mit fehlender oder geringer Beeinträchtigung: Ohne Wirkungsfluktuation
F060	11,24%	0,66%	11,90%	Organische Halluzinose
I259	10,36%	3,39%	13,75%	Chronische ischämische Herzkrankheit, nicht näher bezeichnet
E86	10,13%	3,45%	13,58%	Volumenmangel
G2021	10,08%	0,45%	10,53%	Primäres Parkinson-Syndrom mit schwerster Beeinträchtigung: Mit Wirkungsfluktuation
Z741	9,68%	3,04%	12,73%	Probleme mit Bezug auf: Notwendigkeit der Hilfestellung bei der Körperpflege
N40	9,61%	4,81%	14,42%	Prostatahyperplasie
N390	9,27%	9,09%	18,37%	Harnwegsinfektion, Lokalisation nicht näher bezeichnet
R268	8,79%	2,61%	11,40%	Sonstige und nicht näher bezeichnete Störungen des Ganges und der Mobilität
F329	8,60%	20,41%	29,01%	Depressive Episode, nicht näher bezeichnet
Z740	8,42%	2,30%	10,72%	Probleme mit Bezug auf: Hilfsbedürftigkeit wegen eingeschränkter Mobilität

Als seltene Krankheiten, denen die Verordnung von Clozapin gegolten haben konnte, wurden Chorea Huntington (G10; 0,7%) und frontotemporale Demenzen (G310; 0,9%) identifiziert.

3.7.16.3 Bewertung:

Clozapin wurde nach Rekonstruktionen zwecks Würdigung der Psychosen im Verlauf der Parkinson-Krankheit bei etwa 12% off-label verordnet bei einem breiten Spektrum psychischer Krankheiten, hier insbesondere bei Depressionen und schizoaffektiven Störungen.

Als Mindestalter wurden 16 Jahre angenommen. Diese Altersgrenze konnte aus methodischen Gründen nicht gewürdigt werden. Etwa 0,2% bis 0,3% der Patienten waren jünger als 18 Jahre entsprechend 136 bis 194 Patienten.

Das weibliche Geschlecht hatte einen Anteil von etwa 45% an den Versicherten, was sich angesichts der Heterogenität der Anwendungen nicht ohne unvertretbaren Aufwand aufklären ließ.

3.7.16.3.1 OLU-Relevanz aus Perspektive seltener Krankheiten

Als seltene Krankheiten, denen der Off-Label-Use von Clozapin gegolten haben konnte, wurden Chorea Huntington (G10; 0,7%) und frontotemporale Demenzen (G310; 0,9%) identifiziert.

3.7.16.3.2 OLU-Relevanz aus quantitativer Perspektive

Clozapin wurde bei etwa 12% off-label eingesetzt.

3.7.17 Olanzapin (N05AH03)

3.7.17.1 Anwendungsgebiete (1996/2006/2017)

Olanzapin ist für die Behandlung der Schizophrenie angezeigt. Bei Patienten, die Initial auf die Behandlung angesprochen haben, ist Olanzapin bei fortgesetzter Behandlung zur Aufrechterhaltung der klinischen Besserung wirksam.

Olanzapin ist zur Behandlung von mäßig schweren bis schweren manischen Episoden angezeigt. Bei Patienten, deren manische Episode auf eine Behandlung mit Olanzapin angesprochen hat, ist Olanzapin zur Phasenprophylaxe bei Patienten mit bipolarer Störung angezeigt

Die optimale Behandlungsdauer ist nicht formal festgeschrieben.

Das Mindestalter wurde mit 18 Jahren angenommen („Olanzapin wird für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren aufgrund des Fehlens von Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit nicht empfohlen. Bei jugendlichen Patienten wurde in Kurzzeitstudien ein größeres Ausmaß von Gewichtszunahme, Lipid- und Prolaktinveränderungen berichtet als in Studien bei erwachsenen Patienten“).

Operationalisierung der Anwendungsgebiete:

- F20.- Schizophrenie
- F30.- Manische Episode
- F31.- Bipolare affektive Störung

Kritik der Operationalisierung:

Die Operationalisierbarkeit wurde als sehr gut bewertet.

3.7.17.2 Ergebnisse:

3.7.17.2.1 Übersicht: Verordnungen nach Altersgruppen

Mit Olanzapin wurden n=155.107 (OLU + ILU) bzw. n=132.974 (ILU + IOLU) Patienten behandelt (Tab. 3.7.17.2.1.1). Bei 99,87% der Patienten standen der Auswertung ambulant und ggf. anläßlich eines stationären Aufenthaltes im Beobachtungszeitraum kodierte Diagnosen, bei dem Rest ausschließlich anläßlich eines stationären Aufenthaltes kodierte Diagnosen zur Verfügung. Patienten mit IOLU machten etwa 65% der OLU-Patienten aus, weshalb auf gesonderte Sichtung der Diagnosen in der IOLU-Gruppe verzichtet wurde. In erster Betrachtung gemäß Operationalisierung betrug ILU 60%, OLU 40% bzw. IOLU 30%.

Tabelle 3.7.17.2.1.1: Verordnung von Olanzapin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU)

	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU	Anteil IOLU an OLU	Anteil ambulant
	40487	92487	62620	64,66%	
total	132974		155107		
total	30,4%	59,6%	40,4%		
ambulant	43546	88092	66814	65,17%	

	131638		154906		
	33,1%	56,9%	43,1%		99,87%

Die drei Gruppen (ILU, OLU, IOLU) wiesen – soweit die Datenschutzregelung dies ermessen lässt - ähnliche Altersverteilungen auf (Tab. 3.7.17.2.1.2) mit Häufungen in der 5. und 6. Dekade.

Tabelle 3.7.17.2.1.2: Verordnung von Olanzapin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU
< 1			
1 < 14	101	30	118
14 < 18	365	260	454
18 < 30	4029	10561	5318
30 < 40	4623	14479	6544
40 < 50	7637	22343	11660
50 < 60	7735	19844	11892
60 < 70	5219	11911	8549
70 < 80	6087	9447	10019
80 < 90	3912	3241	6746
90 < 100	768	368	1296
>= 100	30	30	30
subtotal min	40477	92456	62597
subtotal max	40506	92514	62626
total min	132933		155053
total max	133020		155140
total min	30,4%	59,6%	40,4%
total max	30,5%	59,6%	40,4%

3.7.17.2.2 Übersicht: Verordnungen nach Geschlecht und Altersgruppen

Bei einem Anteil des weiblichen Geschlechts von etwa 54% („1“) lag die Quote des OLU beim weiblichen Geschlecht um relativ etwa 29% höher, soweit die Datenschutzregelung dies zu ermessen erlaubte (Tab. 3.7.17.2.2.1; Abb. 3.7.17.2.2.1).

Tabelle 3.7.17.2.2.1: Verordnung von Olanzapin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht (1=w, 2=m) (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	SEX	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU	SEX	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU
< 1	1				2	0	0	0
1 < 14	1	46	30	56	2	55	30	62
14 < 18	1	220	95	264	2	145	165	190
18 < 30	1	1865	2775	2451	2	2164	7786	2867
30 < 40	1	2370	4975	3231	2	2253	9504	3313
40 < 50	1	4093	10470	6199	2	3544	11873	5461

50 < 60	1	4419	10510	6735	2	3316	9334	5157
60 < 70	1	3163	7168	5171	2	2056	4743	3378
70 < 80	1	4079	6559	6756	2	2008	2888	3263
80 < 90	1	3047	2684	5397	2	865	557	1349
90 < 100	1	681	336	1166	2	87	32	130
>= 100	1	30	30	30	2	0	0	0
subtotal min		23984	45574	37427		16493	46883	25170
subtotal max		24013	45632	37456		16493	46912	25170
total min		69558		83001		63376		72053
total max		69645		83088		63405		72082
total min		34,5%	54,9%	45,1%		26,0%	65,1%	34,9%
total max		34,5%	54,9%	45,1%		26,0%	65,1%	34,9%
total min								155054
total max								155170
total min				53,5%				46,5%
total max				53,5%				46,5%

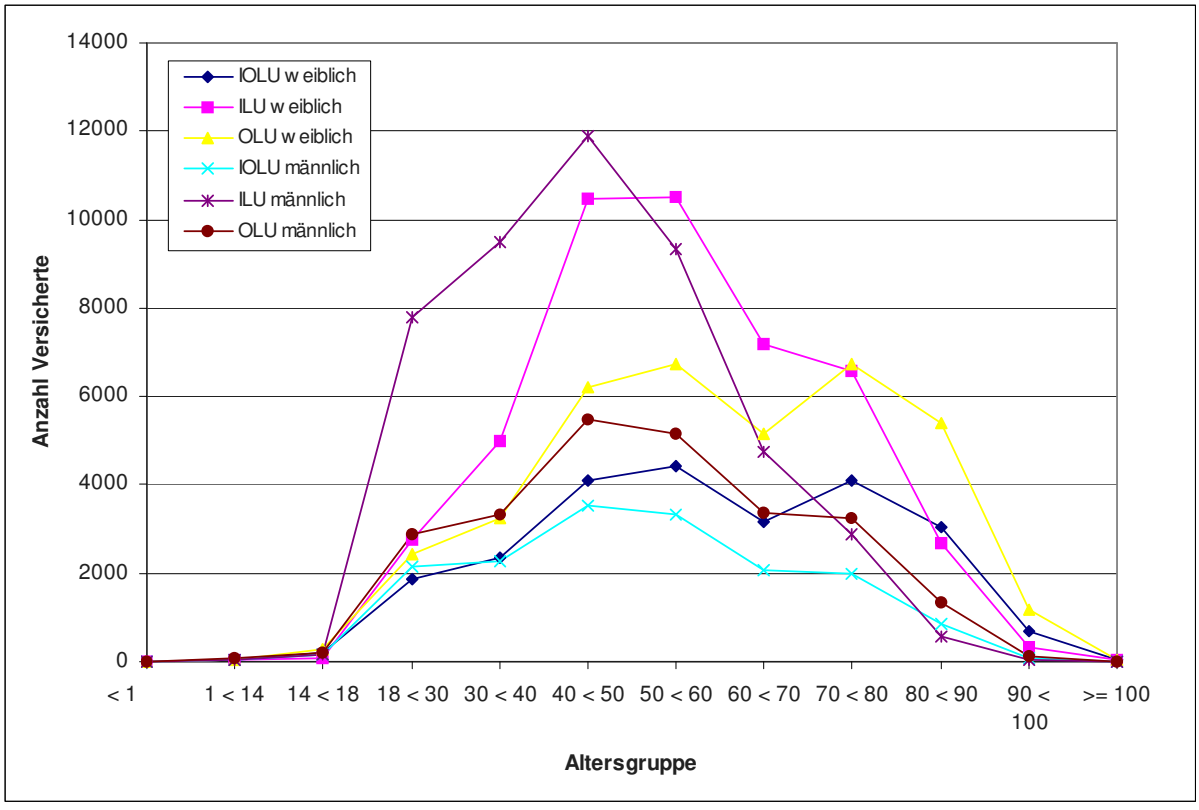


Abbildung 3.7.17.2.2.1: Verordnung von Olanzapin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht

3.7.17.2.3 Analyse der Diagnosen in der In-Label-Gruppe

In der ILU-Gruppe fanden sich 161.677 Nennungen von 9 Kodes gemäß Operationalisierung, also fast das Doppelte der Größe der ILU-Gruppe (Tab. 3.7.17.2.3.1). Ursachen können nur Mehrfachkodierungen sein, also Komorbiditäten und oder infolge zwischen Ärzten und über die Quartale variierender Kodiergewohnheiten wechselnde Kodes, auch unterschiedliche Kodes zum

selben Sachverhalt. Dennoch ist sicher, daß jedem Versicherten der ILU-Gruppe mindestens einmal einer dieser In-Label-Kodes zugeordnet wurde. Führend war der Kode F200 (Paranoide Schizophrenie) mit etwa 62% der ILU-Gruppe.

Tabelle 3.7.17.2.3.1: Verordnung von Olanzapin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU): Versicherte mit Nennung der Indikationen

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen	Anteil an ILU total
F200	Paranoide Schizophrenie	57798	35,7%	62,49%
F201	Hebephrene Schizophrenie	3046	1,9%	3,29%
F202	Katatone Schizophrenie	1693	1,0%	1,83%
F203	Undifferenzierte Schizophrenie	2586	1,6%	2,80%
F204	Postschizophrene Depression	2001	1,2%	2,16%
F205	Schizophrenes Residuum	16938	10,5%	18,31%
F206	Schizophrenia simplex	1128	0,7%	1,22%
F208	Sonstige Schizophrenie	5302	3,3%	5,73%
F209	Schizophrenie, nicht näher bezeichnet	30074	18,6%	32,52%
F300	Hypomanie	429	0,3%	0,46%
F301	Manie ohne psychotische Symptome	606	0,4%	0,66%
F302	Manie mit psychotischen Symptomen	1264	0,8%	1,37%
F308	Sonstige manische Episoden	431	0,3%	0,47%
F309	Manische Episode, nicht näher bezeichnet	1452	0,9%	1,57%
F310	Bipolare affektive Störung, gegenwärtig hypomanische Episode	2548	1,6%	2,75%
F311	Bipolare affektive Störung, gegenwärtig manische Episode ohne psychotische Symptome	3316	2,1%	3,59%
F312	Bipolare affektive Störung, gegenwärtig manische Episode mit psychotischen Symptomen	3192	2,0%	3,45%
F313	Bipolare affektive Störung, gegenwärtig leichte oder mittelgradige depressive Episode	4962	3,1%	5,37%
F314	Bipolare affektive Störung, gegenwärtig schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome	4025	2,5%	4,35%
F315	Bipolare affektive Psychose, gegenwärtig schwere depressive Episode mit psychotischen Symptomen	1794	1,1%	1,94%
F316	Bipolare affektive Psychose, gegenwärtig gemischte Episode	3190	2,0%	3,45%
F317	Bipolare affektive Psychose, gegenwärtig remittiert	3314	2,0%	3,58%
F318	Sonstige bipolare affektive Störungen	1762	1,1%	1,91%
F319	Bipolare affektive Störung, nicht näher bezeichnet	8826	5,5%	9,54%
			161677	
			ILU total	92487

3.7.17.2.4 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen

Als Mindestalter wurden 18 Jahre angenommen. Gemäß Tabellen 3.7.17.2.2.1 und 3.7.17.2.4.1 waren etwa 0,5% der Patienten jünger als 18 Jahre entsprechend 833 bis 862 Patienten.

Tabelle 3.7.17.2.4.1: Verordnung von Olanzapin im Alter von <18 Jahren (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	IOLU	ILU	OLU	ILU+OLU
< 1 min	0,00000%	0,00000%	0,00000%	0,000%
1 < 14 min	0,07598%	0,00064%	0,07610%	0,077%
14 < 18 min	0,27457%	0,16768%	0,29280%	0,460%
< 1 max	0,00000%	0,00000%	0,00000%	0,000%
1 < 14 max	0,07593%	0,01934%	0,07606%	0,095%
14 < 18 max	0,27439%	0,16759%	0,29264%	0,460%
AGEGROUP	IOLU	ILU	OLU	ILU+OLU
0 < 18 min	0,35055%	0,16833%	0,36891%	0,537%
0 < 18 max	0,35032%	0,18693%	0,36870%	0,556%

3.7.17.2.5 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen nach Geschlecht

Als Mindestalter wurden 18 Jahre angenommen. Gemäß Tabellen 3.7.17.2.2.1 und 3.7.17.2.5.1 war der Anteil von Patienten jünger als 18 Jahre bei beiden Geschlechtern vergleichbar, soweit die Datenschutzregelung eine Einschätzung zuließ.

Tabelle 3.7.17.2.5.1: Verordnung von Olanzapin im Alter von <18 Jahren (max/min gemäß Datenschutzregelung) nach Geschlecht

AGEGROUP	SEX	IOLU	ILU	OLU	SEX	IOLU	ILU	OLU
< 1 min	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%
1 < 14 min	1	0,066%	0,001%	0,067%	2	0,087%	0,001%	0,086%
14 < 18 min	1	0,316%	0,114%	0,318%	2	0,229%	0,229%	0,264%
< 1 max	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%
1 < 14 max	1	0,066%	0,036%	0,067%	2	0,087%	0,042%	0,086%
14 < 18 max	1	0,316%	0,114%	0,318%	2	0,229%	0,229%	0,264%
AGEGROUP	SEX	IOLU	ILU	OLU	SEX	IOLU	ILU	OLU
0 < 18 min	1	0,382%	0,116%	0,386%	2	0,316%	0,230%	0,350%
0 < 18 max	1	0,382%	0,150%	0,385%	2	0,315%	0,271%	0,350%

3.7.17.2.6 Analyse der Diagnosen in der Off-Label-Gruppe

In der OLU-Gruppe waren 2.885 Diagnosen mit 1.438.318Nennungen zu sichten. An Rang 1 fand sich der Kode F329 (Depressive Episode, nicht näher bezeichnet) mit 43,6% der OLU-Gruppe, an Rang 3, 6, 7, 12 weitere Kodes zur Depression (Tab. 3.7.17.2.6.1). Insgesamt fand sich ein breites Spektrum psychischer und neurologischer Krankheiten, darunter Parkinson-Krankheit (mindestens 3,4%), Chorea Huntington (0,8%) und frontotemporale Demenzen (0,5%). Die disjunkten Kodes konnten den Off-Label-Use vollständig (154%) erklären.

Tabelle 3.7.17.2.6.1: Verordnung von Olanzapin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): die 30 häufigsten Diagnosen aus Kapitel F (314% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
F329	Depressive Episode, nicht näher bezeichnet	27310	8,1%	43,6%
F322	Schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome	13469	4,0%	21,5%
F332	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode ohne psychotische Symptome	11344	3,4%	18,1%
F321	Mittelgradige depressive Episode	11249	3,3%	18,0%
F331	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig mittelgradige Episode	9032	2,7%	14,4%
F03	Nicht näher bezeichnete Demenz	8596	2,6%	13,7%
F29	Nicht näher bezeichnete nichtorganische Psychose	7525	2,2%	12,0%
F323	Schwere depressive Episode mit psychotischen Symptomen	7254	2,2%	11,6%
F459	Somatoforme Störung, nicht näher bezeichnet	6899	2,0%	11,0%
F412	Angst und depressive Störung, gemischt	6651	2,0%	10,6%
F432	Anpassungsstörungen	6409	1,9%	10,2%
F333	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode mit psychotischen Symptomen	6390	1,9%	10,2%
F220	Wahnhafte Störung	5628	1,7%	9,0%
F411	Generalisierte Angststörung	5577	1,7%	8,9%
F339	Rezidivierende depressive Störung, nicht näher bezeichnet	5166	1,5%	8,2%
F419	Angststörung, nicht näher bezeichnet	4998	1,5%	8,0%
F341	Dysthymia	4736	1,4%	7,6%
F102	Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol: Abhängigkeitssyndrom	4613	1,4%	7,4%
F410	Panikstörung [episodisch paroxysmale Angst]	4524	1,3%	7,2%
F171	Psychische und Verhaltensstörungen durch Tabak: Schädlicher Gebrauch	4309	1,3%	6,9%
F328	Sonstige depressive Episoden	4164	1,2%	6,6%
F259	Schizoaffektive Störung, nicht näher bezeichnet	3974	1,2%	6,3%

F251	Schizoaffektive Störung, gegenwärtig depressiv	3966	1,2%	6,3%
F450	Somatisierungsstörung	3931	1,2%	6,3%
F069	Nicht näher bezeichnete organische psychische Störung aufgrund einer Schädigung oder Funktionsstörung des Gehirns oder einer körperlichen Krankheit	3365	1,0%	5,4%
F101	Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol: Schädlicher Gebrauch	3267	1,0%	5,2%
F070	Organische Persönlichkeitsstörung	3214	1,0%	5,1%
F431	Posttraumatische Belastungsstörung	3059	0,9%	4,9%
F6031	Emotional instabile Persönlichkeitsstörung: Borderline-Typ	2929	0,9%	4,7%
F062	Organische wahnhafte [schizophreniforme] Störung	2814	0,8%	4,5%

Beim Vergleich der Häufigkeiten (Anteil an der Gruppe) der Nennungen der ICD-Kodes der OLU-Gruppe mit den Häufigkeiten derselben Kodes der ILU-Gruppe wurden 122 Kodes der OLU-Gruppe in der ILU-Gruppe nicht angetroffen. Die angetroffenen Kodes bedeuten, daß in der ILU-Gruppe alle Diagnosen als Komorbiditäten oder Diagnosewechsel im Beobachtungszeitraum vertreten waren, die in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use hätten motiviert haben können, sofern es sich nicht um scheinbaren Off-Label-Use infolge unvollständiger Kodierung handelte. 2.064 Kodes waren in der OLU-Gruppe häufiger als in der ILU-Gruppe, 821 Kodes in der ILU-Gruppe (Abb. 3.7.17.2.6.1). Formallogisch kann nicht davon ausgegangen werden, nur die in der OLU-Gruppe häufigeren Diagnosen kämen als Motiv für einen Off-Label-Use in Frage, denn z.B. eine Komorbidität in der ILU-Gruppe kann sehr wohl in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use initiiert haben. Zu den – nicht zwangsläufig disjunkten - Diagnosen mit den größten Unterschieden der Häufigkeiten gehörte ein breites Spektrum psychischer Krankheiten, insbesondere Depressionen und Angststörungen, die den Off-Label-Use sinnvoll erklären könnten (Tab. 3.7.17.2.6.2).

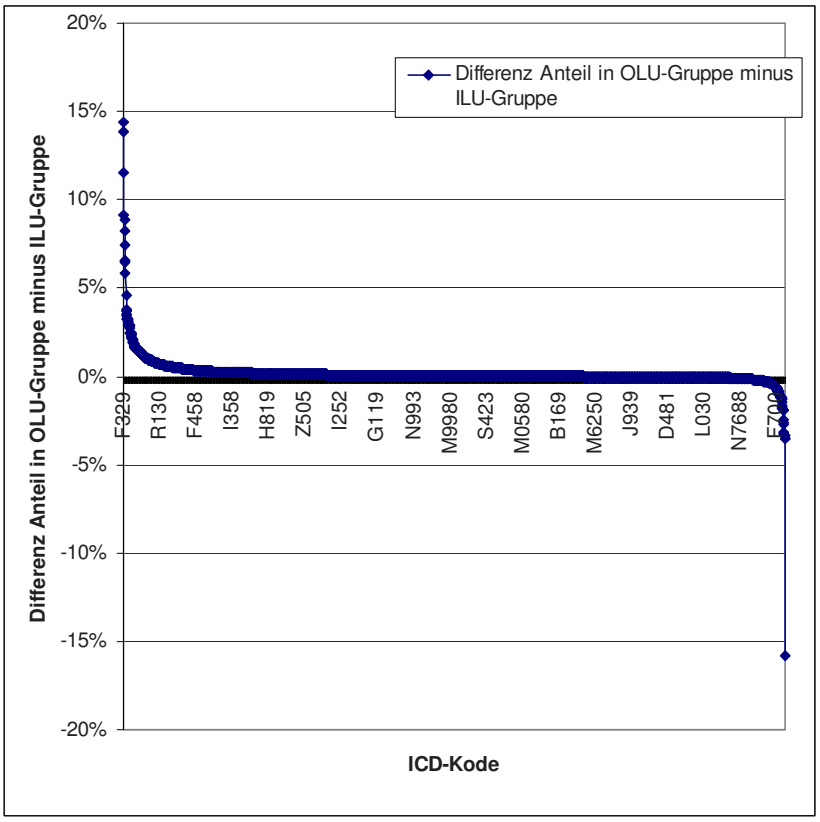


Abbildung 3.7.17.2.6.1: Verordnung von Olanzapin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe)

Tabelle 3.7.17.2.6.2: Verordnung von Olanzapin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Die 20 Diagnosen mit den größten Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) der Diagnosen (163% der ILU-Gruppe, 294% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	Differenz Anteil in OLU-Gruppe minus ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an ILU total	ErsterWert von Anteil an OLU-Gruppe	ErsterWert von ICD_TITEL_2010/2011
F329	14,37%	29,24%	43,61%	Depressive Episode, nicht näher bezeichnet
F322	13,81%	7,70%	21,51%	Schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome
F332	11,55%	6,56%	18,12%	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode ohne psychotische Symptome
F321	9,10%	8,86%	17,96%	Mittelgradige depressive Episode
F331	8,82%	5,60%	14,42%	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig mittelgradige Episode
I1090	8,21%	26,60%	34,81%	Essentielle Hypertonie, nicht näher bezeichnet: Ohne Angabe einer hypertensiven Krise

F03	7,42%	6,31%	13,73%	Nicht näher bezeichnete Demenz
I1000	6,57%	13,07%	19,65%	Benigne essentielle Hypertonie: Ohne Angabe einer hypertensiven Krise
F333	6,52%	3,69%	10,20%	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode mit psychotischen Symptomen
F323	6,48%	5,10%	11,58%	Schwere depressive Episode mit psychotischen Symptomen
F412	5,82%	4,80%	10,62%	Angst und depressive Störung, gemischt
R32	4,61%	8,68%	13,29%	Nicht näher bezeichnete Harninkontinenz
I259	3,74%	4,77%	8,51%	Chronische ischämische Herzkrankheit, nicht näher bezeichnet
F411	3,72%	5,18%	8,91%	Generalisierte Angststörung
F341	3,68%	3,89%	7,56%	Dysthymia
F432	3,51%	6,72%	10,23%	Anpassungsstörungen
F410	3,46%	3,77%	7,22%	Panikstörung [episodisch paroxysmale Angst]
F339	3,26%	4,99%	8,25%	Rezidivierende depressive Störung, nicht näher bezeichnet
R15	3,22%	3,93%	7,15%	Stuhlinkontinenz
E86	3,19%	3,68%	6,87%	Volumenmangel

Als seltene Krankheiten, denen der Off-Label-Use von Olanzapin gegolten haben konnte, wurden Chorea Huntington (G10; 0,8%) und frontotemporale Demenzen (G310; 0,5%) identifiziert.

3.7.17.3 Bewertung:

Olanzapin wurde bei etwa 40% off-label verordnet bei einem breiten Spektrum psychischer Krankheiten, hier insbesondere bei Depressionen und Angststörungen.

Als Mindestalter wurden 18 Jahre angenommen. Etwa 0,5% der Patienten waren jünger als 18 Jahre entsprechend 833 bis 862 Patienten.

Das weibliche Geschlecht hatte einen Anteil von etwa 54% an den Versicherten, was sich angesichts der Heterogenität der Anwendungen nicht ohne unvertretbaren Aufwand aufklären ließ.

3.7.17.3.1 OLU-Relevanz aus Perspektive seltener Krankheiten

Als seltene Krankheiten, denen die Verordnung von Olanzapin gegolten haben konnte, wurden Chorea Huntington (G10; 0,8%) und frontotemporale Demenzen (G310; 0,5%) identifiziert.

3.7.17.3.2 OLU-Relevanz aus quantitativer Perspektive

Olanzapin wurde bei etwa 40% off-label eingesetzt.

3.7.18 Quetiapin (N05AH04)

3.7.18.1 Anwendungsgebiete (2000/2016)

Quetiapin ist Indiziert zur:

- Behandlung der Schizophrenie
- Behandlung von bipolaren Störungen
- zur Behandlung von mäßigen bis schweren manischen Episoden bei bipolaren Störungen
- zur Behandlung von schweren depressiven Episoden bei bipolaren Störungen
- zur Rückfallprävention von manischen oder depressiven Episoden bei Patienten mit bipolaren Störungen, die zuvor auf eine Quetiapin-Behandlung angesprochen haben.
- Behandlung depressiver Erkrankungen (Episoden einer Major Depression) als Zusatztherapie bei Patienten, die unzureichend auf die Monotherapie mit einem Antidepressivum angesprochen haben

Die optimale Behandlungsdauer ist nicht formal festgeschrieben.

Das Mindestalter wurde mit 18 Jahren angenommen („Die Anwendung von Quetiapin bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren wird nicht empfohlen, da keine Daten vorhanden sind, die die Anwendung in dieser Altersgruppe unterstützen.“).

Operationalisierung der Anwendungsgebiete:

- F20.- Schizophrenie
- F30.- Manische Episode
- F31.- Bipolare affektive Störung

Kritik der Operationalisierung:

Die Operationalisierbarkeit wurde als sehr gut bewertet. Die Zusatztherapie bei Episoden einer Major Depression (F32.-, F33.-) wurde erst im Herbst 2010 zugelassen, so daß sie im Beobachtungszeitraum 2010 bis 2011 In-Label-Use und Off-Label-Use darstellen konnte und deshalb nicht bei der Operationalisierung berücksichtigt wurde.

3.7.18.2 Ergebnisse:

3.7.18.2.1 Übersicht: Verordnungen nach Altersgruppen

Mit Quetiapin wurden n=370.293 (OLU + ILU) bzw. n=314.903 (ILU + IOLU) Patienten behandelt (Tab. 3.7.18.2.1.1). Bei 99,88% der Patienten standen der Auswertung ambulant und ggf. anläßlich eines stationären Aufenthaltes im Beobachtungszeitraum kodierte Diagnosen zur Verfügung, bei dem Rest ausschließlich anläßlich eines stationären Aufenthaltes kodierte Diagnosen. Patienten mit IOLU machten etwa 77% der OLU-Patienten aus, weshalb auf gesonderte Sichtung der Diagnosen in der IOLU-Gruppe verzichtet wurde. In erster Betrachtung gemäß Operationalisierung betrug ILU 35%, OLU 65% bzw. IOLU 59%.

Tabelle 3.7.18.2.1.1: Verordnung von Quetiapin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU)

	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU	Anteil IOLU an OLU	Anteil ambulant
	184560	130343	239950	76,92%	
total	314903		370293		
total	58,6%	35,2%	64,8%		
ambulant	190417	122538	247310	77,00%	
	312955		369848		
	60,8%	33,1%	66,9%		99,88%

Die drei Gruppen (ILU, OLU, IOLU) wiesen – soweit die Datenschutzregelung dies ermessen lässt - unterschiedliche Altersverteilungen auf (Tab. 3.7.18.2.1.2) mit Häufungen in der 5. und 6. Dekade der ILU-Gruppe und zusätzlich in der 8. und 9. Dekade der OLU- und IOLU-Gruppe.

Tabelle 3.7.18.2.1.2: Verordnung von Quetiapin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU
< 1			
1 < 14	321	65	392
14 < 18	1358	608	1661
18 < 30	18179	15986	22103
30 < 40	18739	19967	23150
40 < 50	29771	29817	37065
50 < 60	28854	25921	35786
60 < 70	17850	15101	23302
70 < 80	31533	14446	42574
80 < 90	31374	7295	44471
90 < 100	6455	1116	9249
>= 100	126	30	197
subtotal min	184560	130323	239950
subtotal max	184560	130352	239950
total min	314883		370273
total max	314912		370302
total min	58,6%	35,2%	64,8%
total max	58,6%	35,2%	64,8%

3.7.18.2.2 Übersicht: Verordnungen nach Geschlecht und Altersgruppen

Bei einem Anteil des weiblichen Geschlechts von etwa 60% („1“) lag die Quote des OLU beim weiblichen Geschlecht um relativ etwa 6% höher, soweit die Datenschutzregelung dies zu ermessen erlaubte (Tab. 3.7.18.2.2.1; Abb. 3.7.18.2.2.1).

Tabelle 3.7.18.2.2.1: Verordnung von Quetiapin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht (1=w, 2=m) (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	SEX	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU	SEX	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU
< 1	1				2	0	0	0
1 < 14	1	105	36	120	2	216	30	272
14 < 18	1	843	328	1012	2	515	280	649
18 < 30	1	11163	6759	13590	2	7016	9227	8513
30 < 40	1	11050	9675	13734	2	7689	10292	9416
40 < 50	1	17719	16922	22188	2	12052	12895	14877
50 < 60	1	17278	15577	21439	2	11576	10344	14347
60 < 70	1	10263	9588	13367	2	7587	5513	9935
70 < 80	1	17554	9847	23922	2	13979	4599	18652
80 < 90	1	21544	5704	31084	2	9830	1591	13387
90 < 100	1	5295	977	7667	2	1160	139	1582
>= 100	1	119	30	186	2	30	30	30
subtotal min		112933	75414	148309		71621	54882	91631
subtotal max		112933	75443	148309		71650	54940	91660
total min		188347		223723		126503		146513
total max		188376		223752		126590		146600
total min		60,0%	33,7%	66,3%		56,6%	37,5%	62,5%
total max		60,0%	33,7%	66,3%		56,6%	37,5%	62,5%
total min								370236
total max								370352
total min				60,4%				39,6%
total max				60,4%				39,6%

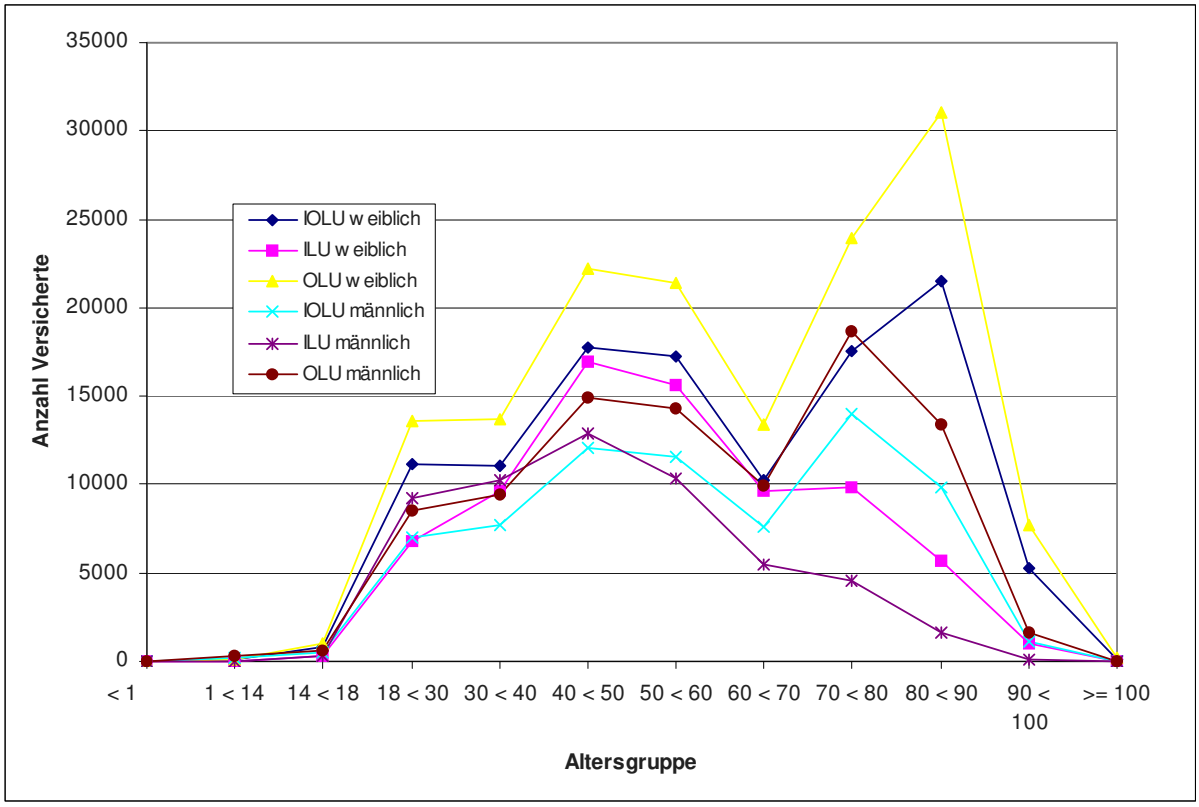


Abbildung 3.7.18.2.2.1: Verordnung von Quetiapin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht

3.7.18.2.3 Analyse der Diagnosen in der In-Label-Gruppe

In der ILU-Gruppe fanden sich 236.033 Nennungen von 24 Kodes gemäß Operationalisierung, also fast das Doppelte der Größe der ILU-Gruppe (Tab. 3.7.18.2.3.1). Ursachen können nur Mehrfachkodierungen sein, also Komorbiditäten und oder infolge zwischen Ärzten und über die Quartale variierender Kodiergewohnheiten wechselnde Kodes, auch unterschiedliche Kodes zum selben Sachverhalt. Dennoch ist sicher, daß jedem Versicherten der ILU-Gruppe mindestens einmal einer dieser In-Label-Kodes zugeordnet wurde. Führend war der Kode F200 (Paranoide Schizophrenie) mit etwa 49% der ILU-Gruppe.

Tabelle 3.7.18.2.3.1: Verordnung von Quetiapin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU): Versicherte mit Nennung der Indikationen

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen	Anteil an ILU total
F200	Paranoide Schizophrenie	64370	27,3%	49,39%
F201	Hebephrene Schizophrenie	3632	1,5%	2,79%
F202	Katatone Schizophrenie	2136	0,9%	1,64%
F203	Undifferenzierte Schizophrenie	3500	1,5%	2,69%
F204	Postschizophrene Depression	2669	1,1%	2,05%
F205	Schizophrenes Residuum	17882	7,6%	13,72%
F206	Schizophrenia simplex	1441	0,6%	1,11%

F208	Sonstige Schizophrenie	7339	3,1%	5,63%
F209	Schizophrenie, nicht näher bezeichnet	37318	15,8%	28,63%
F300	Hypomanie	887	0,4%	0,68%
F301	Manie ohne psychotische Symptome	976	0,4%	0,75%
F302	Manie mit psychotischen Symptomen	1725	0,7%	1,32%
F308	Sonstige manische Episoden	954	0,4%	0,73%
F309	Manische Episode, nicht näher bezeichnet	2483	1,1%	1,90%
F310	Bipolare affektive Störung, gegenwärtig hypomanische Episode	6222	2,6%	4,77%
F311	Bipolare affektive Störung, gegenwärtig manische Episode ohne psychotische Symptome	6625	2,8%	5,08%
F312	Bipolare affektive Störung, gegenwärtig manische Episode mit psychotischen Symptomen	5606	2,4%	4,30%
F313	Bipolare affektive Störung, gegenwärtig leichte oder mittelgradige depressive Episode	13602	5,8%	10,44%
F314	Bipolare affektive Störung, gegenwärtig schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome	12228	5,2%	9,38%
F315	Bipolare affektive Psychose, gegenwärtig schwere depressive Episode mit psychotischen Symptomen	4064	1,7%	3,12%
F316	Bipolare affektive Psychose, gegenwärtig gemischte Episode	8522	3,6%	6,54%
F317	Bipolare affektive Psychose, gegenwärtig remittiert	7074	3,0%	5,43%
F318	Sonstige bipolare affektive Störungen	4895	2,1%	3,76%
F319	Bipolare affektive Störung, nicht näher bezeichnet	19883	8,4%	15,25%
			236033	
			ILU total	130343

3.7.18.2.4 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen

Als Mindestalter wurden 18 Jahre angenommen. Gemäß Tabellen 3.7.18.2.2.1 und 3.7.18.2.4.1 waren etwa 0,7% der Patienten jünger als 18 Jahre entsprechend 2.726 Patienten.

Tabelle 3.7.18.2.4.1: Verordnung von Quetiapin im Alter von <18 Jahren (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	IOLU	ILU	OLU	ILU+OLU
< 1 min	0,00000%	0,00000%	0,00000%	0,000%
1 < 14 min	0,10194%	0,01755%	0,10587%	0,123%
14 < 18 min	0,43127%	0,16420%	0,44859%	0,613%
< 1 max	0,00000%	0,00000%	0,00000%	0,000%
1 < 14 max	0,10193%	0,01755%	0,10586%	0,123%
14 < 18 max	0,43123%	0,16419%	0,44855%	0,613%
AGEGROUP	IOLU	ILU	OLU	ILU+OLU
0 < 18 min	0,53321%	0,18176%	0,55446%	0,736%
0 < 18 max	0,53316%	0,18174%	0,55441%	0,736%

3.7.18.2.5 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen nach Geschlecht

Als Mindestalter wurden 18 Jahre angenommen. Gemäß Tabellen 3.7.18.2.2.1 und 3.7.18.2.5.1 war der Anteil von Patienten jünger als 18 Jahre bei beiden Geschlechtern vergleichbar, soweit die Datenschutzregelung eine Einschätzung zuließ.

Tabelle 3.7.18.2.5.1: Verordnung von Quetiapin im Alter von <18 Jahren (max/min gemäß Datenschutzregelung) nach Geschlecht

AGEGROUP	SEX	IOLU	ILU	OLU	SEX	IOLU	ILU	OLU
< 1 min	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%
1 < 14 min	1	0,056%	0,016%	0,054%	2	0,171%	0,001%	0,186%
14 < 18 min	1	0,448%	0,147%	0,452%	2	0,407%	0,191%	0,443%
< 1 max	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%
1 < 14 max	1	0,056%	0,016%	0,054%	2	0,171%	0,020%	0,186%
14 < 18 max	1	0,448%	0,147%	0,452%	2	0,407%	0,191%	0,443%
AGEGROUP	SEX	IOLU	ILU	OLU	SEX	IOLU	ILU	OLU
0 < 18 min	1	0,503%	0,163%	0,506%	2	0,578%	0,192%	0,629%
0 < 18 max	1	0,503%	0,163%	0,506%	2	0,577%	0,211%	0,628%

3.7.18.2.6 Analyse der Diagnosen in der Off-Label-Gruppe

In der OLU-Gruppe waren 5.056 Diagnosen mit 6.848.440 Nennungen zu sichten. An Rang 1 fand sich der Kode F329 (Depressive Episode, nicht näher bezeichnet) mit 42,9% der OLU-Gruppe, an Rang 4 der unspezifische Kode F03 (Nicht näher bezeichnete Demenz) mit 23,4% der OLU-Gruppe (Tab. 3.7.18.2.6.1). Insgesamt fand sich ein breites Spektrum psychischer und auch neurologischer Krankheiten, darunter Parkinson-Krankheit (mindestens 12,1%), Chorea Huntington (0,2%) und frontotemporale Demenzen (0,7%). Die disjunkten Kodes konnten den Off-Label-Use vollständig (143%) erklären. Die Indikationserweiterung im Herbst 2010 „Behandlung depressiver Erkrankungen (Episoden einer Major Depression) als Zusatztherapie bei Patienten, die unzureichend auf die Monotherapie mit einem Antidepressivum angesprochen haben“ wäre näherungsweise mit den Kodes F32.- und F33.- zu operationalisieren. Wurden die Maxima in diesen Kodebereichen für Rekonstruktionen eines In-Label-Use herangezogen (F329 (Depressive Episode, nicht näher bezeichnet) mit 42,9%, F332 (Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode ohne psychotische Symptome) mit 18%), so reduzierte sich der Off-Label-Use auf etwa 25%, wenn denn diese Indikationserweiterung im Jahr 2010 ganzjährig zu gelassen gewesen wäre.

Tabelle 3.7.18.2.6.1: Verordnung von Quetiapin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): die 30 häufigsten Diagnosen aus Kapitel F (331% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
F329	Depressive Episode, nicht näher bezeichnet	102892	7,2%	42,9%
F03	Nicht näher bezeichnete Demenz	56070	3,9%	23,4%
F322	Schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome	51026	3,6%	21,3%
F321	Mittelgradige depressive Episode	50040	3,5%	20,9%

F332	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode ohne psychotische Symptome	43275	3,0%	18,0%
F331	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig mittelgradige Episode	41336	2,9%	17,2%
G2090	Primäres Parkinson-Syndrom, nicht näher bezeichnet: Ohne Wirkungsfluktuation	29103	2,0%	12,1%
F432	Anpassungsstörungen	27348	1,9%	11,4%
F459	Somatoforme Störung, nicht näher bezeichnet	25296	1,8%	10,5%
F412	Angst und depressive Störung, gemischt	25130	1,8%	10,5%
F001	Demenz bei Alzheimer-Krankheit, mit spätem Beginn (Typ 1)	20588	1,4%	8,6%
F411	Generalisierte Angststörung	20370	1,4%	8,5%
F341	Dysthymia	20313	1,4%	8,5%
G301	Alzheimer-Krankheit mit spätem Beginn	20203	1,4%	8,4%
F102	Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol: Abhängigkeitssyndrom	19084	1,3%	8,0%
F6031	Emotional instabile Persönlichkeitsstörung: Borderline-Typ	19079	1,3%	8,0%
F339	Rezidivierende depressive Störung, nicht näher bezeichnet	18484	1,3%	7,7%
F410	Panikstörung [episodisch paroxysmale Angst]	18300	1,3%	7,6%
F419	Angststörung, nicht näher bezeichnet	18153	1,3%	7,6%
F431	Posttraumatische Belastungsstörung	17466	1,2%	7,3%
F171	Psychische und Verhaltensstörungen durch Tabak: Schädlicher Gebrauch	16600	1,2%	6,9%
F069	Nicht näher bezeichnete organische psychische Störung aufgrund einer Schädigung oder Funktionsstörung des Gehirns oder einer körperlichen Krankheit	16276	1,1%	6,8%
F328	Sonstige depressive Episoden	15896	1,1%	6,6%
F323	Schwere depressive Episode mit psychotischen Symptomen	15657	1,1%	6,5%
F29	Nicht näher bezeichnete nichtorganische Psychose	15598	1,1%	6,5%
F070	Organische Persönlichkeitsstörung	14998	1,1%	6,3%
F101	Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol: Schädlicher Gebrauch	14241	1,0%	5,9%
G309	Alzheimer-Krankheit, nicht näher bezeichnet	14134	1,0%	5,9%
F333	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode mit psychotischen Symptomen	13602	1,0%	5,7%
F450	Somatisierungsstörung	13558	1,0%	5,7%

Beim Vergleich der Häufigkeiten (Anteil an der Gruppe) der Nennungen der ICD-Kodes der OLU-Gruppe mit den Häufigkeiten derselben Kodes der ILU-Gruppe wurden 1.151 Kodes der OLU-

Gruppe in der ILU-Gruppe nicht angetroffen. Die angetroffenen Kodes bedeuten, daß in der ILU-Gruppe alle Diagnosen als Komorbiditäten oder Diagnosewechsel im Beobachtungszeitraum vertreten waren, die in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use hätten motiviert haben können, sofern es sich nicht um scheinbaren Off-Label-Use infolge unvollständiger Kodierung handelte. 3.768 Kodes waren in der OLU-Gruppe häufiger als in der ILU-Gruppe, 1.288 Kodes in der ILU-Gruppe (Abb. 3.7.18.2.6.1). Formallogisch kann nicht davon ausgegangen werden, nur die in der OLU-Gruppe häufigeren Diagnosen kämen als Motiv für einen Off-Label-Use in Frage, denn z.B. eine Komorbidität in der ILU-Gruppe kann sehr wohl in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use initiiert haben. Zu den – nicht zwangsläufig disjunkten - Diagnosen mit den größten Unterschieden der Häufigkeiten gehörte ein breites Spektrum psychischer Krankheiten, insbesondere Depressionen und Demenzen, sowie die Parkinson-Krankheit (hier vermutlich Psychosen im Verlauf), die den Off-Label-Use sinnvoll erklären könnten (Tab. 3.7.18.2.6.2).

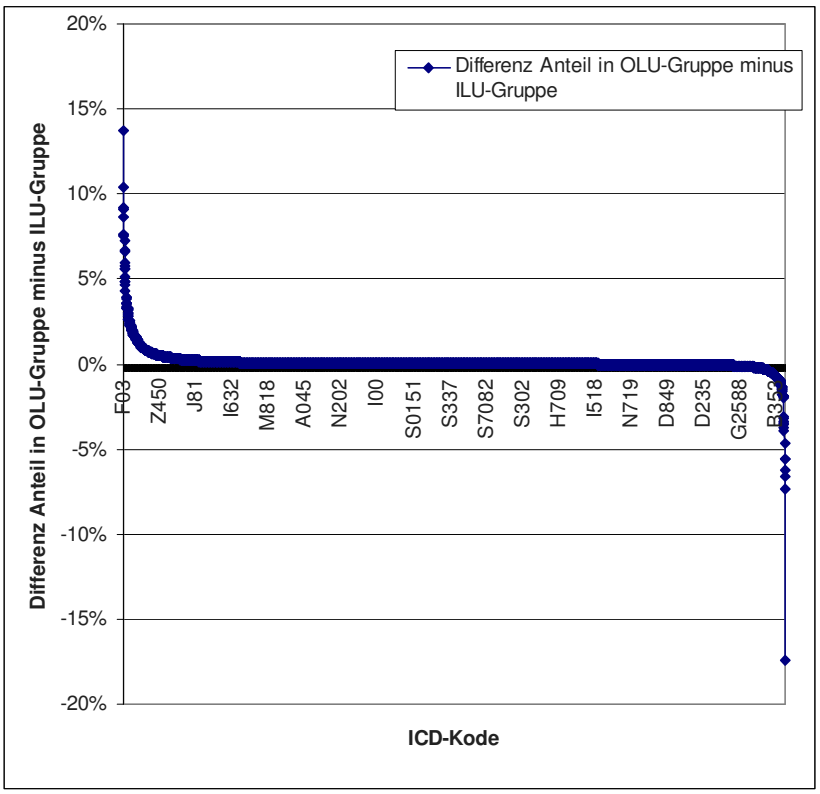


Abbildung 3.7.18.2.6.1: Verordnung von Quetiapin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe)

Tabelle 3.7.18.2.6.2: Verordnung von Quetiapin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Die 20 Diagnosen mit den größten Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) der Diagnosen (213% der ILU-Gruppe, 351% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	Differenz Anteil in OLU-Gruppe minus ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an ILU total	ErsterWert von Anteil an OLU-Gruppe	ErsterWert von ICD_TITEL_2010/2011
F03	13,73%	9,63%	23,37%	Nicht näher bezeichnete Demenz
I1090	10,42%	31,97%	42,39%	Essentielle Hypertonie, nicht näher bezeichnet: Ohne Angabe einer hypertensiven Krise
R32	9,18%	11,50%	20,67%	Nicht näher bezeichnete Harninkontinenz
I1000	9,12%	18,08%	27,20%	Benigne essentielle Hypertonie: Ohne Angabe einer hypertensiven Krise
F322	8,62%	12,64%	21,27%	Schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome
F321	7,66%	13,19%	20,85%	Mittelgradige depressive Episode
G2090	7,53%	4,59%	12,13%	Primäres Parkinson-Syndrom, nicht näher bezeichnet: Ohne Wirkungsfluktuation
F331	7,24%	9,99%	17,23%	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig mittelgradige Episode
F332	6,72%	11,32%	18,04%	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode ohne psychotische Symptome
R15	6,65%	5,49%	12,14%	Stuhlinkontinenz
I259	5,95%	6,36%	12,30%	Chronische ischämische Herzkrankheit, nicht näher bezeichnet
F001	5,74%	2,84%	8,58%	Demenz bei Alzheimer-Krankheit, mit spätem Beginn (Typ 1)
G301	5,57%	2,85%	8,42%	Alzheimer-Krankheit mit spätem Beginn
E86	5,56%	5,39%	10,95%	Volumenmangel
F329	5,10%	37,78%	42,88%	Depressive Episode, nicht näher bezeichnet
E876	4,86%	6,82%	11,67%	Hypokaliämie
I509	4,82%	5,32%	10,14%	Herzinsuffizienz, nicht näher bezeichnet
Z741	4,63%	4,38%	9,02%	Probleme mit Bezug auf: Notwendigkeit der Hilfestellung bei der Körperpflege
N390	4,33%	11,67%	16,00%	Harnwegsinfektion, Lokalisation nicht näher bezeichnet
F051	3,92%	1,52%	5,44%	Delir bei Demenz

Als seltene Krankheiten, denen der Off-Label-Use von Quetiapin gegolten haben konnte, wurden Chorea Huntington (G10; 0,2%) und frontotemporale Demenzen (G310; 0,7%) identifiziert.

3.7.18.3 Bewertung:

Quetiapin wurde off-label verordnet bei einem breiten Spektrum psychischer und neurologischer Krankheiten, hier insbesondere bei Depressionen und Angststörungen sowie mutmaßlich Psychosen im Verlauf der Parkinson-Krankheit. Die Indikationserweiterung im Herbst 2010 „Behandlung depressiver Erkrankungen (Episoden einer Major Depression) als Zusatztherapie bei Patienten, die unzureichend auf die Monotherapie mit einem Antidepressivum angesprochen haben“ wäre näherungsweise mit den Kodes F32.- und F33.- zu operationalisieren. Wurden die Maxima in diesen Kodebereichen für Rekonstruktionen eines In-Label-Use herangezogen (F329 (Depressive Episode, nicht näher bezeichnet) mit 42,9%, F332 (Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode ohne psychotische Symptome) mit 18%), so reduzierte sich der Off-Label-Use von etwa 65% auf etwa 25%, wenn denn diese Indikationserweiterung im Jahr 2010 ganzjährig zu gelassen gewesen wäre. Der Off-Label-Use dürfte also zwischen etwa 65% und 25% gelegen haben.

Als Mindestalter wurden 18 Jahre angenommen. Etwa 0,7% der Patienten waren jünger als 18 Jahre entsprechend 2.726 Patienten.

Das weibliche Geschlecht hatte einen Anteil von etwa 60% an den Versicherten, was sich angesichts der Heterogenität der Anwendungen nicht ohne unvertretbaren Aufwand aufklären ließ.

3.7.18.3.1 OLU-Relevanz aus Perspektive seltener Krankheiten

Als seltene Krankheiten, denen der Off-Label-Use von Quetiapin gegolten haben konnte, wurden Chorea Huntington (G10; 0,2%) und frontotemporale Demenzen (G310; 0,7%) identifiziert.

3.7.18.3.2 OLU-Relevanz aus quantitativer Perspektive

Der Off-Label-Use von Quetiapin konnte wegen einer Indikationserweiterung innerhalb des Beobachtungszeitraumes nur näherungsweise auf 25% bis 65% geschätzt werden.

3.7.19 Sulpirid (N05AL01)

3.7.19.1 Anwendungsgebiete (2004/2017)

- akute und chronische Schizophrenien im Erwachsenen- und Kindesalter
- depressive Störung, wenn die Behandlung mit einem anderen Antidepressivum erfolglos war oder nicht durchgeführt werden kann
- peripher-labyrinthere Schwindelzustände bei Morbus Menière bei Nichtansprechen auf die Behandlung mit den üblichen Antivertiginosa

Die optimale Behandlungsdauer ist nicht formal festgeschrieben.

Das Mindestalter wurde mit 6 Jahren angenommen („Bei Kindern ab 6 Jahren sowie bei Jugendlichen darf die Tagesdosis von 3 bis 10 mg Sulpirid/kg Körpergewicht, verteilt auf 2 bis 3 Einzelgaben, nicht überschritten werden“).

Operationalisierung der Anwendungsgebiete:

- F20.- Schizophrenie
- F31.4 Bipolare affektive Störung, gegenwärtig schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome
- F31.5 Bipolare affektive Psychose, gegenwärtig schwere depressive Episode mit psychotischen Symptomen
- F32.- Depressive Episode
- H81.- Störungen der Vestibularfunktion

Kritik der Operationalisierung:

Die Operationalisierbarkeit wurde nur als gut bewertet, weil die Nebenbedingungen nicht gewürdigt werden konnten.

3.7.19.2 Ergebnisse:

3.7.19.2.1 Übersicht: Verordnungen nach Altersgruppen

Mit Sulpirid wurden n=221.382 (OLU + ILU) bzw. n=203.927 (ILU + IOLU) Patienten behandelt (Tab. 3.7.19.2.1.1). Bei 99,95% der Patienten standen der Auswertung ambulant und ggf. anläßlich eines stationären Aufenthaltes im Beobachtungszeitraum kodierte Diagnosen zur Verfügung, bei dem Rest ausschließlich anläßlich eines stationären Aufenthaltes kodierte Diagnosen. Patienten mit IOLU machten etwa 80% der OLU-Patienten aus, weshalb auf gesonderte Sichtung der Diagnosen in der IOLU-Gruppe verzichtet wurde. In erster Betrachtung gemäß Operationalisierung betrug ILU 61%, OLU 39% bzw. IOLU 33%.

Tabelle 3.7.19.2.1.1: Verordnung von Sulpirid im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU)

	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU	Anteil IOLU an OLU	Anteil ambulant
	68079	135848	85534	79,59%	
total	203927		221382		
total	33,4%	61,4%	38,6%		

ambulant	73013	129458	91824	79,51%	
	202471		221282		
	36,1%	58,5%	41,5%		99,95%

Die drei Gruppen (ILU, OLU, IOLU) wiesen – soweit die Datenschutzregelung dies ermessen lässt - ähnliche Altersverteilungen auf (Tab. 3.7.19.2.1.2) mit Häufungen in der 7. und 9. Dekade.

Tabelle 3.7.19.2.1.2: Verordnung von Sulpirid im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU
< 1	30		30
1 < 14	145	30	181
14 < 18	179	151	230
18 < 30	2006	3209	2398
30 < 40	3011	6098	3618
40 < 50	6531	15491	7895
50 < 60	9087	23365	11183
60 < 70	10835	24366	13516
70 < 80	19324	36202	24193
80 < 90	14833	24105	19403
90 < 100	2102	2815	2880
>= 100	30	30	36
subtotal min	68055	135804	85534
subtotal max	68113	135862	85563
total min	203859		221338
total max	203975		221425
total min	33,4%	61,4%	38,6%
total max	33,4%	61,4%	38,6%

3.7.19.2.2 Übersicht: Verordnungen nach Geschlecht und Altersgruppen

Bei einem Anteil des weiblichen Geschlechts von etwa 71% („1“) lag die Quote des OLU beim männlichen Geschlecht um relativ etwa 10% höher, soweit die Datenschutzregelung dies zu ermessen erlaubte (Tab. 3.7.19.2.2.1; Abb. 3.7.19.2.2.1).

Tabelle 3.7.19.2.2.1: Verordnung von Sulpirid im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht (1=w, 2=m) (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	SEX	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU	SEX	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU
< 1	1				2	30	0	30
1 < 14	1	42	30	50	2	103	30	131
14 < 18	1	100	83	115	2	79	68	115
18 < 30	1	1175	1912	1408	2	831	1297	990

30 < 40	1	1821	3656	2153	2	1190	2442	1465
40 < 50	1	4159	9810	4987	2	2372	5681	2908
50 < 60	1	5828	15764	7177	2	3259	7601	4006
60 < 70	1	7252	17440	9048	2	3583	6926	4468
70 < 80	1	13629	27800	17091	2	5695	8402	7102
80 < 90	1	11250	19722	14867	2	3583	4383	4536
90 < 100	1	1729	2426	2386	2	373	389	494
>= 100	1	30	30	33	2	30	30	30
subtotal min		46986	98615	59315		21070	37191	26217
subtotal max		47015	98673	59315		21128	37249	26275
total min		145601		157930		58261		63408
total max		145688		157988		58377		63524
total min		32,3%	62,4%	37,6%		36,2%	58,7%	41,3%
total max		32,3%	62,5%	37,5%		36,2%	58,6%	41,4%
total min								221338
total max								221512
total min				71,4%				28,6%
total max				71,3%				28,7%

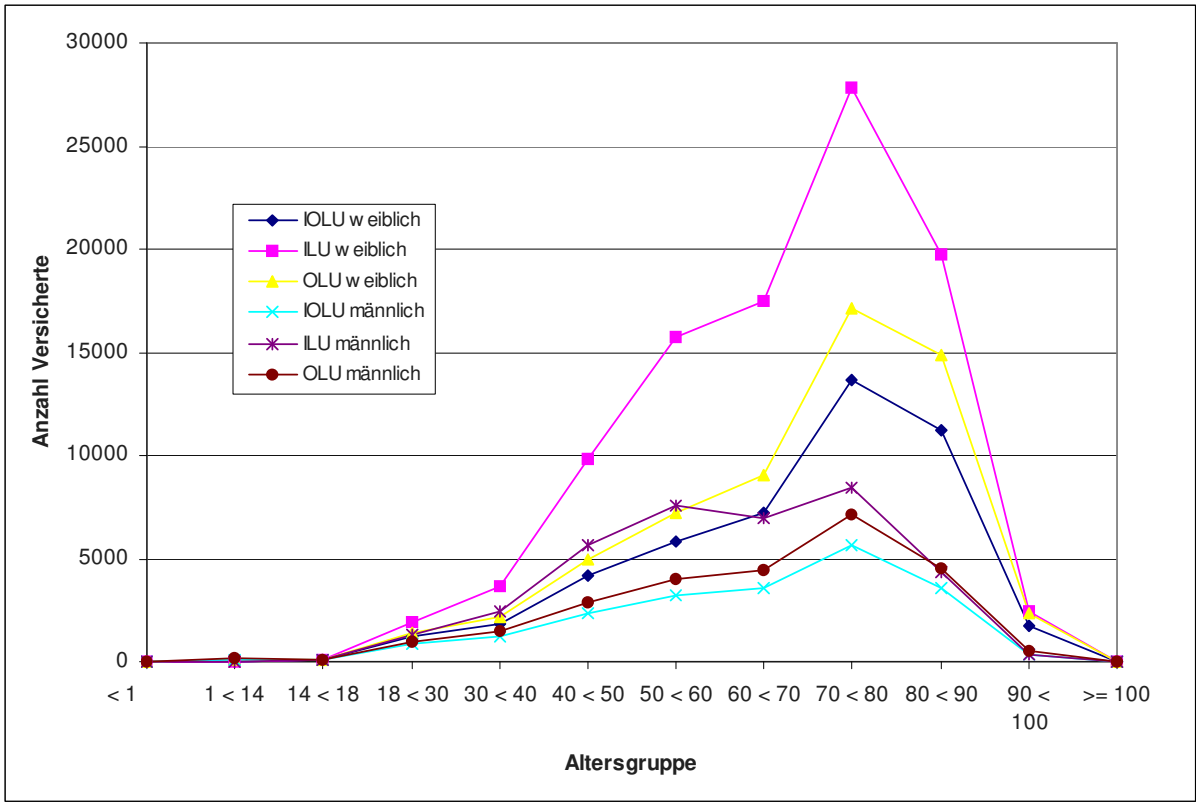


Abbildung 3.7.19.2.2.1: Verordnung von Sulpirid im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht

3.7.19.2.3 Analyse der Diagnosen in der In-Label-Gruppe

In der ILU-Gruppe fanden sich 215.579 Nennungen von 24 Kodes gemäß Operationalisierung, also das 1,6Fache der Größe der ILU-Gruppe (Tab. 3.7.19.2.3.1). Ursachen können nur

Mehrfachkodierungen sein, also Komorbiditäten und oder infolge zwischen Ärzten und über die Quartale variierender Kodiergewohnheiten wechselnde Kodes, auch unterschiedliche Kodes zum selben Sachverhalt. Dennoch ist sicher, daß jedem Versicherten der ILU-Gruppe mindestens einmal einer dieser In-Label-Kodes zugeordnet wurde. Führend war der unspezifische Kode F329 (Depressive Episode, nicht näher bezeichnet) mit etwa 52% der ILU-Gruppe.

Tabelle 3.7.19.2.3.1: Verordnung von Sulpirid im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU): Versicherte mit Nennung der Indikationen

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen	Anteil an ILU total
F200	Paranoide Schizophrenie	3645	1,7%	2,68%
F201	Hebephrene Schizophrenie	215	0,1%	0,16%
F202	Katatone Schizophrenie	113	0,1%	0,08%
F203	Undifferenzierte Schizophrenie	221	0,1%	0,16%
F204	Postschizophrene Depression	396	0,2%	0,29%
F205	Schizophrenes Residuum	1538	0,7%	1,13%
F206	Schizophrenia simplex	140	0,1%	0,10%
F208	Sonstige Schizophrenie	570	0,3%	0,42%
F209	Schizophrenie, nicht näher bezeichnet	3111	1,4%	2,29%
F314	Bipolare affektive Störung, gegenwärtig schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome	427	0,2%	0,31%
F315	Bipolare affektive Psychose, gegenwärtig schwere depressive Episode mit psychotischen Symptomen	162	0,1%	0,12%
F320	Leichte depressive Episode	8452	3,9%	6,22%
F321	Mittelgradige depressive Episode	23782	11,0%	17,51%
F322	Schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome	14100	6,5%	10,38%
F323	Schwere depressive Episode mit psychotischen Symptomen	2561	1,2%	1,89%
F328	Sonstige depressive Episoden	13710	6,4%	10,09%
F329	Depressive Episode, nicht näher bezeichnet	70980	32,9%	52,25%
H810	Ménière-Krankheit	9089	4,2%	6,69%
H811	Benigner paroxysmaler Schwindel	15813	7,3%	11,64%
H812	Neuropathia vestibularis	7665	3,6%	5,64%
H813	Sonstiger peripherer Schwindel	8419	3,9%	6,20%
H814	Schwindel zentralen Ursprungs	12107	5,6%	8,91%
H818	Sonstige Störungen der Vestibularfunktion	3565	1,7%	2,62%
H819	Störung der Vestibularfunktion, nicht näher bezeichnet	14798	6,9%	10,89%
			215579	
			ILU total	135848

3.7.19.2.4 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen

Als Mindestalter wurden 6 Jahre angenommen. Diese Altersgrenze konnte aus methodischen Gründen nicht gewürdigt werden. Gemäß Tabellen 3.7.19.2.2.1 und 3.7.19.2.4.1 waren etwa 1‰ der Patienten jünger als 14 Jahre entsprechend 183 bis 241 Patienten.

Tabelle 3.7.19.2.4.1: Verordnung von Sulpirid im Alter von <18 Jahren (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	IOLU	ILU	OLU	ILU+OLU
< 1 min	0,00049%	0,00000%	0,00045%	0,000%
1 < 14 min	0,07113%	0,00045%	0,08178%	0,082%
14 < 18 min	0,08781%	0,06822%	0,10391%	0,172%
< 1 max	0,01471%	0,00000%	0,01355%	0,014%
1 < 14 max	0,07109%	0,01355%	0,08174%	0,095%
14 < 18 max	0,08776%	0,06819%	0,10387%	0,172%
AGEGROUP	IOLU	ILU	OLU	ILU+OLU
0 < 18 min	0,15942%	0,06867%	0,18614%	0,255%
0 < 18 max	0,17355%	0,08174%	0,19916%	0,281%

3.7.19.2.5 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen nach Geschlecht

Als Mindestalter wurden 6 Jahre angenommen. Diese Altersgrenze konnte aus methodischen Gründen nicht gewürdigt werden. Gemäß Tabellen 3.7.19.2.2.1 und 3.7.19.2.5.1 war der Anteil von Patienten jünger als 14 Jahre beim männlichen Geschlecht etwa 6fach höher, soweit die Datenschutzregelung eine Einschätzung zuließ.

Tabelle 3.7.19.2.5.1: Verordnung von Sulpirid im Alter von <18 Jahren (max/min gemäß Datenschutzregelung) nach Geschlecht

AGEGROUP	SEX	IOLU	ILU	OLU	SEX	IOLU	ILU	OLU
< 1 min	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,002%	0,000%	0,002%
1 < 14 min	1	0,029%	0,001%	0,032%	2	0,177%	0,002%	0,207%
14 < 18 min	1	0,069%	0,053%	0,073%	2	0,136%	0,107%	0,181%
< 1 max	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,051%	0,000%	0,047%
1 < 14 max	1	0,029%	0,019%	0,032%	2	0,176%	0,047%	0,206%
14 < 18 max	1	0,069%	0,053%	0,073%	2	0,135%	0,107%	0,181%
AGEGROUP	SEX	IOLU	ILU	OLU	SEX	IOLU	ILU	OLU
0 < 18 min	1	0,098%	0,053%	0,104%	2	0,314%	0,109%	0,390%
0 < 18 max	1	0,097%	0,072%	0,104%	2	0,363%	0,154%	0,434%

3.7.19.2.6 Analyse der Diagnosen in der Off-Label-Gruppe

In der OLU-Gruppe waren 3.075 Diagnosen mit 1.867.817 Nennungen zu sichten. An Rang 2 fand sich der Kode R42 (Schwindel und Taumel) mit 41,2% der OLU-Gruppe, an Rang 20 der unspezifische Kode F459 (Somatoforme Störung, nicht näher bezeichnet) mit 10,5% der OLU-Gruppe (Tab. 3.7.19.2.6.1). Insgesamt fand sich ein breites Spektrum psychischer und auch neurologischer Krankheiten, darunter Tinnitus aurium (8%), Migräne (mindestens 4,1%), Chorea Huntington (0,4%) und frontotemporale Demenzen (0,2%). Die disjunkten Kodes konnten den Off-Label-Use nicht vollständig (etwa 90%) erklären.

Tabelle 3.7.19.2.6.1: Verordnung von Sulpirid außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): die 20 häufigsten Diagnosen aus Kapitel F (120% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
R42	Schwindel und Taumel	35205	23,0%	41,2%
F459	Somatoforme Störung, nicht näher bezeichnet	9021	5,9%	10,5%
H931	Tinnitus aurium	6826	4,5%	8,0%
F03	Nicht näher bezeichnete Demenz	5857	3,8%	6,8%
F412	Angst und depressive Störung, gemischt	3823	2,5%	4,5%
F171	Psychische und Verhaltensstörungen durch Tabak: Schädlicher Gebrauch	3650	2,4%	4,3%
G439	Migräne, nicht näher bezeichnet	3522	2,3%	4,1%
F450	Somatisierungsstörung	3482	2,3%	4,1%
F339	Rezidivierende depressive Störung, nicht näher bezeichnet	3434	2,2%	4,0%
F341	Dysthymia	3288	2,1%	3,8%
F432	Anpassungsstörungen	3255	2,1%	3,8%
F419	Angststörung, nicht näher bezeichnet	3074	2,0%	3,6%
F411	Generalisierte Angststörung	2942	1,9%	3,4%
F480	Neurasthenie	2523	1,6%	2,9%
F458	Sonstige somatoforme Störungen	2521	1,6%	2,9%
F410	Panikstörung [episodisch paroxysmale Angst]	2471	1,6%	2,9%
F331	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig mittelgradige Episode	2428	1,6%	2,8%
G442	Spannungskopfschmerz	2077	1,4%	2,4%
F069	Nicht näher bezeichnete organische psychische Störung aufgrund einer Schädigung oder Funktionsstörung des Gehirns oder einer körperlichen Krankheit	1945	1,3%	2,3%
F332	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode ohne psychotische Symptome	1583	1,0%	1,9%

Beim Vergleich der Häufigkeiten (Anteil an der Gruppe) der Nennungen der ICD-Kodes der OLU-Gruppe mit den Häufigkeiten derselben Kodes der ILU-Gruppe wurden 4 Kodes der OLU-Gruppe in der ILU-Gruppe nicht angetroffen. Die angetroffenen Kodes bedeuten, daß in der ILU-Gruppe alle Diagnosen als Komorbiditäten oder Diagnosewechsel im Beobachtungszeitraum vertreten waren, die in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use hätten motiviert haben können, sofern es sich nicht um scheinbaren Off-Label-Use infolge unvollständiger Kodierung handelte. 383 Kodes waren in der OLU-Gruppe häufiger als in der ILU-Gruppe, 2.692 Kodes in der ILU-Gruppe (Abb. 3.7.19.2.6.1). Formallogisch kann nicht davon ausgegangen werden, nur die in der OLU-Gruppe häufigeren Diagnosen kämen als Motiv für einen Off-Label-Use in Frage, denn z.B. eine Komorbidität in der ILU-Gruppe kann sehr wohl in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use initiiert haben. Zu den – nicht zwangsläufig disjunkten - Diagnosen mit den größten – insgesamt aber geringen - Unterschieden der Häufigkeiten gehörten abgesehen von der Chorea Huntington keine, die den Off-Label-Use sinnvoll erklären könnten (Tab. 3.7.19.2.6.2).

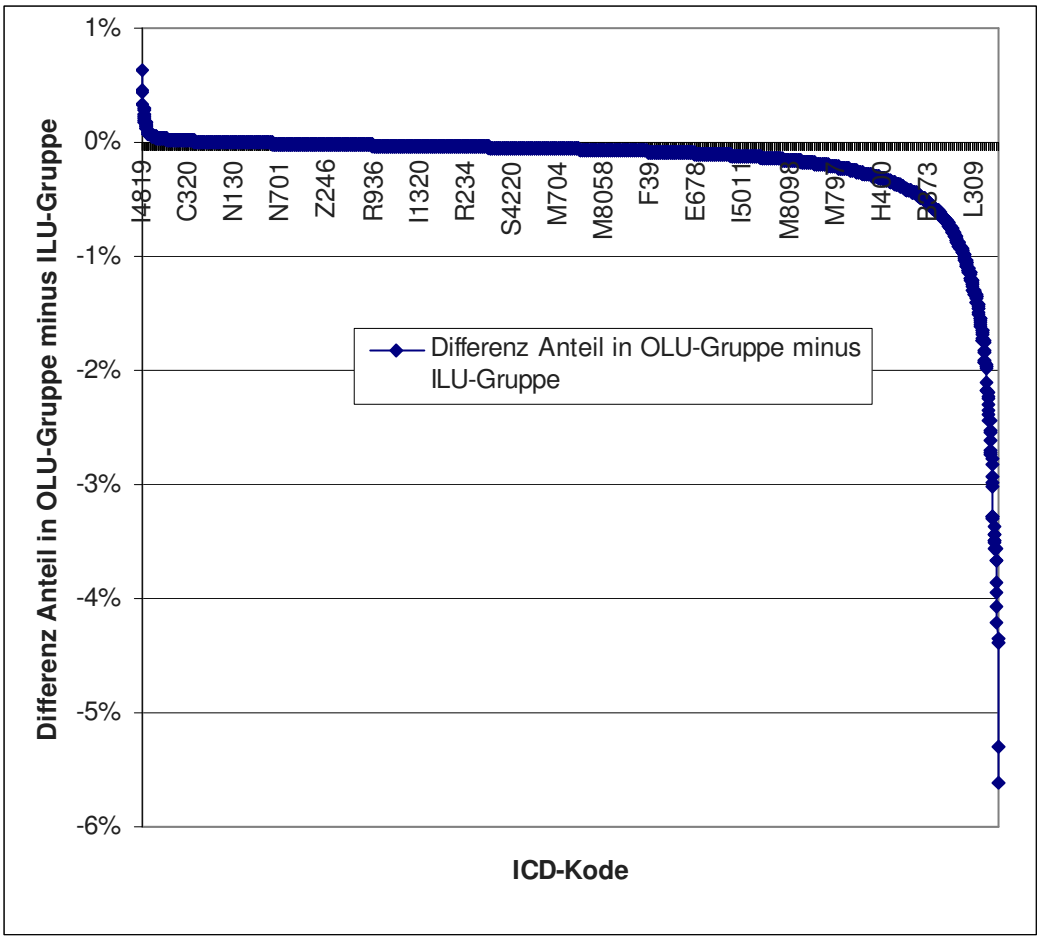


Abbildung 3.7.19.2.6.1: Verordnung von Sulpirid außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe)

Tabelle 3.7.19.2.6.2: Verordnung von Sulpirid außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Die 20 Diagnosen mit den größten Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) der Diagnosen (75% der ILU-Gruppe, 80% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	Differenz Anteil in OLU-Gruppe minus ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an ILU total	ErsterWert von Anteil an OLU-Gruppe	ErsterWert von ICD_TITEL_2010/2011
I4819	0,64%	4,88%	5,52%	Vorhofflimmern: Nicht näher bezeichnet
N40	0,46%	7,48%	7,94%	Prostatahyperplasie
I259	0,44%	15,83%	16,27%	Chronische ischämische Herzkrankheit, nicht näher bezeichnet
C61	0,34%	1,60%	1,94%	Bösartige Neubildung der Prostata
Z950	0,29%	2,51%	2,80%	Vorhandensein eines implantierten Herzschrittmachers oder eines implantierten Kardiodefibrillators

Z961	0,28%	9,60%	9,88%	Vorhandensein eines intraokularen Linsenimplantates
I4811	0,25%	3,77%	4,02%	Vorhofflimmern: Chronisch
I2513	0,23%	2,25%	2,48%	Atherosklerotische Herzkrankheit: Drei-Gefäßerkrankung
Z951	0,22%	1,59%	1,81%	Vorhandensein eines aortokoronaren Bypasses
L97	0,18%	1,03%	1,22%	Ulcus cruris, anderenorts nicht klassifiziert
Z921	0,18%	7,50%	7,67%	Dauertherapie (gegenwärtig) mit Antikoagulanzien in der Eigenanamnese
F952	0,18%	0,05%	0,22%	Kombinierte vokale und multiple motorische Tics [Tourette-Syndrom]
H401	0,17%	4,48%	4,66%	Primäres Weitwinkelglaukom
I350	0,16%	1,33%	1,49%	Aortenklappenstenose
H353	0,15%	6,88%	7,03%	Degeneration der Makula und des hinteren Poles
G10	0,13%	0,22%	0,36%	Chorea Huntington
F721	0,12%	0,04%	0,16%	Schwere Intelligenzminderung: Deutliche Verhaltensstörung, die Beobachtung oder Behandlung erfordert
H264	0,12%	3,13%	3,26%	Cataracta secundaria
I7021	0,09%	1,00%	1,09%	Atherosklerose der Extremitätenarterien: Becken-Bein-Typ, mit belastungsinduziertem Ischämieschmerz
Z931	0,09%	0,13%	0,22%	Vorhandensein eines Gastrostomas

Als seltene Krankheiten, denen der Off-Label-Use von Sulpirid gegolten haben konnte, wurden Chorea Huntington (G10; 0,4%) und frontotemporale Demenzen (G310; 0,2%) identifiziert.

3.7.19.3 Bewertung:

Sulpirid wurde bei etwa 39% off-label verordnet bei einem breiten Spektrum psychischer und neurologischer Krankheiten, hier insbesondere bei Schwindel mutmaßlich ohne Morbus Menière und bei Tinnitus aurium.

Als Mindestalter wurden 6 Jahre angenommen. Diese Altersgrenze konnte aus methodischen Gründen nicht gewürdigt werden. Etwa 1‰ der Patienten waren jünger als 18 Jahre entsprechend 183 bis 241 Patienten.

Das weibliche Geschlecht hatte einen Anteil von etwa 71% an den Versicherten, was sich angesichts der Heterogenität der Anwendungen nicht ohne unvertretbaren Aufwand aufklären ließ.

3.7.19.3.1 OLU-Relevanz aus Perspektive seltener Krankheiten

Als seltene Krankheiten, denen der Off-Label-Use von Sulpirid gegolten haben konnte, wurden Chorea Huntington (G10; 0,4%) und frontotemporale Demenzen (G310; 0,2%) identifiziert.

3.7.19.3.2 OLU-Relevanz aus quantitativer Perspektive

Sulpirid wurde bei etwa 39% off-label eingesetzt.

3.7.20 Tiaprid (N05AL03)

3.7.20.1 Anwendungsgebiete (2003/2017)

Neuroleptika-induzierte Spätdyskinesien, vorwiegend oro-bucco-lingualer Art.

Klinische Beobachtungen und begrenzte Studiendaten geben Hinweise, dass Tiaprid Bewegungsstörungen bei Chorea Huntington verringern kann.

Die optimale Behandlungsdauer ist nicht formal festgeschrieben.

Das Mindestalter wurde mit 4 Jahren angenommen („Kinder und Jugendliche dürfen nur nach fachärztlicher Nutzen-Risiko-Abwägung mit Tiaprid ... behandelt werden").

Operationalisierung der Anwendungsgebiete:

- G24.0 Arzneimittelinduzierte Dystonie
- G10 Chorea Huntington

Kritik der Operationalisierung:

Die Operationalisierbarkeit wurde als sehr gut bewertet.

3.7.20.2 Ergebnisse:

3.7.20.2.1 Übersicht: Verordnungen nach Altersgruppen

Mit Tiaprid wurden n=42.451 (OLU + ILU) bzw. n=28.749 (ILU + IOLU) Patienten behandelt (Tab. 3.7.20.2.1.1). Bei 99,96% der Patienten standen der Auswertung ambulant und ggf. anläßlich eines stationären Aufenthaltes im Beobachtungszeitraum kodierte Diagnosen zur Verfügung, bei dem Rest ausschließlich anläßlich eines stationären Aufenthaltes kodierte Diagnosen. Patienten mit IOLU machten etwa 63% der OLU-Patienten aus, weshalb auf gesonderte Sichtung der Diagnosen in der IOLU-Gruppe verzichtet wurde. In erster Betrachtung gemäß Operationalisierung betrug ILU 13%, OLU 87% bzw. IOLU 81%.

Tabelle 3.7.20.2.1.1: Verordnung von Tiaprid im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU)

	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU	Anteil IOLU an OLU	Anteil ambulant
	23237	5512	36939	62,91%	
total	28749		42451		
total	80,8%	13,0%	87,0%		
ambulant	23531	5071	37362	62,98%	
	28602		42433		
	82,3%	12,0%	88,0%		99,96%

Die drei Gruppen (ILU, OLU, IOLU) wiesen – soweit die Datenschutzregelung dies ermessen lässt - ähnliche Altersverteilungen auf (Tab. 3.7.20.2.1.2) mit Häufungen in der 8. Dekade.

Tabelle 3.7.20.2.1.2: Verordnung von Tiaprid im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU
< 1	30		30
1 < 14	1420	30	2052
14 < 18	654	30	1059
18 < 30	1122	84	1762
30 < 40	937	253	1422
40 < 50	1991	806	3093
50 < 60	2543	1139	4007
60 < 70	2785	1166	4614
70 < 80	5413	1339	8772
80 < 90	5162	645	8290
90 < 100	1180	63	1827
>= 100	30	30	40
subtotal min	23209	5498	36939
subtotal max	23267	5585	36968
total min	28707		42437
total max	28852		42553
total min	80,8%	13,0%	87,0%
total max	80,6%	13,1%	86,9%

3.7.20.2.2 Übersicht: Verordnungen nach Geschlecht und Altersgruppen

Bei einem Anteil des weiblichen Geschlechts von etwa 59% („1“) war die Quote des OLU bei beiden Geschlechtern vergleichbar, soweit die Datenschutzregelung dies zu ermessen erlaubte (Tab. 3.7.20.2.2.1; Abb. 3.7.20.2.2.1).

Tabelle 3.7.20.2.2.1: Verordnung von Tiaprid im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht (1=w, 2=m) (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	SEX	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU	SEX	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU
< 1	1				2	30	0	30
1 < 14	1	260	30	386	2	1160	30	1666
14 < 18	1	124		177	2	530	30	882
18 < 30	1	372	32	538	2	750	52	1224
30 < 40	1	352	122	523	2	585	131	899
40 < 50	1	823	425	1284	2	1168	381	1809
50 < 60	1	1266	615	1952	2	1277	524	2055
60 < 70	1	1539	662	2536	2	1246	504	2078
70 < 80	1	3521	920	5721	2	1892	419	3051
80 < 90	1	4089	534	6683	2	1073	111	1607
90 < 100	1	1073	60	1663	2	107	30	164
>= 100	1	30	30	39	2	30	0	30
subtotal min		13420	3372	21502		9790	2125	15437
subtotal max		13449	3430	21502		9848	2212	15495

total min		16792		24874		11915		17562
total max		16879		24932		12060		17707
total min		79,9%	13,6%	86,4%		82,2%	12,1%	87,9%
total max		79,7%	13,8%	86,2%		81,7%	12,5%	87,5%
total min								42436
total max								42639
total min				58,6%				41,4%
total max				58,5%				41,5%

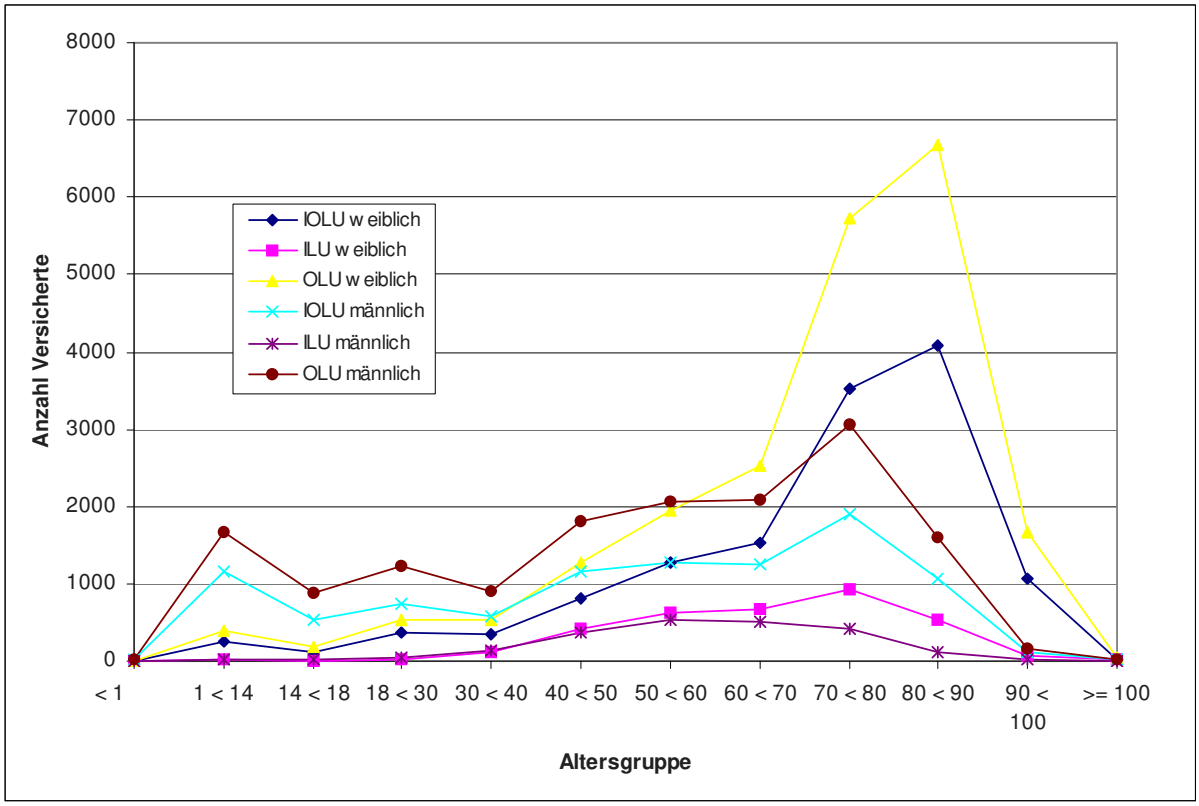


Abbildung 3.7.20.2.2.1: Verordnung von Tiaprid im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht

3.7.20.2.3 Analyse der Diagnosen in der In-Label-Gruppe

In der ILU-Gruppe fanden sich 5.560 Nennungen von 2 Kodes gemäß Operationalisierung, also der Größe der ILU-Gruppe entsprechend (Tab. 3.7.20.2.3.1). Führend war der Kode G10 (Chorea Huntington) mit etwa 69% der ILU-Gruppe.

Tabelle 3.7.20.2.3.1: Verordnung von Tiaprid im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU): Versicherte mit Nennung der Indikationen

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen	Anteil an ILU total
G10	Chorea Huntington	3820	68,7%	69,30%
G240	Arzneimittelinduzierte Dystonie	1740	31,3%	31,57%
			5560	
			ILU total	5512

3.7.20.2.4 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen

Als Mindestalter wurden 4 Jahre angenommen. Diese Altersgrenze konnte aus methodischen Gründen nicht gewürdigt werden. Gemäß Tabellen 3.7.20.2.2.1 und 3.7.20.2.4.1 waren etwa 5% der Patienten jünger als 14 Jahre entsprechend 2.054 bis 2.112 Patienten.

Tabelle 3.7.20.2.4.1: Verordnung von Tiaprid im Alter von <18 Jahren (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	IOLU	ILU	OLU	ILU+OLU
< 1 min	0,00348%	0,00000%	0,00236%	0,002%
1 < 14 min	4,94653%	0,00236%	4,83540%	4,838%
14 < 18 min	2,27819%	0,00236%	2,49546%	2,498%
< 1 max	0,10398%	0,00000%	0,07050%	0,071%
1 < 14 max	4,92167%	0,07050%	4,82222%	4,893%
14 < 18 max	2,26674%	0,07050%	2,48866%	2,559%
AGEGROUP	IOLU	ILU	OLU	ILU+OLU
0 < 18 min	7,22820%	0,00471%	7,33322%	7,338%
0 < 18 max	7,29239%	0,14100%	7,38138%	7,522%

3.7.20.2.5 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen nach Geschlecht

Als Mindestalter wurden 4 Jahre angenommen. Diese Altersgrenze konnte aus methodischen Gründen nicht gewürdigt werden. Gemäß Tabellen 3.7.20.2.2.1 und 3.7.20.2.5.1 war der Anteil von Patienten jünger als 14 Jahre beim männlichen Geschlecht etwa 6fach höher, soweit die Datenschutzregelung eine Einschätzung zuließ.

Tabelle 3.7.20.2.5.1: Verordnung von Tiaprid im Alter von <18 Jahren (max/min gemäß Datenschutzregelung) nach Geschlecht

AGEGROUP	SEX	IOLU	ILU	OLU	SEX	IOLU	ILU	OLU
< 1 min	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,008%	0,000%	0,006%
1 < 14 min	1	1,548%	0,004%	1,552%	2	9,736%	0,006%	9,486%
14 < 18 min	1	0,738%	0,000%	0,712%	2	4,448%	0,006%	5,022%
< 1 max	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,249%	0,000%	0,169%
1 < 14 max	1	1,540%	0,120%	1,548%	2	9,619%	0,169%	9,409%
14 < 18 max	1	0,735%	0,000%	0,710%	2	4,395%	0,169%	4,981%
AGEGROUP	SEX	IOLU	ILU	OLU	SEX	IOLU	ILU	OLU
0 < 18 min	1	2,287%	0,004%	2,263%	2	14,192%	0,011%	14,514%
0 < 18 max	1	2,275%	0,120%	2,258%	2	14,262%	0,339%	14,559%

3.7.20.2.6 Analyse der Diagnosen in der Off-Label-Gruppe

In der OLU-Gruppe waren 2.370 Diagnosen mit 951.988 Nennungen zu sichten. An Rang 4 fand sich der Kode F03 (Nicht näher bezeichnete Demenz) mit 27,9% der OLU-Gruppe, an Rang 21 der Kode G2090 (Primäres Parkinson-Syndrom, nicht näher bezeichnet: Ohne Wirkungsfluktuation) mit 10,9% der OLU-Gruppe (Tab. 3.7.20.2.6.1). Insgesamt fand sich ein breites Spektrum psychischer und auch neurologischer Krankheiten, darunter Dystonie und Tic-Störungen. Die disjunkten Kodes konnten den Off-Label-Use vollständig (etwa 140%) erklären, wobei aber Unsicherheiten bestanden, inwieweit unvollständiges Kodieren (zum Beispiel kein Kodieren einer durch Neuroleptika induzierten Bewegungsstörung oder einer von Neuroleptika unabhängigen Bewegungsstörung) zugrunde lag.

Tabelle 3.7.20.2.6.1: Verordnung von Tiaprid außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): die 30 häufigsten Diagnosen aus Kapitel F inklusive ausgewählter Kodes aus Kapitel G und R (251% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
F03	Nicht näher bezeichnete Demenz	10303	5,5%	27,9%
F329	Depressive Episode, nicht näher bezeichnet	8305	4,5%	22,5%
G2090	Primäres Parkinson-Syndrom, nicht näher bezeichnet: Ohne Wirkungsfluktuation	4011	2,2%	10,9%
F069	Nicht näher bezeichnete organische psychische Störung aufgrund einer Schädigung oder Funktionsstörung des Gehirns oder einer körperlichen Krankheit	3669	2,0%	9,9%
G249	Dystonie, nicht näher bezeichnet	3645	2,0%	9,9%
F001	Demenz bei Alzheimer-Krankheit, mit spätem Beginn (Typ 1)	3497	1,9%	9,5%
F070	Organische Persönlichkeitsstörung	3434	1,8%	9,3%
R451	Ruhelosigkeit und Erregung	3419	1,8%	9,3%
G301	Alzheimer-Krankheit mit spätem Beginn	3403	1,8%	9,2%
F102	Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol: Abhängigkeitssyndrom	3402	1,8%	9,2%
F959	Ticstörung, nicht näher bezeichnet	3163	1,7%	8,6%
R42	Schwindel und Taumel	2984	1,6%	8,1%
F321	Mittelgradige depressive Episode	2966	1,6%	8,0%
G309	Alzheimer-Krankheit, nicht näher bezeichnet	2774	1,5%	7,5%
F200	Paranoide Schizophrenie	2709	1,5%	7,3%
G259	Extrapyramidale Krankheit oder Bewegungsstörung, nicht näher bezeichnet	2531	1,4%	6,9%
F459	Somatoforme Störung, nicht näher bezeichnet	2505	1,3%	6,8%
F019	Vaskuläre Demenz, nicht näher bezeichnet	2439	1,3%	6,6%
F952	Kombinierte vokale und multiple motorische Tics [Tourette-Syndrom]	2383	1,3%	6,5%
F209	Schizophrenie, nicht näher bezeichnet	2318	1,2%	6,3%
F29	Nicht näher bezeichnete nichtorganische Psychose	2296	1,2%	6,2%
F322	Schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome	2132	1,1%	5,8%

F432	Anpassungsstörungen	2024	1,1%	5,5%
F009	Demenz bei Alzheimer-Krankheit, nicht näher bezeichnet	1927	1,0%	5,2%
F101	Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol: Schädlicher Gebrauch	1888	1,0%	5,1%
F171	Psychische und Verhaltensstörungen durch Tabak: Schädlicher Gebrauch	1831	1,0%	5,0%
F799	Nicht näher bezeichnete Intelligenzminderung: Ohne Angabe einer Verhaltensstörung	1793	1,0%	4,9%
F900	Einfache Aktivitäts- und Aufmerksamkeitsstörung	1751	0,9%	4,7%
F331	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig mittelgradige Episode	1688	0,9%	4,6%
F205	Schizophrenes Residuum	1660	0,9%	4,5%

Beim Vergleich der Häufigkeiten (Anteil an der Gruppe) der Nennungen der ICD-Kodes der OLU-Gruppe mit den Häufigkeiten derselben Kodes der ILU-Gruppe wurden 1.703 Kodes der OLU-Gruppe in der ILU-Gruppe nicht angetroffen. Die angetroffenen Kodes bedeuten, daß in der ILU-Gruppe alle Diagnosen als Komorbiditäten oder Diagnosewechsel im Beobachtungszeitraum vertreten waren, die in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use hätten motiviert haben können, sofern es sich nicht um scheinbaren Off-Label-Use infolge unvollständiger Kodierung handelte. 2.131 Kodes waren in der OLU-Gruppe häufiger als in der ILU-Gruppe, 239 Kodes in der ILU-Gruppe (Abb. 3.7.20.2.6.1). Formallogisch kann nicht davon ausgegangen werden, nur die in der OLU-Gruppe häufigeren Diagnosen kämen als Motiv für einen Off-Label-Use in Frage, denn z.B. eine Komorbidität in der ILU-Gruppe kann sehr wohl in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use initiiert haben. Zu den – nicht zwangsläufig disjunkten - Diagnosen mit den größten – insgesamt aber geringen - Unterschieden der Häufigkeiten gehörten Tic-Störungen, die den Off-Label-Use sinnvoll erklären könnten (Tab. 3.7.20.2.6.2).

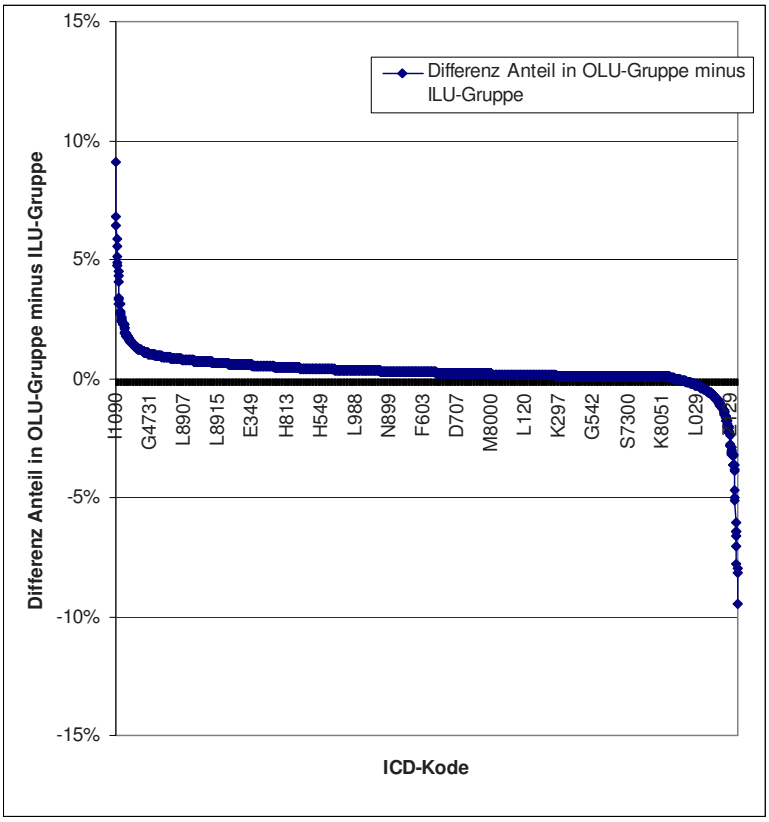


Abbildung 3.7.20.2.6.1: Verordnung von Tiaprid außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe)

Tabelle 3.7.20.2.6.2: Verordnung von Tiaprid außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Die 20 Diagnosen mit den größten Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) der Diagnosen (149% der ILU-Gruppe, 239% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	Differenz Anteil in OLU-Gruppe minus ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an ILU total	ErsterWert von Anteil an OLU-Gruppe	ErsterWert von ICD_TITEL_2010/2011
I1090	9,10%	35,76%	44,86%	Essentielle Hypertonie, nicht näher bezeichnet: Ohne Angabe einer hypertensiven Krise
F959	6,78%	1,78%	8,56%	Ticstörung, nicht näher bezeichnet
F952	6,45%	0,00%	6,45%	Kombinierte vokale und multiple motorische Tics [Tourette-Syndrom]
I259	5,84%	8,54%	14,39%	Chronische ischämische Herzkrankheit, nicht näher bezeichnet
E1190	5,54%	15,67%	21,21%	Nicht primär insulinabhängiger Diabetes mellitus [Typ-2-Diabetes]: Ohne Komplikationen: Nicht als entgleist bezeichnet
I509	5,15%	6,86%	12,01%	Herzinsuffizienz, nicht näher bezeichnet

F001	4,88%	4,59%	9,47%	Demenz bei Alzheimer-Krankheit, mit spätem Beginn (Typ 1)
I1000	4,77%	21,93%	26,70%	Benigne essentielle Hypertonie: Ohne Angabe einer hypertensiven Krise
F900	4,74%	0,00%	4,74%	Einfache Aktivitäts- und Aufmerksamkeitsstörung
F102	4,47%	4,74%	9,21%	Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol: Abhängigkeitssyndrom
G301	4,33%	4,88%	9,21%	Alzheimer-Krankheit mit spätem Beginn
F951	4,05%	0,00%	4,05%	Chronische motorische oder vokale Ticstörung
F103	3,38%	0,00%	3,38%	Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol: Entzugssyndrom
G309	3,32%	4,19%	7,51%	Alzheimer-Krankheit, nicht näher bezeichnet
I64	3,17%	5,75%	8,92%	Schlaganfall, nicht als Blutung oder Infarkt bezeichnet
G2090	3,11%	7,75%	10,86%	Primäres Parkinson-Syndrom, nicht näher bezeichnet: Ohne Wirkungsfluktuation
M179	2,81%	7,66%	10,46%	Gonarthrose, nicht näher bezeichnet
H522	2,76%	12,05%	14,81%	Astigmatismus
G409	2,72%	5,84%	8,56%	Epilepsie, nicht näher bezeichnet
G250	2,71%	1,12%	3,83%	Essentieller Tremor

Als seltene Krankheiten, denen der Off-Label-Use von Tiaprid gegolten haben konnte, wurden frontotemporale Demenzen (G310; 1%) identifiziert.

3.7.20.3 Bewertung:

Tiaprid wurde bei etwa 87% off-label verordnet bei einem breiten Spektrum psychischer und neurologischer Krankheiten, hier insbesondere Tic-Störungen.

Als Mindestalter wurden 4 Jahre angenommen. Diese Altersgrenze konnte aus methodischen Gründen nicht gewürdigt werden. Etwa 5% der Patienten waren jünger als 14 Jahre entsprechend 2.054 bis 2.112 Patienten.

Das weibliche Geschlecht hatte einen Anteil von etwa 59% an den Versicherten, was sich angesichts der Heterogenität der Anwendungen nicht ohne unvertretbaren Aufwand aufklären ließ.

3.7.20.3.1 OLU-Relevanz aus Perspektive seltener Krankheiten

Als seltene Krankheiten, denen der Off-Label-Use von Tiaprid gegolten haben konnte, wurden frontotemporale Demenzen (G310; 1%) identifiziert.

3.7.20.3.2 OLU-Relevanz aus quantitativer Perspektive

Tiaprid wurde bei etwa 87% off-label eingesetzt.

3.7.21 Amisulprid (N05AL05)

3.7.21.1 Anwendungsgebiete (1999/2011/2016)

Amisulprid ist angezeigt für die Behandlung von akuten und chronischen schizophrenen Störungen:

produktive Zustände mit Wahnvorstellungen, Halluzinationen, Denkstörungen, Feindseligkeit, Misstrauen,

primär negative Zustände (Defektsyndrom) mit Affektverflachung, emotionalem und sozialem Rückzug.

Die optimale Behandlungsdauer ist nicht formal festgeschrieben.

Das Mindestalter wurde mit 15 Jahren angenommen („Bei Kindern und Jugendlichen unter 15 Jahren ist Amisulprid kontraindiziert, da die Unbedenklichkeit bislang nicht belegt ist“).

Operationalisierung der Anwendungsgebiete:

- F20.- Schizophrenie

Kritik der Operationalisierung:

Die Operationalisierbarkeit wurde als gut bewertet.

3.7.21.2 Ergebnisse:

3.7.21.2.1 Übersicht: Verordnungen nach Altersgruppen

Mit Amisulprid wurden n=62.966 (OLU + ILU) bzw. n=57.614 (ILU + IOLU) Patienten behandelt (Tab. 3.7.21.2.1.1). Bei 99,86% der Patienten standen der Auswertung ambulant und ggf. anläßlich eines stationären Aufenthaltes im Beobachtungszeitraum kodierte Diagnosen zur Verfügung, bei dem Rest ausschließlich anläßlich eines stationären Aufenthaltes kodierte Diagnosen. Patienten mit IOLU machten etwa 77% der OLU-Patienten aus, weshalb auf gesonderte Sichtung der Diagnosen in der IOLU-Gruppe verzichtet wurde. In erster Betrachtung gemäß Operationalisierung betrug ILU 63%, OLU 37% bzw. IOLU 31%.

Tabelle 3.7.21.2.1.1: Verordnung von Amisulprid im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU)

	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU	Anteil IOLU an OLU	Anteil ambulant
	17966	39648	23318	77,05%	
total	57614		62966		
total	31,2%	63,0%	37,0%		
ambulant	19092	38115	24762	77,10%	
	57207		62877		
	33,4%	60,6%	39,4%		99,86%

Die drei Gruppen (ILU, OLU, IOLU) wiesen – soweit die Datenschutzregelung dies ermessen lässt - ähnliche Altersverteilungen auf (Tab. 3.7.21.2.1.2) mit Häufungen in der 5. und 6. Dekade.

Tabelle 3.7.21.2.1.2: Verordnung von Amisulprid im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU
< 1	30		30
1 < 14	30	30	30
14 < 18	53	58	67
18 < 30	1794	5073	2241
30 < 40	2481	8131	3223
40 < 50	4325	11223	5591
50 < 60	4291	8796	5616
60 < 70	2305	3849	3003
70 < 80	1643	1995	2143
80 < 90	901	474	1214
90 < 100	159	45	202
>= 100	30		30
subtotal min	17955	39645	23303
subtotal max	18042	39674	23390
total min	57600		62948
total max	57716		63064
total min	31,2%	63,0%	37,0%
total max	31,3%	62,9%	37,1%

3.7.21.2.2 Übersicht: Verordnungen nach Geschlecht und Altersgruppen

Bei einem Anteil des weiblichen Geschlechts von etwa 51% („1“) war die Quote des OLU beim weiblichen Geschlecht um relativ etwa 40% höher, soweit die Datenschutzregelung dies zu ermessen erlaubte (Tab. 3.7.21.2.2.1; Abb. 3.7.21.2.2.1).

Tabelle 3.7.21.2.2.1: Verordnung von Amisulprid im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht (1=w, 2=m) (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	SEX	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU	SEX	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU
< 1	1	30		30	2	0	0	0
1 < 14	1	30	30	30	2	30	30	30
14 < 18	1	32	30	38	2	30	33	30
18 < 30	1	856	1260	1066	2	938	3813	1175
30 < 40	1	1257	2577	1631	2	1224	5554	1592
40 < 50	1	2407	5015	3086	2	1918	6208	2505
50 < 60	1	2639	4881	3422	2	1652	3915	2194
60 < 70	1	1483	2580	1927	2	822	1269	1076
70 < 80	1	1136	1474	1479	2	507	521	664
80 < 90	1	714	408	959	2	187	66	255

90 < 100	1	144	41	182	2	30	30	30
>= 100	1	30		30	2	0	0	0
subtotal min		10671	18238	13793		7251	21381	9464
subtotal max		10758	18296	13880		7338	21439	9551
total min		28909		32031		28632		30845
total max		29054		32176		28777		30990
total min		36,9%	56,9%	43,1%		25,3%	69,3%	30,7%
total max		37,0%	56,9%	43,1%		25,5%	69,2%	30,8%
total min								62876
total max								63166
total min				50,9%				49,1%
total max				50,9%				49,1%

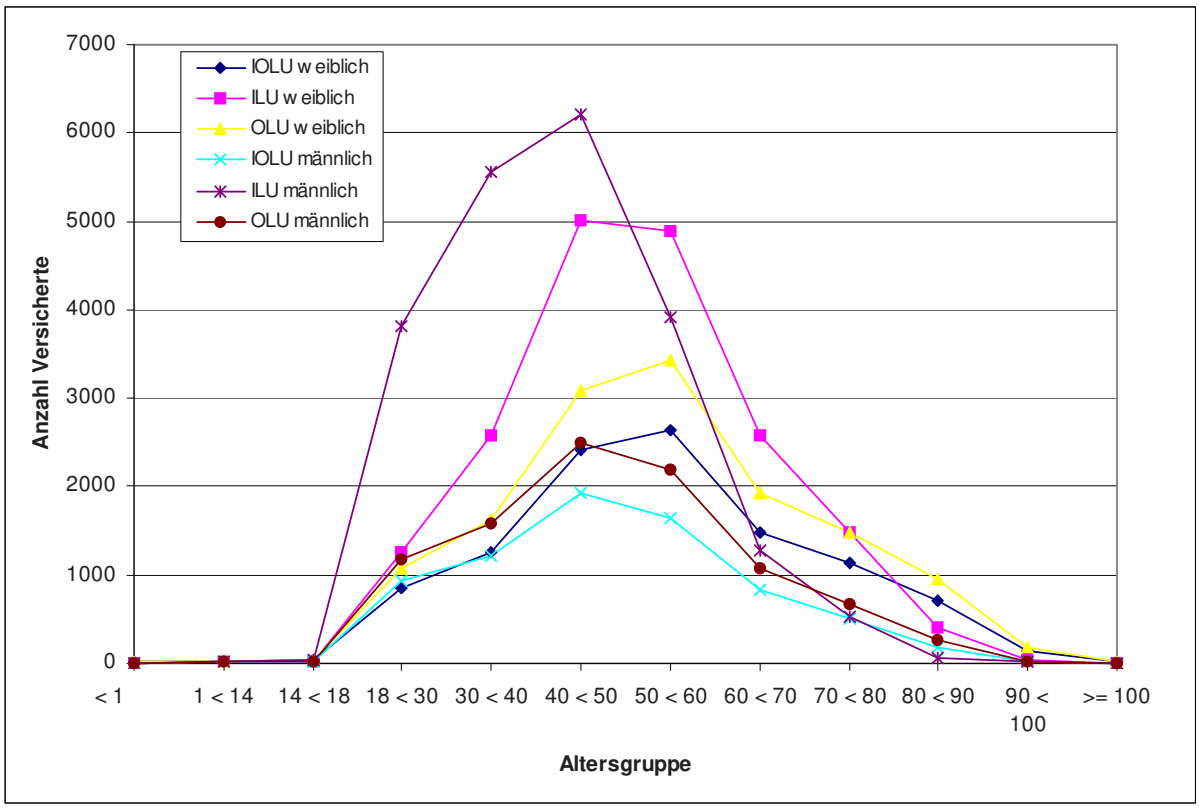


Abbildung 3.7.21.2.2.1: Verordnung von Amisulprid im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht

3.7.21.2.3 Analyse der Diagnosen in der In-Label-Gruppe

In der ILU-Gruppe fanden sich 65.302 Nennungen von 9 Kodes gemäß Operationalisierung, also etwa dem 1,6Fachen der Größe der ILU-Gruppe entsprechend (Tab. 3.7.21.2.3.1). Ursachen können nur Mehrfachkodierungen sein, also Komorbiditäten und oder infolge zwischen Ärzten und über die Quartale variierender Kodiergewohnheiten wechselnde Kodes, auch unterschiedliche Kodes zum selben Sachverhalt. Dennoch ist sicher, daß jedem Versicherten der ILU-Gruppe mindestens einmal einer dieser In-Label-Kodes zugeordnet wurde. Führend war der Kode F200 (Paranoide Schizophrenie) mit etwa 78% der ILU-Gruppe.

Tabelle 3.7.21.2.3.1: Verordnung von Amisulprid im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU): Versicherte mit Nennung der Indikationen

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen	Anteil an ILU total
F200	Paranoide Schizophrenie	30963	47,4%	78,09%
F201	Hebephrene Schizophrenie	2015	3,1%	5,08%
F202	Katatone Schizophrenie	906	1,4%	2,29%
F203	Undifferenzierte Schizophrenie	1471	2,3%	3,71%
F204	Postschizophrene Depression	1241	1,9%	3,13%
F205	Schizophrenes Residuum	9786	15,0%	24,68%
F206	Schizophrenia simplex	684	1,0%	1,73%
F208	Sonstige Schizophrenie	2718	4,2%	6,86%
F209	Schizophrenie, nicht näher bezeichnet	15518	23,8%	39,14%
			65302	
			ILU total	39648

3.7.21.2.4 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen

Als Mindestalter wurden 15 Jahre angenommen. Diese Altersgrenze konnte aus methodischen Gründen nicht gewürdigt werden. Gemäß Tabellen 3.7.21.2.2.1 und 3.7.21.2.4.1 waren etwa 0,005% bis 0,1% der Patienten jünger als 14 Jahre entsprechend 3 bis 90 Patienten.

Tabelle 3.7.21.2.4.1: Verordnung von Amisulprid im Alter von <18 Jahren (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	IOLU	ILU	OLU	ILU+OLU
< 1 min	0,00174%	0,00000%	0,00159%	0,002%
1 < 14 min	0,00174%	0,00159%	0,00159%	0,003%
14 < 18 min	0,09201%	0,09214%	0,10644%	0,199%
< 1 max	0,05198%	0,00000%	0,04757%	0,048%
1 < 14 max	0,05198%	0,04757%	0,04757%	0,095%
14 < 18 max	0,09183%	0,09197%	0,10624%	0,198%
AGEGROUP	IOLU	ILU	OLU	ILU+OLU
0 < 18 min	0,09549%	0,09373%	0,10961%	0,203%
0 < 18 max	0,19579%	0,13954%	0,20138%	0,341%

3.7.21.2.5 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen nach Geschlecht

Als Mindestalter wurden 15 Jahre angenommen. Diese Altersgrenze konnte aus methodischen Gründen nicht gewürdigt werden. Gemäß Tabellen 3.7.21.2.2.1 und 3.7.21.2.5.1 war der Anteil von Patienten jünger als 14 Jahre bei beiden Geschlechtern ähnlich, soweit die Datenschutzregelung eine Einschätzung zuließ.

Tabelle 3.7.21.2.5.1: Verordnung von Amisulprid im Alter von <18 Jahren (max/min gemäß Datenschutzregelung) nach Geschlecht

AGEGROUP	SEX	IOLU	ILU	OLU	SEX	IOLU	ILU	OLU
< 1 min	1	0,003%	0,000%	0,003%	2	0,000%	0,000%	0,000%
1 < 14 min	1	0,003%	0,003%	0,003%	2	0,003%	0,003%	0,003%
14 < 18 min	1	0,111%	0,003%	0,119%	2	0,003%	0,107%	0,003%
< 1 max	1	0,103%	0,000%	0,093%	2	0,000%	0,000%	0,000%
1 < 14 max	1	0,103%	0,093%	0,093%	2	0,104%	0,097%	0,097%
14 < 18 max	1	0,110%	0,093%	0,118%	2	0,104%	0,106%	0,097%
AGEGROUP	SEX	IOLU	ILU	OLU	SEX	IOLU	ILU	OLU
0 < 18 min	1	0,118%	0,006%	0,125%	2	0,007%	0,110%	0,006%
0 < 18 max	1	0,317%	0,186%	0,305%	2	0,208%	0,203%	0,194%

3.7.21.2.6 Analyse der Diagnosen in der Off-Label-Gruppe

In der OLU-Gruppe waren 1.628 Diagnosen mit 465.724 Nennungen zu sichten. An Rang 1 fand sich der Kode F329 (Depressive Episode, nicht näher bezeichnet) mit 41,9% der OLU-Gruppe, an Rang 3, 4, 8, 10 weitere Kodes zur Depression, an Rang 20 der Kode F220 (Wahnhafte Störung) mit 10,4% der OLU-Gruppe (Tab. 3.7.21.2.6.1). Insgesamt fand sich ein breites Spektrum psychischer – hier insbesondere Depression und Angststörung - und auch neurologischer Krankheiten, darunter die Parkinson-Krankheit. Die disjunkten Kodes konnten den Off-Label-Use vollständig (etwa 140%) erklären, wobei aber Unsicherheiten bestanden, inwieweit unvollständiges Kodieren (zum Beispiel kein Kodieren der Psychose bei Parkinson-Krankheit) zugrunde lag.

Tabelle 3.7.21.2.6.1: Verordnung von Amisulprid außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): die 30 häufigsten Diagnosen aus Kapitel F inklusive ausgewählter Kodes aus Kapitel G und R (308% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
F329	Depressive Episode, nicht näher bezeichnet	9768	8,1%	41,9%
F322	Schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome	3961	3,3%	17,0%
F321	Mittelgradige depressive Episode	3840	3,2%	16,5%
F332	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode ohne psychotische Symptome	3430	2,8%	14,7%
F331	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig mittelgradige Episode	3240	2,7%	13,9%
F29	Nicht näher bezeichnete nichtorganische Psychose	3155	2,6%	13,5%
F459	Somatoforme Störung, nicht näher bezeichnet	2697	2,2%	11,6%
F412	Angst und depressive Störung, gemischt	2427	2,0%	10,4%
F220	Wahnhafte Störung	2418	2,0%	10,4%
F432	Anpassungsstörungen	2416	2,0%	10,4%
F341	Dysthymia	2287	1,9%	9,8%
F171	Psychische und Verhaltensstörungen durch Tabak: Schädlicher Gebrauch	2240	1,9%	9,6%

F251	Schizoaffektive Störung, gegenwärtig depressiv	2213	1,8%	9,5%
F411	Generalisierte Angststörung	2114	1,8%	9,1%
F259	Schizoaffektive Störung, nicht näher bezeichnet	2072	1,7%	8,9%
F323	Schwere depressive Episode mit psychotischen Symptomen	1925	1,6%	8,3%
F419	Angststörung, nicht näher bezeichnet	1903	1,6%	8,2%
F339	Rezidivierende depressive Störung, nicht näher bezeichnet	1829	1,5%	7,8%
F03	Nicht näher bezeichnete Demenz	1774	1,5%	7,6%
F410	Panikstörung [episodisch paroxysmale Angst]	1764	1,5%	7,6%
F102	Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol: Abhängigkeitssyndrom	1650	1,4%	7,1%
F333	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode mit psychotischen Symptomen	1621	1,3%	7,0%
R42	Schwindel und Taumel	1598	1,3%	6,9%
F6031	Emotional instabile Persönlichkeitsstörung: Borderline-Typ	1533	1,3%	6,6%
F450	Somatisierungsstörung	1499	1,2%	6,4%
F252	Gemischte schizoaffektive Störung	1383	1,1%	5,9%
F431	Posttraumatische Belastungsstörung	1355	1,1%	5,8%
F328	Sonstige depressive Episoden	1323	1,1%	5,7%
F101	Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol: Schädlicher Gebrauch	1212	1,0%	5,2%
F430	Akute Belastungsreaktion	1128	0,9%	4,8%

Beim Vergleich der Häufigkeiten (Anteil an der Gruppe) der Nennungen der ICD-Kodes der OLU-Gruppe mit den Häufigkeiten derselben Kodes der ILU-Gruppe wurden 49 Kodes der OLU-Gruppe in der ILU-Gruppe nicht angetroffen. Die angetroffenen Kodes bedeuten, daß in der ILU-Gruppe alle Diagnosen als Komorbiditäten oder Diagnosewechsel im Beobachtungszeitraum vertreten waren, die in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use hätten motiviert haben können, sofern es sich nicht um scheinbaren Off-Label-Use infolge unvollständiger Kodierung handelte. 1.045 Kodes waren in der OLU-Gruppe häufiger als in der ILU-Gruppe, 583 Kodes in der ILU-Gruppe (Abb. 3.7.21.2.6.1). Formallogisch kann nicht davon ausgegangen werden, nur die in der OLU-Gruppe häufigeren Diagnosen kämen als Motiv für einen Off-Label-Use in Frage, denn z.B. eine Komorbidität in der ILU-Gruppe kann sehr wohl in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use initiiert haben. Zu den – nicht zwangsläufig disjunkten - Diagnosen mit den größten Unterschieden der Häufigkeiten gehörten Depressionen und Angststörungen, die den Off-Label-Use sinnvoll erklären könnten (Tab. 3.7.21.2.6.2).

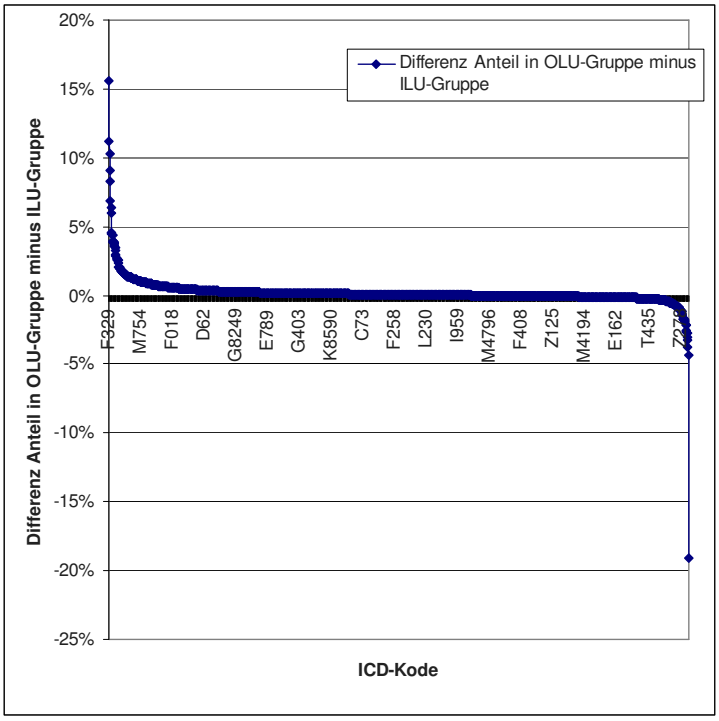


Abbildung 3.7.21.2.6.1: Verordnung von Amisulprid außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe)

Tabelle 3.7.21.2.6.2: Verordnung von Amisulprid außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Die 20 Diagnosen mit den größten Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) der Diagnosen (135% der ILU-Gruppe, 255% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	Differenz Anteil in OLU-Gruppe minus ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an ILU total	ErsterWert von Anteil an OLU-Gruppe	ErsterWert von ICD_TITEL_2010/2011
F329	15,61%	26,28%	41,89%	Depressive Episode, nicht näher bezeichnet
F322	11,18%	5,81%	16,99%	Schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome
F332	10,28%	4,43%	14,71%	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode ohne psychotische Symptome
F331	9,08%	4,82%	13,89%	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig mittelgradige Episode
F321	8,24%	8,23%	16,47%	Mittelgradige depressive Episode
F341	6,89%	2,91%	9,81%	Dysthymia
F412	6,36%	4,05%	10,41%	Angst und depressive Störung, gemischt

I1090	5,95%	25,61%	31,56%	Essentielle Hypertonie, nicht näher bezeichnet: Ohne Angabe einer hypertensiven Krise
F333	4,55%	2,40%	6,95%	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode mit psychotischen Symptomen
I1000	4,47%	11,95%	16,42%	Benigne essentielle Hypertonie: Ohne Angabe einer hypertensiven Krise
F323	4,36%	3,90%	8,26%	Schwere depressive Episode mit psychotischen Symptomen
F410	3,93%	3,63%	7,56%	Panikstörung [episodisch paroxysmale Angst]
F411	3,88%	5,18%	9,07%	Generalisierte Angststörung
F432	3,85%	6,51%	10,36%	Anpassungsstörungen
F339	3,85%	3,99%	7,84%	Rezidivierende depressive Störung, nicht näher bezeichnet
F03	3,79%	3,82%	7,61%	Nicht näher bezeichnete Demenz
F431	3,64%	2,17%	5,81%	Posttraumatische Belastungsstörung
F6031	3,56%	3,01%	6,57%	Emotional instabile Persönlichkeitsstörung: Borderline-Typ
F450	3,45%	2,98%	6,43%	Somatisierungsstörung
M512	3,30%	3,43%	6,73%	Sonstige näher bezeichnete Bandscheibenverlagerung

Als seltene Krankheiten, denen der Off-Label-Use von Amisulprid gegolten haben konnte, wurden Chorea Huntington (G10; 0,5%) und frontotemporale Demenzen (G310; 0,3%) identifiziert.

3.7.21.3 Bewertung:

Amisulprid wurde bei etwa 37% off-label verordnet bei einem breiten Spektrum psychischer – hier insbesondere Depression und Angststörungen - und auch neurologischer Krankheiten.

Als Mindestalter wurden 15 Jahre angenommen. Diese Altersgrenze konnte aus methodischen Gründen nicht gewürdigt werden. Etwa 0,005% bis 0,1% der Patienten waren jünger als 14 Jahre entsprechend 3 bis 90 Patienten.

Das weibliche Geschlecht hatte einen Anteil von etwa 51% an den Versicherten.

3.7.21.3.1 OLU-Relevanz aus Perspektive seltener Krankheiten

Als seltene Krankheiten, denen der Off-Label-Use von Amisulprid gegolten haben konnte, wurden Chorea Huntington (G10; 0,5%) und frontotemporale Demenzen (G310; 0,3%) identifiziert.

3.7.21.3.2 OLU-Relevanz aus quantitativer Perspektive

Amisulprid wurde bei etwa 37% off-label eingesetzt.

3.7.22 Lithium (N05AN01)

3.7.22.1 Anwendungsgebiete (2008/2015)

- Zur Prophylaxe der bipolaren affektiven Störung und Episoden einer Major Depression.
- Bei bestimmten akuten Depressionen, z. B. bei Therapieresistenz oder Unverträglichkeit von Antidepressiva.
- Therapie der manischen Episode.

Die optimale Behandlungsdauer ist nicht formal festgeschrieben.

Das Mindestalter wurde mit 12 Jahren angenommen („Die Anwendung von lithiumhaltigen Arzneimitteln bei Kindern unter 12 Jahren wird nicht empfohlen, da bei dieser Altersgruppe keine Daten zur Wirksamkeit und Unbedenklichkeit vorliegen.“).

Operationalisierung der Anwendungsgebiete:

- F30.- Manische Episode
- F31.- Bipolare affektive Störung
- F32.- Depressive Episode
- F33.- Rezidivierende depressive Störung

Kritik der Operationalisierung:

Die Operationalisierbarkeit wurde als gut bewertet. Irrtümlich war Kode F33.- nicht in die Operationalisierung einbezogen worden, weshalb Rekonstruktionen notwendig wurden.

3.7.22.2 Ergebnisse:

3.7.22.2.1 Übersicht: Verordnungen nach Altersgruppen

Mit Lithium wurden n=87.548 (OLU + ILU) bzw. n=81.628 (ILU + IOLU) Patienten behandelt (Tab. 3.7.22.2.1.1). Bei 99,92% der Patienten standen der Auswertung ambulant und ggf. anläßlich eines stationären Aufenthaltes im Beobachtungszeitraum kodierte Diagnosen zur Verfügung, bei dem Rest ausschließlich anläßlich eines stationären Aufenthaltes kodierte Diagnosen. Patienten mit IOLU machten etwa 52% der OLU-Patienten aus, weshalb auf gesonderte Sichtung der Diagnosen in der IOLU-Gruppe verzichtet wurde. In erster Betrachtung gemäß Operationalisierung betrug ILU 86%, OLU 14% bzw. IOLU 8%.

Tabelle 3.7.22.2.1.1: Verordnung von Lithium im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU)

	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU	Anteil IOLU an OLU	Anteil ambulant
	6475	75153	12395	52,24%	
total	81628		87548		
total	7,9%	85,8%	14,2%		
ambulant	7602	73423	14056	54,08%	
	81025		87479		
	9,4%	83,9%	16,1%		99,92%

Die drei Gruppen (ILU, OLU, IOLU) wiesen – soweit die Datenschutzregelung dies ermessen lässt - ähnliche Altersverteilungen auf (Tab. 3.7.22.2.1.2) mit Häufungen in der 5. und 6. Dekade.

Tabelle 3.7.22.2.1.2: Verordnung von Lithium im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU
< 1	30		30
1 < 14	30	30	30
14 < 18	30	71	37
18 < 30	433	3284	701
30 < 40	763	6460	1400
40 < 50	1446	16880	3092
50 < 60	1572	19641	3295
60 < 70	1043	14633	2045
70 < 80	911	11650	1438
80 < 90	245	2400	344
90 < 100	30	122	30
>= 100			
subtotal min	6417	75142	12355
subtotal max	6533	75171	12442
total min	81559		87497
total max	81704		87613
total min	7,9%	85,9%	14,1%
total max	8,0%	85,8%	14,2%

3.7.22.2.2 Übersicht: Verordnungen nach Geschlecht und Altersgruppen

Bei einem Anteil des weiblichen Geschlechts von etwa 59% („1“) war die Quote des OLU beim männlichen Geschlecht um relativ etwa 38% höher, soweit die Datenschutzregelung dies zu ermessen erlaubte (Tab. 3.7.22.2.2.1; Abb. 3.7.22.2.2.1).

Tabelle 3.7.22.2.2.1: Verordnung von Lithium im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht (1=w, 2=m) (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	SEX	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU	SEX	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU
< 1	1	30		30	2	0	0	0
1 < 14	1	30	30	30	2	30	30	30
14 < 18	1	30	37	30	2	30	34	30
18 < 30	1	167	1689	262	2	266	1595	439
30 < 40	1	314	3549	561	2	449	2911	839
40 < 50	1	677	9829	1392	2	769	7051	1700
50 < 60	1	841	11425	1657	2	731	8216	1638
60 < 70	1	636	9043	1213	2	407	5590	832
70 < 80	1	614	7865	946	2	297	3785	492
80 < 90	1	181	1801	254	2	64	599	90

90 < 100	1	30	113	30	2	30	30	30
>= 100	1				2	0	0	0
subtotal min		3434	45352	6289		2986	29783	6033
subtotal max		3550	45381	6405		3073	29841	6120
total min		48786		51641		32769		35816
total max		48931		51786		32914		35961
total min		7,0%	87,8%	12,2%		9,1%	83,2%	16,8%
total max		7,3%	87,6%	12,4%		9,3%	83,0%	17,0%
total min								87457
total max								87747
total min				59,0%				41,0%
total max				59,0%				41,0%

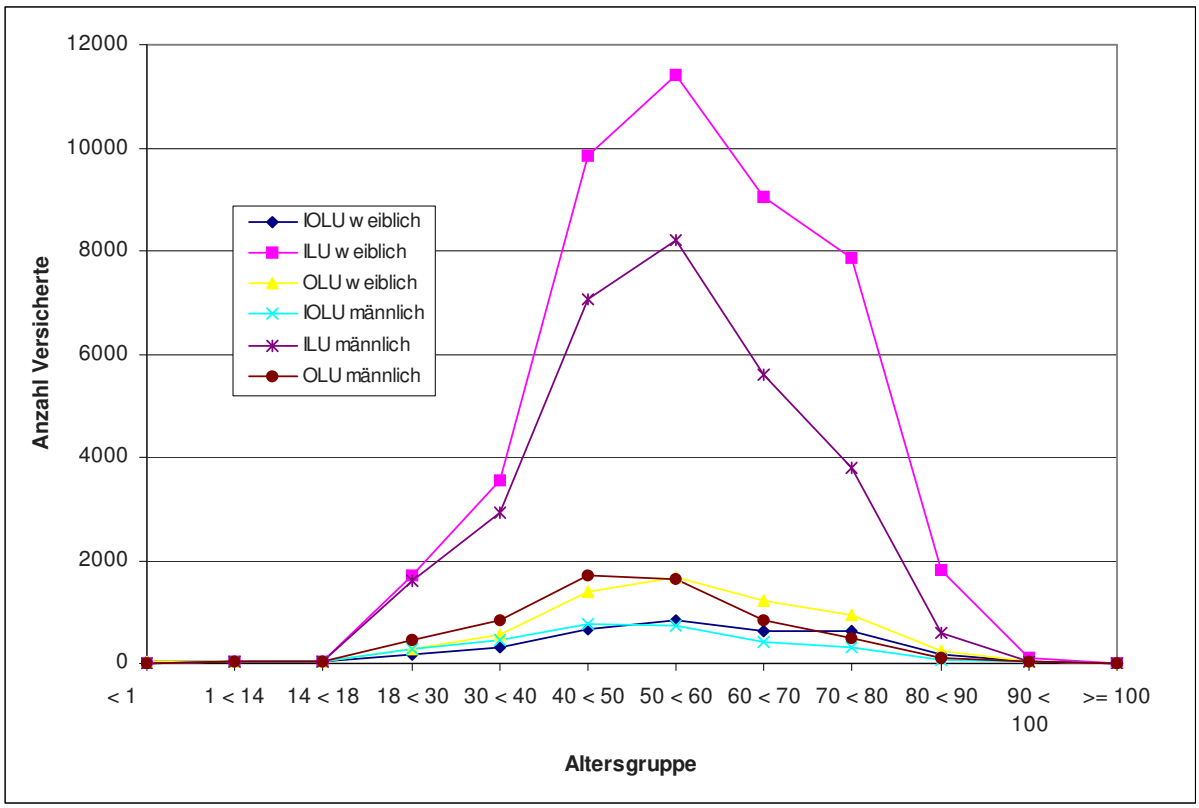


Abbildung 3.7.22.2.2.1: Verordnung von Lithium im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht

3.7.22.2.3 Analyse der Diagnosen in der In-Label-Gruppe

In der ILU-Gruppe fanden sich 182.473 Nennungen von 21 Kodes gemäß Operationalisierung, also mehr als dem Doppelten der Größe der ILU-Gruppe entsprechend (Tab. 3.7.22.2.3.1). Ursachen können nur Mehrfachkodierungen sein, also Komorbiditäten und oder infolge zwischen Ärzten und über die Quartale variierender Kodiergewohnheiten wechselnde Kodes, auch unterschiedliche Kodes zum selben Sachverhalt. Dennoch ist sicher, daß jedem Versicherten der ILU-Gruppe mindestens einmal einer dieser In-Label-Kodes zugeordnet wurde. Führend war der

unspezifische Kode F329 (Depressive Episode, nicht näher bezeichnet) mit etwa 64% der ILU-Gruppe.

Tabelle 3.7.22.2.3.1: Verordnung von Lithium im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU): Versicherte mit Nennung der Indikationen

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen	Anteil an ILU total
F300	Hypomanie	545	0,3%	0,73%
F301	Manie ohne psychotische Symptome	750	0,4%	1,00%
F302	Manie mit psychotischen Symptomen	1314	0,7%	1,75%
F308	Sonstige manische Episoden	261	0,1%	0,35%
F309	Manische Episode, nicht näher bezeichnet	2015	1,1%	2,68%
F310	Bipolare affektive Störung, gegenwärtig hypomanische Episode	5139	2,8%	6,84%
F311	Bipolare affektive Störung, gegenwärtig manische Episode ohne psychotische Symptome	5277	2,9%	7,02%
F312	Bipolare affektive Störung, gegenwärtig manische Episode mit psychotischen Symptomen	4508	2,5%	6,00%
F313	Bipolare affektive Störung, gegenwärtig leichte oder mittelgradige depressive Episode	13568	7,4%	18,05%
F314	Bipolare affektive Störung, gegenwärtig schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome	10265	5,6%	13,66%
F315	Bipolare affektive Psychose, gegenwärtig schwere depressive Episode mit psychotischen Symptomen	2756	1,5%	3,67%
F316	Bipolare affektive Psychose, gegenwärtig gemischte Episode	6307	3,5%	8,39%
F317	Bipolare affektive Psychose, gegenwärtig remittiert	11351	6,2%	15,10%
F318	Sonstige bipolare affektive Störungen	4210	2,3%	5,60%
F319	Bipolare affektive Störung, nicht näher bezeichnet	21882	12,0%	29,12%
F320	Leichte depressive Episode	4105	2,2%	5,46%
F321	Mittelgradige depressive Episode	13088	7,2%	17,42%
F322	Schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome	15894	8,7%	21,15%
F323	Schwere depressive Episode mit psychotischen Symptomen	5244	2,9%	6,98%
F328	Sonstige depressive Episoden	6012	3,3%	8,00%
F329	Depressive Episode, nicht näher bezeichnet	47982	26,3%	63,85%
			182473	
			ILU total	75153

3.7.22.2.4 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen

Als Mindestalter wurden 12 Jahre angenommen. Diese Altersgrenze konnte aus methodischen Gründen nicht gewürdigt werden. Gemäß Tabellen 3.7.22.2.2.1 und 3.7.22.2.4.1 waren etwa 0,003% bis 0,1% der Patienten jünger als 14 Jahre entsprechend 3 bis 90 Patienten.

Tabelle 3.7.22.2.4.1: Verordnung von Lithium im Alter von <18 Jahren (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	IOLU	ILU	OLU	ILU+OLU
< 1 min	0,00123%	0,00000%	0,00114%	0,001%
1 < 14 min	0,00123%	0,00114%	0,00114%	0,002%
14 < 18 min	0,00123%	0,08115%	0,04229%	0,123%
< 1 max	0,03672%	0,00000%	0,03424%	0,034%
1 < 14 max	0,03672%	0,03424%	0,03424%	0,068%
14 < 18 max	0,03672%	0,08104%	0,04223%	0,123%
AGEGROUP	IOLU	ILU	OLU	ILU+OLU
0 < 18 min	0,00368%	0,08229%	0,04457%	0,127%
0 < 18 max	0,11015%	0,11528%	0,11071%	0,226%

3.7.22.2.5 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen nach Geschlecht

Als Mindestalter wurden 12 Jahre angenommen. Diese Altersgrenze konnte aus methodischen Gründen nicht gewürdigt werden. Gemäß Tabellen 3.7.22.2.2.1 und 3.7.22.2.5.1 war der Anteil von Patienten jünger als 14 Jahre bei beiden Geschlechtern ähnlich, soweit die Datenschutzregelung eine Einschätzung zuließ.

Tabelle 3.7.22.2.5.1: Verordnung von Lithium im Alter von <18 Jahren (max/min gemäß Datenschutzregelung) nach Geschlecht

AGEGROUP	SEX	IOLU	ILU	OLU	SEX	IOLU	ILU	OLU
< 1 min	1	0,002%	0,000%	0,002%	2	0,000%	0,000%	0,000%
1 < 14 min	1	0,002%	0,002%	0,002%	2	0,003%	0,003%	0,003%
14 < 18 min	1	0,002%	0,072%	0,002%	2	0,003%	0,095%	0,003%
< 1 max	1	0,061%	0,000%	0,058%	2	0,000%	0,000%	0,000%
1 < 14 max	1	0,061%	0,058%	0,058%	2	0,091%	0,083%	0,083%
14 < 18 max	1	0,061%	0,071%	0,058%	2	0,091%	0,095%	0,083%
AGEGROUP	SEX	IOLU	ILU	OLU	SEX	IOLU	ILU	OLU
0 < 18 min	1	0,006%	0,074%	0,006%	2	0,006%	0,098%	0,006%
0 < 18 max	1	0,184%	0,129%	0,174%	2	0,182%	0,178%	0,167%

3.7.22.2.6 Analyse der Diagnosen in der Off-Label-Gruppe

In der OLU-Gruppe waren 883 Diagnosen mit 188.042 Nennungen zu sichten. An Rang 2 fand sich der Kode F200 (paranoide Schizophrenie) mit 20,3% der OLU-Gruppe, an Rang 4 der Kode F29 (Nicht näher bezeichnete nichtorganische Psychose) mit 19,3%, an Rang 8 der Kode F259 (Schizoaffektive Störung, nicht näher bezeichnet) mit 17,2% der OLU-Gruppe (Tab. 3.7.22.2.6.1). Mindestens 16,7% und höchsten 45% galten Kodes aus dem Bereich F33.- (Rezidivierende depressive Störung), also einem In-Label-Use, wodurch sich der Off-Label-Use auf – konservativ zugunsten In-Label-Use – 7,8% reduzierte. Insgesamt fand sich ein breites Spektrum psychischer – hier insbesondere Schizophrenien und schizoaffektive Störungen - und auch neurologischer

Krankheiten, darunter insbesondere der Cluster-Kopfschmerz. Die disjunkten Kodes konnten den Off-Label-Use nahezu vollständig (etwa 98%) erklären.

Tabelle 3.7.22.2.6.1: Verordnung von Lithium außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): die 20 häufigsten Diagnosen aus Kapitel F inklusive ausgewählter Kodes aus Kapitel G und R (208% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
F200	Paranoide Schizophrenie	2512	6,1%	20,3%
F29	Nicht näher bezeichnete nichtorganische Psychose	2394	5,8%	19,3%
F259	Schizoaffektive Störung, nicht näher bezeichnet	2131	5,1%	17,2%
F332	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode ohne psychotische Symptome	2075	5,0%	16,7%
F209	Schizophrenie, nicht näher bezeichnet	1808	4,4%	14,6%
F252	Gemischte schizoaffektive Störung	1731	4,2%	14,0%
F331	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig mittelgradige Episode	1508	3,6%	12,2%
F251	Schizoaffektive Störung, gegenwärtig depressiv	1470	3,6%	11,9%
F339	Rezidivierende depressive Störung, nicht näher bezeichnet	1455	3,5%	11,7%
F250	Schizoaffektive Störung, gegenwärtig manisch	1217	2,9%	9,8%
F205	Schizophrenes Residuum	1050	2,5%	8,5%
F171	Psychische und Verhaltensstörungen durch Tabak: Schädlicher Gebrauch	992	2,4%	8,0%
F459	Somatoforme Störung, nicht näher bezeichnet	836	2,0%	6,7%
F341	Dysthymia	802	1,9%	6,5%
G440	Cluster-Kopfschmerz	687	1,7%	5,5%
F334	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig remittiert	661	1,6%	5,3%
F432	Anpassungsstörungen	639	1,5%	5,2%
F340	Zyklothymia	617	1,5%	5,0%
F333	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode mit psychotischen Symptomen	589	1,4%	4,8%
F412	Angst und depressive Störung, gemischt	561	1,4%	4,5%

Beim Vergleich der Häufigkeiten (Anteil an der Gruppe) der Nennungen der ICD-Kodes der OLU-Gruppe mit den Häufigkeiten derselben Kodes der ILU-Gruppe wurden alle Kodes der OLU-Gruppe in der ILU-Gruppe angetroffen. Die angetroffenen Kodes bedeuten, daß in der ILU-Gruppe alle Diagnosen als Komorbiditäten oder Diagnosewechsel im Beobachtungszeitraum vertreten waren, die in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use hätten motiviert haben können, sofern es sich nicht um scheinbaren Off-Label-Use infolge unvollständiger Kodierung handelte. 76 Kodes waren in der OLU-Gruppe häufiger als in der ILU-Gruppe, 807 Kodes in der ILU-Gruppe (Abb.

3.7.22.2.6.1). Formallogisch kann nicht davon ausgegangen werden, nur die in der OLU-Gruppe häufigeren Diagnosen kämen als Motiv für einen Off-Label-Use in Frage, denn z.B. eine Komorbidität in der ILU-Gruppe kann sehr wohl in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use initiiert haben. Zu den – nicht zwangsläufig disjunkten - Diagnosen mit den größten Unterschieden der Häufigkeiten gehörten Schizophrenien, schizoaffektive Störungen, Cluster-Kopfschmerz, die den Off-Label-Use sinnvoll erklären könnten (Tab. 3.7.22.2.6.2), aber keine Kodes aus dem Bereich F33.- Rezidivierende depressive Störung, die in der ILU-Gruppe durchgehend häufiger genannt wurden. Letzteres wäre dadurch erklärbar, daß in einem erheblichen Teil des – zutreffend - In-Label-Use operationalisierenden Kodes F329 (Depressive Episode, nicht näher bezeichnet) rezidivierende Depressionen verbergen.

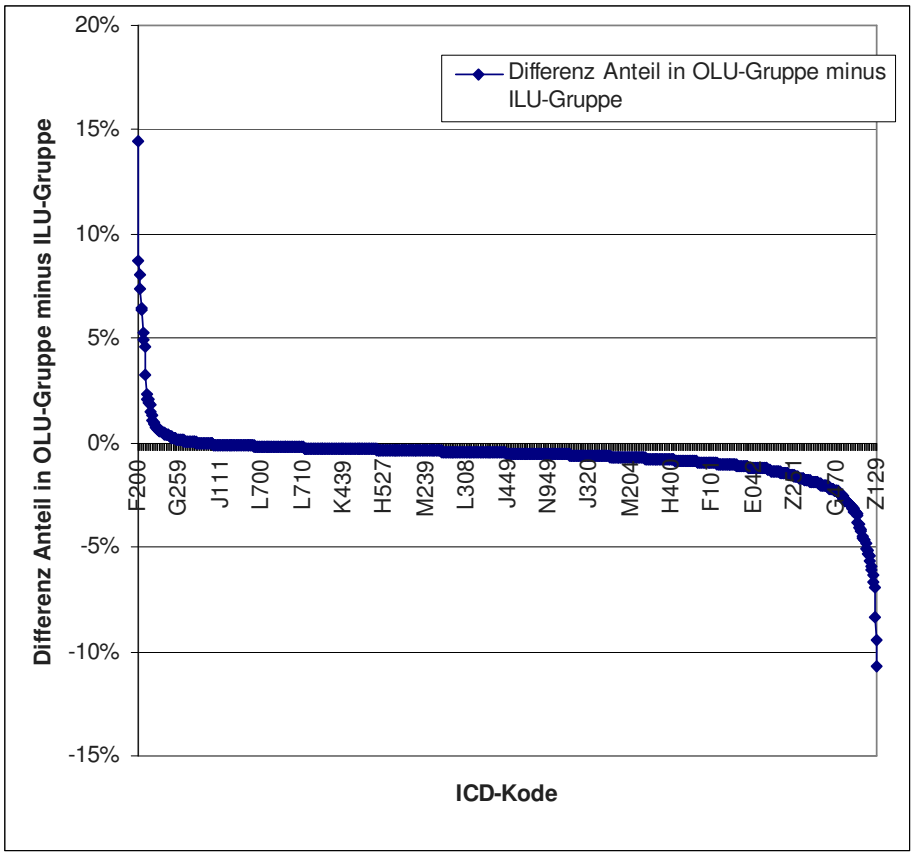


Abbildung 3.7.22.2.6.1: Verordnung von Lithium außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe)

Tabelle 3.7.22.2.6.2: Verordnung von Lithium außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Die 20 Diagnosen mit den größten Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) der Diagnosen (65% der ILU-Gruppe, 150% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	Differenz Anteil in OLU-Gruppe minus ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an ILU total	ErsterWert von Anteil an OLU-Gruppe	ErsterWert von ICD_TITEL_2010/2011
F200	14,44%	5,82%	20,27%	Paranoide Schizophrenie
F209	8,71%	5,88%	14,59%	Schizophrenie, nicht näher bezeichnet
F259	8,04%	9,15%	17,19%	Schizoaffektive Störung, nicht näher bezeichnet
F252	7,41%	6,55%	13,97%	Gemischte schizoaffektive Störung
F205	6,46%	2,01%	8,47%	Schizophrenes Residuum
F29	6,41%	12,91%	19,31%	Nicht näher bezeichnete nichtorganische Psychose
F250	5,27%	4,55%	9,82%	Schizoaffektive Störung, gegenwärtig manisch
G440	4,94%	0,60%	5,54%	Cluster-Kopfschmerz
F251	4,60%	7,26%	11,86%	Schizoaffektive Störung, gegenwärtig depressiv
F799	3,26%	0,79%	4,05%	Nicht näher bezeichnete Intelligenzminderung: Ohne Angabe einer Verhaltensstörung
F258	2,32%	1,75%	4,07%	Sonstige schizoaffektive Störungen
F711	2,04%	0,24%	2,28%	Mittelgradige Intelligenzminderung: Deutliche Verhaltensstörung, die Beobachtung oder Behandlung erfordert
F701	2,04%	0,40%	2,44%	Leichte Intelligenzminderung: Deutliche Verhaltensstörung, die Beobachtung oder Behandlung erfordert
G409	1,89%	2,90%	4,79%	Epilepsie, nicht näher bezeichnet
F220	1,85%	2,13%	3,98%	Wahnhafte Störung
F208	1,47%	0,98%	2,44%	Sonstige Schizophrenie
F201	1,30%	0,34%	1,65%	Hebephrene Schizophrenie
F721	1,11%	0,12%	1,23%	Schwere Intelligenzminderung: Deutliche Verhaltensstörung, die Beobachtung oder Behandlung erfordert
F718	0,95%	0,21%	1,16%	Mittelgradige Intelligenzminderung: Sonstige Verhaltensstörung
F709	0,92%	0,31%	1,23%	Leichte Intelligenzminderung: Ohne Angabe einer Verhaltensstörung

Seltene Krankheiten, denen der Off-Label-Use von Lithium gegolten haben konnte, wurden nicht identifiziert.

3.7.22.3 Bewertung:

Lithium wurde nach Rekonstruktionen bei etwa 8% off-label verordnet bei einem breiten Spektrum psychischer – hier insbesondere Schizophrenien, schizoaffektive Störungen - und auch neurologischer Krankheiten (Cluster-Kopfschmerz).

Als Mindestalter wurden 12 Jahre angenommen. Diese Altersgrenze konnte aus methodischen Gründen nicht gewürdigt werden. Etwa 0,003% bis 0,1% der Patienten waren jünger als 14 Jahre entsprechend 3 bis 90 Patienten.

Das weibliche Geschlecht hatte einen Anteil von etwa 59% an den Versicherten, was mit der Geschlechtswendigkeit der affektiven Störungen vereinbar wäre.

3.7.22.3.1 OLU-Relevanz aus Perspektive seltener Krankheiten

Seltene Krankheiten, denen der Off-Label-Use von Lithium gegolten haben konnte, wurden nicht identifiziert.

3.7.22.3.2 OLU-Relevanz aus quantitativer Perspektive

Lithium wurde bei etwa 8% off-label eingesetzt.

3.7.23 Prothipendyl (N05AX07)

3.7.23.1 Anwendungsgebiete (2005/2014)

Zur Dämpfung bei psychomotorischen Unruhe- und Erregungszuständen im Rahmen psychiatrischer Grunderkrankungen

Die optimale Behandlungsdauer ist nicht formal festgeschrieben.

Das Mindestalter wurde mit 18 Jahren angenommen („Zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Prothipendyl bei Kindern und Jugendlichen liegen keine ausreichenden Studien vor. Deshalb sollte Prothipendyl bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nur unter besonderer Berücksichtigung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses verordnet werden.“).

Operationalisierung der Anwendungsgebiete:

- R45.- Symptome, die die Stimmung betreffen

Kritik der Operationalisierung:

Die Operationalisierbarkeit wurde als gut bewertet.

3.7.23.2 Ergebnisse:

3.7.23.2.1 Übersicht: Verordnungen nach Altersgruppen

Mit Prothipendyl wurden n=94.448 (OLU + ILU) bzw. n=72.330 (ILU + IOLU) Patienten behandelt (Tab. 3.7.23.2.1.1). Bei 99,91% der Patienten standen der Auswertung ambulant und ggf. anläßlich eines stationären Aufenthaltes im Beobachtungszeitraum kodierte Diagnosen zur Verfügung, bei dem Rest ausschließlich anläßlich eines stationären Aufenthaltes kodierte Diagnosen. Patienten mit IOLU machten etwa 74% der OLU-Patienten aus, weshalb auf gesonderte Sichtung der Diagnosen in der IOLU-Gruppe verzichtet wurde. In erster Betrachtung gemäß Operationalisierung betrug ILU 11%, OLU 89% bzw. IOLU 86%.

Tabelle 3.7.23.2.1.1: Verordnung von Prothipendyl im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter off-label-use (OLU) und als inzidenter off-label-use (IOLU)

	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU	Anteil IOLU an OLU	Anteil ambulant
	61933	10397	84051	73,69%	
total	72330		94448		
total	85,6%	11,0%	89,0%		
ambulant	63255	8757	85604	73,89%	
	72012		94361		
	87,8%	9,3%	90,7%		99,91%

Die drei Gruppen (ILU, OLU, IOLU) wiesen – soweit die Datenschutzregelung dies ermessen lässt - ähnliche Altersverteilungen auf (Tab. 3.7.23.2.1.2) mit Häufungen in der 5. bis 9. Dekade.

Tabelle 3.7.23.2.1.2: Verordnung von Prothipendyl im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter off-label-use (OLU) und als inzidenter off-label-use (IOLU) nach Altersgruppen (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU
< 1			
1 < 14	73	30	88
14 < 18	69	30	80
18 < 30	4475	546	5365
30 < 40	6751	688	8436
40 < 50	12880	1384	16639
50 < 60	13630	1480	18066
60 < 70	7523	1218	10980
70 < 80	7719	1931	11541
80 < 90	6906	2406	10108
90 < 100	1861	706	2676
>= 100	46	30	72
subtotal min	61933	10362	84051
subtotal max	61933	10449	84051
total min	72295		94413
total max	72382		94500
total min	85,7%	11,0%	89,0%
total max	85,6%	11,1%	88,9%

3.7.23.2.2 Übersicht: Verordnungen nach Geschlecht und Altersgruppen

Bei einem Anteil des weiblichen Geschlechts von etwa 61% („1“) war die Quote des OLU bei beiden Geschlechtern ähnlich, soweit die Datenschutzregelung dies zu ermessen erlaubte (Tab. 3.7.23.2.2.1; Abb. 3.7.23.2.2.1).

Tabelle 3.7.23.2.2.1: Verordnung von Prothipendyl im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter off-label-use (OLU) und als inzidenter off-label-use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht (1=w, 2=m) (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	SEX	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU	SEX	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU
< 1	1				2	0	0	0
1 < 14	1	36	30	43	2	37	30	45
14 < 18	1	38	30	43	2	31	30	37
18 < 30	1	2428	313	2900	2	2047	233	2465
30 < 40	1	3512	330	4386	2	3239	358	4050
40 < 50	1	7148	745	9272	2	5732	639	7367
50 < 60	1	8139	872	10689	2	5491	608	7377
60 < 70	1	4563	690	6621	2	2960	528	4359
70 < 80	1	4828	1162	7335	2	2891	769	4206
80 < 90	1	4970	1723	7386	2	1936	683	2722
90 < 100	1	1535	575	2233	2	326	131	443
>= 100	1	42	30	66	2	30	30	30
subtotal min		37239	6413	50974		24691	3952	33072

subtotal max		37239	6500	50974		24720	4039	33101
total min		43652		57387		28643		37024
total max		43739		57474		28759		37140
total min		85,3%	11,2%	88,8%		86,2%	10,7%	89,3%
total max		85,1%	11,3%	88,7%		86,0%	10,9%	89,1%
total min								94411
total max								94614
total min				60,8%				39,2%
total max				60,7%				39,3%

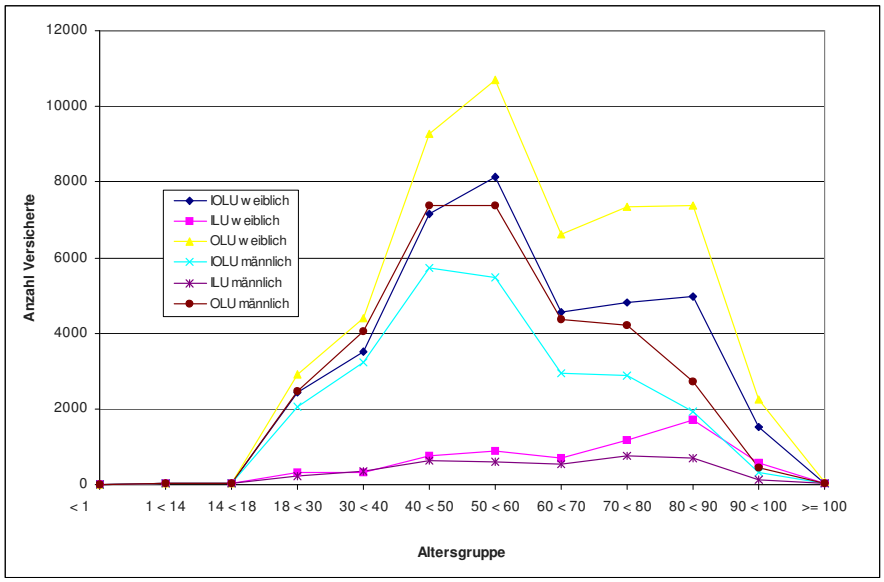


Abbildung 3.7.23.2.2.1: Verordnung von Prothipendyl im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter off-label-use (OLU) und als inzidenter off-label-use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht

3.7.23.2.3 Analyse der Diagnosen in der In-Label-Gruppe

In der ILU-Gruppe fanden sich 11.215 Nennungen von 9 Kodes gemäß Operationalisierung, also der Größe der ILU-Gruppe entsprechend (Tab. 3.7.23.2.3.1). Führend war der Kode R451 (Ruhelosigkeit und Erregung) mit etwa 73% der ILU-Gruppe.

Tabelle 3.7.23.2.3.1: Verordnung von Prothipendyl im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU): Versicherte mit Nennung der Indikationen

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen	Anteil an ILU total
R450	Nervosität	1276	11,4%	12,27%
R451	Ruhelosigkeit und Erregung	7637	68,1%	73,45%
R452	Unglücklichsein	61	0,5%	0,59%
R453	Demoralisierung und Apathie	97	0,9%	0,93%
R454	Reizbarkeit und Wut	154	1,4%	1,48%

R455	Feindseligkeit	93	0,8%	0,89%
R456	Körperliche Gewalt	102	0,9%	0,98%
R457	Emotioneller Schock oder Stress, nicht näher bezeichnet	55	0,5%	0,53%
R458	Sonstige Symptome, die die Stimmung betreffen	1740	15,5%	16,74%
			11215	
			ILU total	10397
				1,07868

3.7.23.2.4 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen

Als Mindestalter wurden 18 Jahre angenommen. Gemäß Tabellen 3.7.23.2.2.1 und 3.7.23.2.4.1 waren etwa 0,2% der Patienten jünger als 18 Jahre entsprechend 170 bis 228 Patienten.

Tabelle 3.7.23.2.4.1: Verordnung von Prothipendyl im Alter von <18 Jahren (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	IOLU	ILU	OLU	ILU+OLU
< 1 min	0,00000%	0,00000%	0,00000%	0,000%
1 < 14 min	0,10098%	0,00106%	0,09321%	0,094%
14 < 18 min	0,09544%	0,00106%	0,08473%	0,086%
< 1 max	0,00000%	0,00000%	0,00000%	0,000%
1 < 14 max	0,10085%	0,03175%	0,09312%	0,125%
14 < 18 max	0,09533%	0,03175%	0,08466%	0,116%
AGEGROUP	IOLU	ILU	OLU	ILU+OLU
0 < 18 min	0,19642%	0,00212%	0,17794%	0,180%
0 < 18 max	0,19618%	0,06349%	0,17778%	0,241%

3.7.23.2.5 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen nach Geschlecht

Als Mindestalter wurden 18 Jahre angenommen. Gemäß Tabellen 3.7.23.2.2.1 und 3.7.23.2.5.1 war der Anteil von Patienten jünger als 18 Jahre bei beiden Geschlechtern ähnlich, soweit die Datenschutzregelung eine Einschätzung zuließ.

Tabelle 3.7.23.2.5.1: Verordnung von Prothipendyl im Alter von <18 Jahren (max/min gemäß Datenschutzregelung) nach Geschlecht

AGEGROUP	SEX	IOLU	ILU	OLU	SEX	IOLU	ILU	OLU
< 1 min	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%
1 < 14 min	1	0,082%	0,002%	0,075%	2	0,129%	0,003%	0,122%
14 < 18 min	1	0,087%	0,002%	0,075%	2	0,108%	0,003%	0,100%
< 1 max	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%
1 < 14 max	1	0,082%	0,052%	0,075%	2	0,129%	0,081%	0,121%
14 < 18 max	1	0,087%	0,052%	0,075%	2	0,108%	0,081%	0,100%
AGEGROUP	SEX	IOLU	ILU	OLU	SEX	IOLU	ILU	OLU
0 < 18 min	1	0,170%	0,003%	0,150%	2	0,237%	0,005%	0,221%
0 < 18 max	1	0,169%	0,104%	0,150%	2	0,236%	0,162%	0,221%

3.7.23.2.6 Analyse der Diagnosen in der Off-Label-Gruppe

In der OLU-Gruppe waren 3.391 Diagnosen mit 2.155.489 Nennungen zu sichten. An Rang 1 fand sich der Kode F329 (Depressive Episode, nicht näher bezeichnet) mit 40,2% der OLU-Gruppe, an Rang 4, 5, 9, 10 weitere Kodes zur Depression, an Rang 12 der Kode F03 (Nicht näher bezeichnete Demenz) mit 13,8%, an Rang 14 der Kode F200 (Paranoide Schizophrenie) mit 13%, an Rang 17 der Kode G479 (Schlafstörung, nicht näher bezeichnet) mit 12,6% der OLU-Gruppe (Tab. 3.7.23.2.6.1). Insgesamt fand sich ein breites Spektrum psychischer Krankheiten. Die disjunkten Kodes konnten den Off-Label-Use vollständig (etwa 147%) erklären, wenn die Möglichkeit von Polydiagnosen nicht berücksichtigt wurde, was nicht wirklich zulässig war.

Tabelle 3.7.23.2.6.1: Verordnung von Prothipendyl außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als off-label-use (OLU): die 30 häufigsten Diagnosen aus Kapitel F inklusive ausgewählter Kodes aus Kapitel G und R (321% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
F329	Depressive Episode, nicht näher bezeichnet	33805	7,0%	40,2%
F321	Mittelgradige depressive Episode	15907	3,3%	18,9%
F322	Schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome	15152	3,2%	18,0%
F331	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig mittelgradige Episode	13115	2,7%	15,6%
F332	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode ohne psychotische Symptome	12152	2,5%	14,5%
F03	Nicht näher bezeichnete Demenz	11592	2,4%	13,8%
F200	Paranoide Schizophrenie	10893	2,3%	13,0%
G479	Schlafstörung, nicht näher bezeichnet	10597	2,2%	12,6%
F102	Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol: Abhängigkeitssyndrom	10574	2,2%	12,6%
F432	Anpassungsstörungen	9115	1,9%	10,8%
F459	Somatoforme Störung, nicht näher bezeichnet	8911	1,9%	10,6%
F171	Psychische und Verhaltensstörungen durch Tabak: Schädlicher Gebrauch	8565	1,8%	10,2%
G470	Ein- und Durchschlafstörungen	8533	1,8%	10,2%
F412	Angst und depressive Störung, gemischt	8296	1,7%	9,9%
F341	Dysthymia	7864	1,6%	9,4%
F29	Nicht näher bezeichnete nichtorganische Psychose	7241	1,5%	8,6%
R522	Sonstiger chronischer Schmerz	7020	1,5%	8,4%
F101	Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol: Schädlicher Gebrauch	6747	1,4%	8,0%
F411	Generalisierte Angststörung	6489	1,3%	7,7%
F339	Rezidivierende depressive Störung, nicht näher bezeichnet	6344	1,3%	7,5%
F410	Panikstörung [episodisch paroxysmale Angst]	5779	1,2%	6,9%
F419	Angststörung, nicht näher bezeichnet	5750	1,2%	6,8%
F431	Posttraumatische Belastungsstörung	5397	1,1%	6,4%
F328	Sonstige depressive Episoden	5200	1,1%	6,2%
F209	Schizophrenie, nicht näher bezeichnet	5191	1,1%	6,2%

F6031	Emotional instabile Persönlichkeitsstörung: Borderline-Typ	4930	1,0%	5,9%
F450	Somatisierungsstörung	4914	1,0%	5,8%
F192	Psychische und Verhaltensstörungen durch multiplen Substanzgebrauch und Konsum anderer psychotroper Substanzen: Abhängigkeitssyndrom	4795	1,0%	5,7%
F132	Psychische und Verhaltensstörungen durch Sedativa oder Hypnotika: Abhängigkeitssyndrom	4738	1,0%	5,6%
F172	Psychische und Verhaltensstörungen durch Tabak: Abhängigkeitssyndrom	4559	0,9%	5,4%

Beim Vergleich der Häufigkeiten (Anteil an der Gruppe) der Nennungen der ICD-Kodes der OLU-Gruppe mit den Häufigkeiten derselben Kodes der ILU-Gruppe wurden 2.050 Kodes der OLU-Gruppe in der ILU-Gruppe nicht angetroffen. Die angetroffenen Kodes bedeuten, daß in der ILU-Gruppe alle Diagnosen als Komorbiditäten oder Diagnosewechsel im Beobachtungszeitraum vertreten waren, die in der OLU-Gruppe den off-label-use hätten motiviert haben können, sofern es sich nicht um scheinbaren off-label-use infolge unvollständiger Kodierung handelte. 2.443 Kodes waren in der OLU-Gruppe häufiger als in der ILU-Gruppe, 948 Kodes in der ILU-Gruppe (Abb. 3.7.23.2.6.1). Formallogisch kann nicht davon ausgegangen werden, nur die in der OLU-Gruppe häufigeren Diagnosen kämen als Motiv für einen off-label-use in Frage, denn z.B. eine Komorbidität in der ILU-Gruppe kann sehr wohl in der OLU-Gruppe den off-label-use initiiert haben. Zu den – nicht zwangsläufig disjunkten - Diagnosen mit den größten – insgesamt geringen - Unterschieden der Häufigkeiten gehörten insbesondere Schizophrenien und Depressionen, die den Off-Label-Use sinnvoll erklären könnten (Tab. 3.7.23.2.6.2), am ehesten als Folge unvollständigen Kodierens.

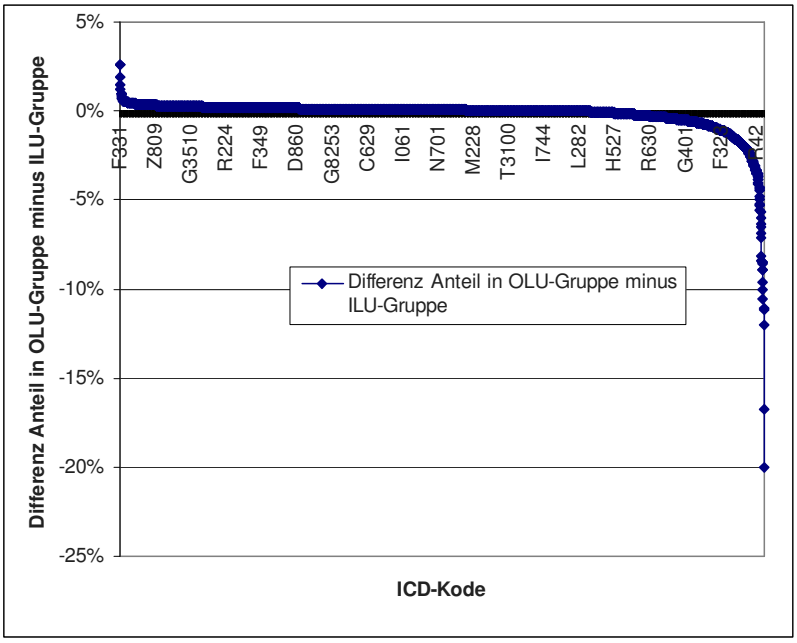


Abbildung 3.7.23.2.6.1: Verordnung von Prothipendyl außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als off-label-use (OLU): Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe)

Tabelle 3.7.23.2.6.2: Verordnung von Prothipendyl außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als off-label-use (OLU): Die 20 Diagnosen mit den größten Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) der Diagnosen (99% der ILU-Gruppe, 121% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	Differenz Anteil in OLU-Gruppe minus ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an ILU total	ErsterWert von Anteil an OLU-Gruppe	ErsterWert von ICD_TITEL_2010/2011
F331	2,62%	12,98%	15,60%	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig mittelgradige Episode
F200	2,58%	10,38%	12,96%	Paranoide Schizophrenie
F341	1,88%	7,47%	9,36%	Dysthymia
Z129	1,51%	11,43%	12,93%	Spezielle Verfahren zur Untersuchung auf Neubildung, nicht näher bezeichnet
Z123	1,18%	2,07%	3,25%	Spezielle Verfahren zur Untersuchung auf Neubildung der Mamma [Brustdrüse]
F321	0,99%	17,94%	18,93%	Mittelgradige depressive Episode
Z309	0,96%	3,94%	4,90%	Kontrazeptive Maßnahme, nicht näher bezeichnet
M531	0,96%	4,20%	5,16%	Zervikobrachial-Syndrom
M512	0,95%	7,47%	8,42%	Sonstige näher bezeichnete Bandscheibenverlagerung
F431	0,94%	5,48%	6,42%	Posttraumatische Belastungsstörung
N898	0,83%	5,94%	6,78%	Sonstige näher bezeichnete nichtentzündliche Krankheiten der Vagina
F317	0,75%	0,00%	0,75%	Bipolare affektive Psychose, gegenwärtig remittiert
F454	0,71%	0,39%	1,10%	Anhaltende Schmerzstörung
G442	0,66%	2,80%	3,46%	Spannungskopfschmerz
J301	0,64%	3,07%	3,71%	Allergische Rhinopathie durch Pollen
F422	0,62%	0,30%	0,92%	Zwangsgedanken und -handlungen, gemischt
M961	0,60%	0,00%	0,60%	Postlaminektomie-Syndrom, anderenorts nicht klassifiziert
F318	0,60%	0,00%	0,60%	Sonstige bipolare affektive Störungen
G560	0,59%	3,53%	4,12%	Karpaltunnel-Syndrom
J324	0,58%	0,00%	0,58%	Chronische Pansinusitis

Als seltene Krankheiten, denen der Off-Label-Use von Prothipendyl gegolten haben konnte, wurden Chorea Huntington (G10; 0,1%) und frontotemporale Demenzen (G310; 0,3%) identifiziert.

3.7.23.3 Bewertung:

Prothipendyl wurde formal bei etwa 89% off-label verordnet bei einem breiten Spektrum psychischer – hier insbesondere Schizophrenien und Depressionen – Krankheiten, dies am ehesten als Ausdruck unvollständigen Kodierens, indem nur die Grundkrankheit, nicht aber das Phänomen „psychomotorische Unruhe- und Erregung“ kodiert wurde.

Als Mindestalter wurden 18 Jahre angenommen. Etwa 0,2% der Patienten waren jünger als 18 Jahre entsprechend 170 bis 228 Patienten.

Das weibliche Geschlecht hatte einen Anteil von etwa 61% an den Versicherten, was mit der Geschlechtswendigkeit der affektiven Störungen vereinbar wäre.

3.7.23.3.1 OLU-Relevanz aus Perspektive seltener Krankheiten

Als seltene Krankheiten, denen der Off-Label-Use von Prothipendyl gegolten haben konnte, wurden Chorea Huntington (G10; 0,1%) und frontotemporale Demenzen (G310; 0,3%) identifiziert.

3.7.23.3.2 OLU-Relevanz aus quantitativer Perspektive

Prothipendyl wurde bei etwa 89% off-label eingesetzt, dies am ehesten als Ausdruck unvollständigen Kodierens, indem nur die Grundkrankheit, nicht aber das Phänomen „psychomotorische Unruhe- und Erregung“ kodiert wurde.

3.7.24 Risperidon (N05AX08)

3.7.24.1 Anwendungsgebiete (1993/2000/2014)

Risperidon ist indiziert zur Behandlung der Schizophrenie.

Risperidon ist indiziert zur Behandlung mäßiger bis schwerer manischer Episoden assoziiert mit bipolaren Störungen.

Risperidon ist indiziert zur Kurzzeitbehandlung (bis zu 6 Wochen) von anhaltender Aggression bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Alzheimer-Demenz, die auf nicht-pharmakologische Methoden nicht ansprechen und wenn ein Risiko für Eigen- und Fremdgefährdung besteht.

Risperidon ist indiziert zur symptomatischen Kurzzeitbehandlung (bis zu 6 Wochen) von anhaltender Aggression bei Verhaltensstörung bei Kindern im Alter ab 5 Jahren und Jugendlichen mit unterdurchschnittlicher intellektueller Funktion oder mentaler Retardierung, die gemäß der DSM IV Kriterien diagnostiziert wurden, bei denen der Schweregrad der aggressiven oder anderen störenden Verhaltensweisen eine pharmakologische Behandlung erfordert. Die pharmakologische Behandlung sollte ein integraler Bestandteil eines umfassenden Behandlungsprogramms sein, welches psychosoziale und erzieherische Maßnahmen beinhaltet. Es wird empfohlen, dass Risperidon von einem Spezialisten für Kinderneurologie, für Kinder- und Jugendpsychiatrie oder von einem Arzt, der mit der Behandlung von Verhaltensstörung bei Kindern und Jugendlichen gut vertraut ist, verordnet wird.

Die optimale Behandlungsdauer ist nicht formal festgeschrieben.

Das Mindestalter wurde mit 5 Jahren angenommen, auch wenn diese Altersgrenze nur für eines der Anwendungsgebiete gilt („... Aggression bei Verhaltensstörung bei Kindern im Alter ab 5 Jahren ...“).

Operationalisierung der Anwendungsgebiete:

- F00.- Demenz bei Alzheimer-Krankheit (G30.-†)
- F20.- Schizophrenie
- F30.- Manische Episode
- F31.- Bipolare affektive Störung
- F7- Intelligenzstörung
- G30.- Alzheimer-Krankheit (F00.-*)
- R45.- Symptome, die die Stimmung betreffen

Kritik der Operationalisierung:

Die Operationalisierbarkeit wurde nur als gut bewertet, weil die Nebenbedingungen nicht gewürdigt werden konnten.

3.7.24.2 Ergebnisse:

3.7.24.2.1 Übersicht: Verordnungen nach Altersgruppen

Mit Risperidon wurden n=452.036 (OLU + ILU) bzw. n=401.652 (ILU + IOLU) Patienten behandelt (Tab. 3.7.24.2.1.1). Bei 99,92% der Patienten standen der Auswertung ambulant und ggf. anläßlich eines stationären Aufenthaltes im Beobachtungszeitraum kodierte Diagnosen zur Verfügung, bei dem Rest ausschließlich anläßlich eines stationären Aufenthaltes kodierte Diagnosen. Patienten mit IOLU machten etwa 75% der OLU-Patienten aus, weshalb auf gesonderte Sichtung der

Diagnosen in der IOLU-Gruppe verzichtet wurde. In erster Betrachtung gemäß Operationalisierung betrug ILU 55%, OLU 45% bzw. IOLU 38%.

Tabelle 3.7.24.2.1.1: Verordnung von Risperidon im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU)

	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU	Anteil IOLU an OLU	Anteil ambulant
	154164	247488	204548	75,37%	
total	401652		452036		
total	38,4%	54,7%	45,3%		
ambulant	169297	228615	223045	75,90%	
	397912		451660		
	42,5%	50,6%	49,4%		99,92%

Die drei Gruppen (ILU, OLU, IOLU) wiesen – soweit die Datenschutzregelung dies ermessen lässt - ähnliche Altersverteilungen auf (Tab. 3.7.24.2.1.2) mit Häufungen in der 9. Dekade.

Tabelle 3.7.24.2.1.2: Verordnung von Risperidon im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU
< 1	30	30	30
1 < 14	11265	1122	15908
14 < 18	5705	1422	8872
18 < 30	9086	14828	12591
30 < 40	7268	18361	9806
40 < 50	12698	28083	17174
50 < 60	14108	26467	18930
60 < 70	12596	20856	16770
70 < 80	25575	44956	32873
80 < 90	40944	71047	52474
90 < 100	14441	19886	18522
>= 100	476	458	626
subtotal min	154163	247487	204547
subtotal max	154192	247516	204576
total min	401650		452034
total max	401708		452092
total min	38,4%	54,7%	45,3%
total max	38,4%	54,7%	45,3%

3.7.24.2.2 Übersicht: Verordnungen nach Geschlecht und Altersgruppen

Bei einem Anteil des weiblichen Geschlechts von etwa 58% („1“) war die Quote des OLU beim männlichen Geschlecht um relativ etwa 15% höher, soweit die Datenschutzregelung dies zu ermessen erlaubte (Tab. 3.7.24.2.2.1; Abb. 3.7.24.2.2.1).

Tabelle 3.7.24.2.2.1: Verordnung von Risperidon im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht (1=w, 2=m) (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	SEX	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU	SEX	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU
< 1	1				2	30	30	30
1 < 14	1	1730	238	2381	2	9535	884	13527
14 < 18	1	1365	500	1929	2	4340	922	6943
18 < 30	1	3494	4411	4603	2	5592	10417	7988
30 < 40	1	3421	6762	4504	2	3847	11599	5302
40 < 50	1	6332	13463	8385	2	6366	14620	8789
50 < 60	1	7104	14225	9381	2	7004	12242	9549
60 < 70	1	6073	11935	8002	2	6523	8921	8768
70 < 80	1	13635	27503	17689	2	11940	17453	15184
80 < 90	1	29745	53909	38554	2	11199	17138	13920
90 < 100	1	12209	17137	15789	2	2232	2749	2733
>= 100	1	434	417	573	2	42	41	53
subtotal min		85542	150500	111790		68621	96987	92757
subtotal max		85542	150500	111790		68650	97016	92786
total min		236042		262290		165608		189744
total max		236042		262290		165666		189802
total min		36,2%	57,4%	42,6%		41,4%	51,1%	48,9%
total max		36,2%	57,4%	42,6%		41,4%	51,1%	48,9%
total min								452034
total max								452092
total min				58,0%				42,0%
total max				58,0%				42,0%

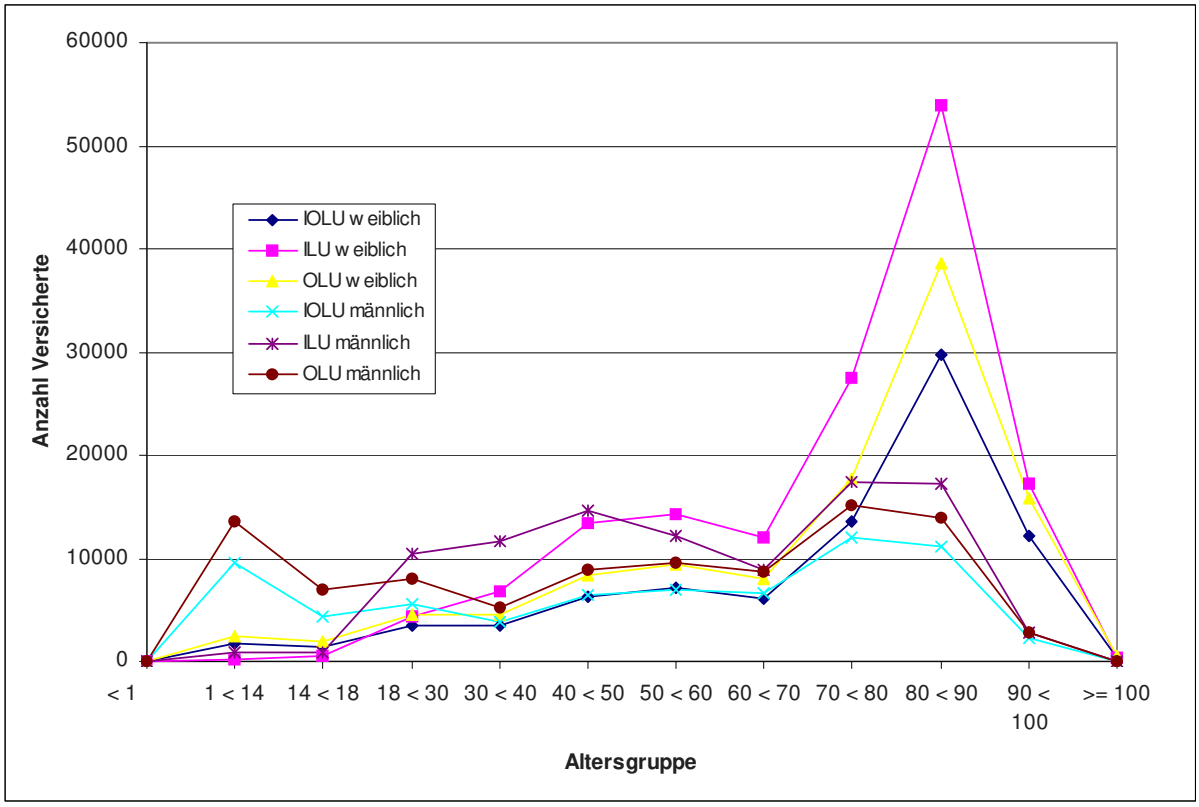


Abbildung 3.7.24.2.2.1: Verordnung von Risperidon im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht

3.7.24.2.3 Analyse der Diagnosen in der In-Label-Gruppe

In der ILU-Gruppe fanden sich 514.373 Nennungen von 41 Kodes gemäß Operationalisierung, also dem Doppelten der Größe der ILU-Gruppe entsprechend (Tab. 3.7.24.2.3.1). Führend war der Kode F200 (paranoide Schizophrenie) mit etwa 32% der ILU-Gruppe.

Tabelle 3.7.24.2.3.1: Verordnung von Risperidon im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU): Versicherte mit Nennung der Indikationen

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen	Anteil an ILU total
F000	Demenz bei Alzheimer-Krankheit, mit frühem Beginn (Typ 2)	7104	1,4%	2,87%
F001	Demenz bei Alzheimer-Krankheit, mit spätem Beginn (Typ 1)	59615	11,6%	24,09%
F002	Demenz bei Alzheimer-Krankheit, atypische oder gemischte Form	23677	4,6%	9,57%
F009	Demenz bei Alzheimer-Krankheit, nicht näher bezeichnet	29779	5,8%	12,03%
F200	Paranoide Schizophrenie	79781	15,5%	32,24%
F201	Hebephrene Schizophrenie	4418	0,9%	1,79%
F202	Katatone Schizophrenie	2246	0,4%	0,91%
F203	Undifferenzierte Schizophrenie	3590	0,7%	1,45%

F204	Postschizophrene Depression	2722	0,5%	1,10%
F205	Schizophrenes Residuum	24289	4,7%	9,81%
F206	Schizophrenia simplex	1605	0,3%	0,65%
F208	Sonstige Schizophrenie	8377	1,6%	3,38%
F209	Schizophrenie, nicht näher bezeichnet	44641	8,7%	18,04%
F300	Hypomanie	388	0,1%	0,16%
F301	Manie ohne psychotische Symptome	583	0,1%	0,24%
F302	Manie mit psychotischen Symptomen	1090	0,2%	0,44%
F308	Sonstige manische Episoden	1123	0,2%	0,45%
F309	Manische Episode, nicht näher bezeichnet	1379	0,3%	0,56%
F310	Bipolare affektive Störung, gegenwärtig hypomanische Episode	1746	0,3%	0,71%
F311	Bipolare affektive Störung, gegenwärtig manische Episode ohne psychotische Symptome	2204	0,4%	0,89%
F312	Bipolare affektive Störung, gegenwärtig manische Episode mit psychotischen Symptomen	2358	0,5%	0,95%
F313	Bipolare affektive Störung, gegenwärtig leichte oder mittelgradige depressive Episode	3269	0,6%	1,32%
F314	Bipolare affektive Störung, gegenwärtig schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome	2795	0,5%	1,13%
F315	Bipolare affektive Psychose, gegenwärtig schwere depressive Episode mit psychotischen Symptomen	1630	0,3%	0,66%
F316	Bipolare affektive Psychose, gegenwärtig gemischte Episode	2652	0,5%	1,07%
F317	Bipolare affektive Psychose, gegenwärtig remittiert	2056	0,4%	0,83%
F318	Sonstige bipolare affektive Störungen	1395	0,3%	0,56%
F319	Bipolare affektive Störung, nicht näher bezeichnet	6938	1,3%	2,80%
G300	Alzheimer-Krankheit mit frühem Beginn	7826	1,5%	3,16%
G301	Alzheimer-Krankheit mit spätem Beginn	59505	11,6%	24,04%
G308	Sonstige Alzheimer-Krankheit	19941	3,9%	8,06%
G309	Alzheimer-Krankheit, nicht näher bezeichnet	41033	8,0%	16,58%
R450	Nervosität	5781	1,1%	2,34%
R451	Ruhelosigkeit und Erregung	46763	9,1%	18,90%
R452	Unglücklichsein	295	0,1%	0,12%
R453	Demoralisierung und Apathie	805	0,2%	0,33%
R454	Reizbarkeit und Wut	2119	0,4%	0,86%
R455	Feindseligkeit	911	0,2%	0,37%
R456	Körperliche Gewalt	886	0,2%	0,36%
R457	Emotioneller Schock oder Stress, nicht näher bezeichnet	212	0,0%	0,09%
R458	Sonstige Symptome, die die Stimmung betreffen	4846	0,9%	1,96%
			514373	
			ILU total	247488

3.7.24.2.4 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen

Als Mindestalter wurden 5 Jahre angenommen. Diese Altersgrenze konnte aus methodischen Gründen nicht gewürdigt werden. Gemäß Tabellen 3.7.24.2.2.1 und 3.7.24.2.4.1 waren etwa 3,8% der Patienten jünger als 14 Jahre entsprechend 17.032 bis 17.090 Patienten.

Tabelle 3.7.24.2.4.1: Verordnung von Risperidon im Alter von <18 Jahren (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	IOLU	ILU	OLU	ILU+OLU
< 1 min	0,00025%	0,00022%	0,00022%	0,000%
1 < 14 min	2,80468%	0,24821%	3,51920%	3,767%
14 < 18 min	1,42039%	0,31458%	1,96268%	2,277%
< 1 max	0,00747%	0,00664%	0,00664%	0,013%
1 < 14 max	2,80428%	0,24818%	3,51875%	3,767%
14 < 18 max	1,42019%	0,31454%	1,96243%	2,277%
AGEGROUP	IOLU	ILU	OLU	ILU+OLU
0 < 18 min	4,22532%	0,56301%	5,48211%	6,045%
0 < 18 max	4,23193%	0,56935%	5,48782%	6,057%

3.7.24.2.5 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen nach Geschlecht

Als Mindestalter wurden 5 Jahre angenommen. Diese Altersgrenze konnte aus methodischen Gründen nicht gewürdigt werden. Gemäß Tabellen 3.7.24.2.2.1 und 3.7.24.2.5.1 war der Anteil von Patienten jünger als 14 Jahre beim männlichen Geschlecht etwa 7fach höher, soweit die Datenschutzregelung eine Einschätzung zuließ.

Tabelle 3.7.24.2.5.1: Verordnung von Risperidon im Alter von <18 Jahren (max/min gemäß Datenschutzregelung) nach Geschlecht

AGEGROUP	SEX	IOLU	ILU	OLU	SEX	IOLU	ILU	OLU
< 1 min	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,001%	0,001%	0,001%
1 < 14 min	1	0,733%	0,091%	0,908%	2	5,758%	0,466%	7,129%
14 < 18 min	1	0,578%	0,191%	0,735%	2	2,621%	0,486%	3,659%
< 1 max	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,018%	0,016%	0,016%
1 < 14 max	1	0,733%	0,091%	0,908%	2	5,756%	0,466%	7,127%
14 < 18 max	1	0,578%	0,191%	0,735%	2	2,620%	0,486%	3,658%
AGEGROUP	SEX	IOLU	ILU	OLU	SEX	IOLU	ILU	OLU
0 < 18 min	1	1,311%	0,281%	1,643%	2	8,379%	0,952%	10,789%
0 < 18 max	1	1,311%	0,281%	1,643%	2	8,393%	0,967%	10,801%

3.7.24.2.6 Analyse der Diagnosen in der Off-Label-Gruppe

In der OLU-Gruppe waren 4.532 Diagnosen mit 5.214.038 Nennungen zu sichten. An Rang 2 fand sich der Kode F03 (Nicht näher bezeichnete Demenz) mit 30,7%, an Rang 5 der Kode F329 (Depressive Episode, nicht näher bezeichnet) mit 24% der OLU-Gruppe (Tab. 3.7.24.2.6.1). Der Kode F7- (Intelligenzstörungen) war im Datenbankabfrageskript nicht wirksam geworden, vermutlich weil der Platzhalter („-„) nicht als solcher wahrgenommen worden war. Die disjunkten Kodes aus dem Bereich F7- und hier mit „Deutlicher Verhaltensstörung, die Beobachtung oder Behandlung erfordert“ konnten insgesamt 9% des Off-Label-Use als In-Label-Use erklären, womit sich der Off-

Label-Use auf 41,2% reduzierte. Insgesamt fand sich ein breites Spektrum psychischer Krankheiten. Die disjunkten Kodes konnten den Off-Label-Use vollständig (etwa 105%) erklären.

Tabelle 3.7.24.2.6.1: Verordnung von Risperidon außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): die 30 häufigsten Diagnosen aus Kapitel F inklusive ausgewählter Kodes aus Kapitel G und R (214% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
F03	Nicht näher bezeichnete Demenz	62844	7,3%	30,7%
F329	Depressive Episode, nicht näher bezeichnet	49088	5,7%	24,0%
F069	Nicht näher bezeichnete organische psychische Störung aufgrund einer Schädigung oder Funktionsstörung des Gehirns oder einer körperlichen Krankheit	19759	2,3%	9,7%
F321	Mittelgradige depressive Episode	18629	2,2%	9,1%
F322	Schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome	15950	1,9%	7,8%
F019	Vaskuläre Demenz, nicht näher bezeichnet	15263	1,8%	7,5%
F900	Einfache Aktivitäts- und Aufmerksamkeitsstörung	15058	1,8%	7,4%
F070	Organische Persönlichkeitsstörung	15026	1,8%	7,3%
R42	Schwindel und Taumel	14398	1,7%	7,0%
F432	Anpassungsstörungen	14222	1,7%	7,0%
F29	Nicht näher bezeichnete nichtorganische Psychose	13334	1,6%	6,5%
F799	Nicht näher bezeichnete Intelligenzminderung: Ohne Angabe einer Verhaltensstörung	13039	1,5%	6,4%
F220	Wahnhafte Störung	12489	1,5%	6,1%
F459	Somatoforme Störung, nicht näher bezeichnet	12407	1,5%	6,1%
F901	Hyperkinetische Störung des Sozialverhaltens	12247	1,4%	6,0%
F102	Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol: Abhängigkeitssyndrom	12113	1,4%	5,9%
F332	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode ohne psychotische Symptome	11074	1,3%	5,4%
F331	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig mittelgradige Episode	10592	1,2%	5,2%
F171	Psychische und Verhaltensstörungen durch Tabak: Schädlicher Gebrauch	9551	1,1%	4,7%
F018	Sonstige vaskuläre Demenz	9139	1,1%	4,5%
F051	Delir bei Demenz	8848	1,0%	4,3%
F412	Angst und depressive Störung, gemischt	8763	1,0%	4,3%
F911	Störung des Sozialverhaltens bei fehlenden sozialen Bindungen	8296	1,0%	4,1%
F323	Schwere depressive Episode mit psychotischen Symptomen	8250	1,0%	4,0%

F328	Sonstige depressive Episoden	8217	1,0%	4,0%
F062	Organische wahnhafte [schizophreniforme] Störung	8139	1,0%	4,0%
F101	Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol: Schädlicher Gebrauch	8031	0,9%	3,9%
G470	Ein- und Durchschlafstörungen	7933	0,9%	3,9%
F339	Rezidivierende depressive Störung, nicht näher bezeichnet	7829	0,9%	3,8%
F013	Gemischte kortikale und subkortikale vaskuläre Demenz	7780	0,9%	3,8%

Beim Vergleich der Häufigkeiten (Anteil an der Gruppe) der Nennungen der ICD-Kodes der OLU-Gruppe mit den Häufigkeiten derselben Kodes der ILU-Gruppe wurden 176 Kodes der OLU-Gruppe in der ILU-Gruppe nicht angetroffen. Die angetroffenen Kodes bedeuten, daß in der ILU-Gruppe alle Diagnosen als Komorbiditäten oder Diagnosewechsel im Beobachtungszeitraum vertreten waren, die in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use hätten motiviert haben können, sofern es sich nicht um scheinbaren Off-Label-Use infolge unvollständiger Kodierung handelte. 2.579 Kodes waren in der OLU-Gruppe häufiger als in der ILU-Gruppe, 1.953 Kodes in der ILU-Gruppe (Abb. 3.7.24.2.6.1). Formallogisch kann nicht davon ausgegangen werden, nur die in der OLU-Gruppe häufigeren Diagnosen kämen als Motiv für einen Off-Label-Use in Frage, denn z.B. eine Komorbidität in der ILU-Gruppe kann sehr wohl in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use initiiert haben. Zu den – nicht zwangsläufig disjunkten - Diagnosen mit den größten – insgesamt geringen - Unterschieden der Häufigkeiten gehörten insbesondere Entwicklungsstörungen und Depressionen, die den Off-Label-Use sinnvoll erklären könnten (Tab. 3.7.24.2.6.2).

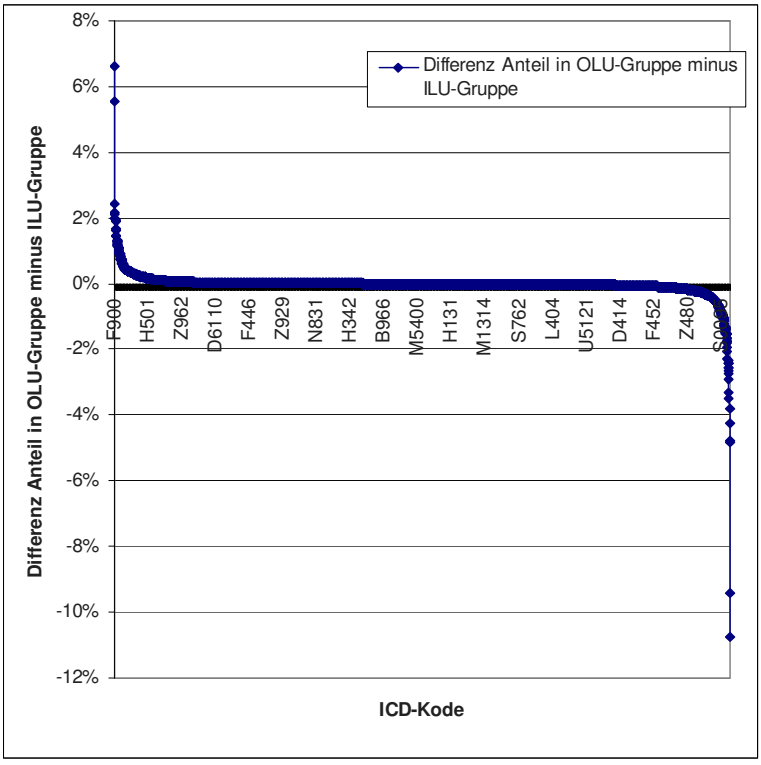


Abbildung 3.7.24.2.6.1: Verordnung von Risperidon außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe)

Tabelle 3.7.24.2.6.2: Verordnung von Risperidon außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Die 20 Diagnosen mit den größten Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) der Diagnosen (58% der ILU-Gruppe, 101% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	Differenz Anteil in OLU-Gruppe minus ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an ILU total	ErsterWert von Anteil an OLU-Gruppe	ErsterWert von ICD_TITEL_2010/2011
F900	6,62%	0,75%	7,36%	Einfache Aktivitäts- und Aufmerksamkeitsstörung
F901	5,56%	0,43%	5,99%	Hyperkinetische Störung des Sozialverhaltens
F799	2,44%	3,93%	6,37%	Nicht näher bezeichnete Intelligenzminderung: Ohne Angabe einer Verhaltensstörung
F928	2,15%	0,38%	2,54%	Sonstige kombinierte Störung des Sozialverhaltens und der Emotionen
F432	2,10%	4,85%	6,95%	Anpassungsstörungen
F83	2,00%	0,37%	2,37%	Kombinierte umschriebene Entwicklungsstörungen
G819	1,93%	3,34%	5,27%	Hemiparese und Hemiplegie, nicht näher bezeichnet
I64	1,91%	7,38%	9,29%	Schlaganfall, nicht als Blutung oder Infarkt bezeichnet
G409	1,89%	6,01%	7,91%	Epilepsie, nicht näher bezeichnet
F322	1,67%	6,13%	7,80%	Schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome
F840	1,63%	0,60%	2,23%	Frühkindlicher Autismus
F332	1,62%	3,79%	5,41%	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode ohne psychotische Symptome
F909	1,62%	0,27%	1,89%	Hyperkinetische Störung, nicht näher bezeichnet
H520	1,46%	8,91%	10,38%	Hypermetropie
I693	1,45%	4,63%	6,09%	Folgen eines Hirninfarktes
F988	1,44%	0,31%	1,74%	Sonstige näher bezeichnete Verhaltens- und emotionale Störungen mit Beginn in der Kindheit und Jugend
F331	1,44%	3,74%	5,18%	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig mittelgradige Episode
F809	1,32%	0,42%	1,74%	Entwicklungsstörung des Sprechens oder der Sprache, nicht näher bezeichnet
F431	1,31%	1,22%	2,52%	Posttraumatische Belastungsstörung
F89	1,29%	0,30%	1,59%	Nicht näher bezeichnete Entwicklungsstörung

Als seltene Krankheiten, denen der Off-Label-Use von Risperidon gegolten haben konnte, wurden Chorea Huntington (G10; 0,3%) und frontotemporale Demenzen (G310; 0,6%) identifiziert.

3.7.24.3 Bewertung:

Risperidon wurde nach Rekonstruktionen bei etwa 41% off-label verordnet bei einem breiten Spektrum psychischer – hier insbesondere Entwicklungsstörungen – Krankheiten.

Als Mindestalter wurden 5 Jahre angenommen. Diese Altersgrenze konnte aus methodischen Gründen nicht gewürdigt werden. Etwa 3,8% der Patienten waren jünger als 14 Jahre entsprechend 17.032 bis 17.090 Patienten.

Das weibliche Geschlecht hatte einen Anteil von etwa 61% an den Versicherten, was mit der Geschlechtswendigkeit der affektiven Störungen vereinbar wäre.

3.7.24.3.1 OLU-Relevanz aus Perspektive seltener Krankheiten

Als seltene Krankheiten, denen der Off-Label-Use von Risperidon gegolten haben konnte, wurden Chorea Huntington (G10; 0,3%) und frontotemporale Demenzen (G310; 0,6%) identifiziert.

3.7.24.3.2 OLU-Relevanz aus quantitativer Perspektive

Risperidon wurde bei etwa 41% off-label eingesetzt.

3.7.25 Aripiprazol (N05AX12)

3.7.25.1 Anwendungsgebiete (2004/2009/2016)

Aripiprazol wird angewendet für die Behandlung der Schizophrenie bei Erwachsenen und bei Jugendlichen ab 15 Jahren.

Aripiprazol wird angewendet für die Behandlung von mäßigen bis schweren manischen Episoden der Bipolar-I-Störung und für die Prävention einer neuen manischen Episode bei Erwachsenen, die überwiegend manische Episoden hatten und deren manische Episoden auf die Behandlung mit Aripiprazol ansprachen.

Aripiprazol wird angewendet für eine bis zu 12 Wochen dauernde Behandlung von mäßigen bis schweren manischen Episoden der Bipolar-I-Störung bei Jugendlichen ab 13 Jahren

Die optimale Behandlungsdauer ist nicht umfassend festgeschrieben.

Das Mindestalter wurde mit 13 Jahren angenommen, auch wenn es zwischen den Anwendungsgebieten variiert („...bei Jugendlichen ab 15 Jahren ... bei Jugendlichen ab 13 Jahren ...“).

Operationalisierung der Anwendungsgebiete:

- F20.- Schizophrenie
- F30.- Manische Episode
- F31.- Bipolare affektive Störung

Kritik der Operationalisierung:

Die Operationalisierbarkeit wurde nur als gut bewertet, weil die Nebenbedingungen nicht gewürdigt werden konnten.

3.7.25.2 Ergebnisse:

3.7.25.2.1 Übersicht: Verordnungen nach Altersgruppen

Mit Aripiprazol wurden n=65.393 (OLU + ILU) bzw. n=61.886 (ILU + IOLU) Patienten behandelt (Tab. 3.7.25.2.1.1). Bei 99,81% der Patienten standen der Auswertung ambulant und ggf. anläßlich eines stationären Aufenthaltes im Beobachtungszeitraum kodierte Diagnosen zur Verfügung, bei dem Rest ausschließlich anläßlich eines stationären Aufenthaltes kodierte Diagnosen. Patienten mit IOLU machten etwa 81% der OLU-Patienten aus, weshalb auf gesonderte Sichtung der Diagnosen in der IOLU-Gruppe verzichtet wurde. In erster Betrachtung gemäß Operationalisierung betrug ILU 72%, OLU 28% bzw. IOLU 24%.

Tabelle 3.7.25.2.1.1: Verordnung von Aripiprazol im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU)

	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU	Anteil IOLU an OLU	Anteil ambulant
	14780	47106	18287	80,82%	
total	61886		65393		
total	23,9%	72,0%	28,0%		

ambulant	16631	44779	20491	81,16%	
	61410		65270		
	27,1%	68,6%	31,4%		99,81%

Die drei Gruppen (ILU, OLU, IOLU) wiesen – soweit die Datenschutzregelung dies ermessen lässt - ähnliche Altersverteilungen auf (Tab. 3.7.25.2.1.2) mit Häufungen in der 3. bis 6. Dekade.

Tabelle 3.7.25.2.1.2: Verordnung von Aripiprazol im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU
< 1			
1 < 14	397	37	464
14 < 18	468	341	576
18 < 30	2777	9748	3323
30 < 40	2579	11055	3145
40 < 50	3441	12247	4270
50 < 60	2468	8005	3097
60 < 70	1079	3367	1389
70 < 80	1033	1899	1344
80 < 90	481	386	603
90 < 100	54	30	73
>= 100	30		30
subtotal min	14778	47086	18285
subtotal max	14807	47115	18314
total min	61864		65371
total max	61922		65429
total min	23,9%	72,0%	28,0%
total max	23,9%	72,0%	28,0%

3.7.25.2.2 Übersicht: Verordnungen nach Geschlecht und Altersgruppen

Bei einem Anteil des weiblichen Geschlechts von etwa 55% („1“) war die Quote des OLU beim weiblichen Geschlecht um relativ etwa 30% höher, soweit die Datenschutzregelung dies zu ermessen erlaubte (Tab. 3.7.25.2.2.1; Abb. 3.7.25.2.2.1).

Tabelle 3.7.25.2.2.1: Verordnung von Aripiprazol im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht (1=w, 2=m) (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	SEX	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU	SEX	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU
< 1	1				2	0	0	0
1 < 14	1	57	30	67	2	340	30	397
14 < 18	1	187	162	212	2	281	179	364
18 < 30	1	1621	3628	1890	2	1156	6120	1433
30 < 40	1	1614	4981	1980	2	965	6074	1165

40 < 50	1	2234	7051	2766	2	1207	5196	1504
50 < 60	1	1605	5008	2000	2	863	2997	1097
60 < 70	1	694	2206	895	2	385	1161	494
70 < 80	1	692	1376	906	2	341	523	438
80 < 90	1	372	326	475	2	109	60	128
90 < 100	1	47	30	64	2	30	30	30
>= 100	1	30		30	2	30	0	30
subtotal min		9124	24740	11256		5649	22312	7022
subtotal max		9153	24798	11285		5707	22370	7080
total min		33864		35996		27961		29334
total max		33951		36083		28077		29450
total min		26,9%	68,7%	31,3%		20,2%	76,1%	23,9%
total max		27,0%	68,7%	31,3%		20,3%	76,0%	24,0%
total min								65330
total max								65533
total min				55,1%				44,9%
total max				55,1%				44,9%

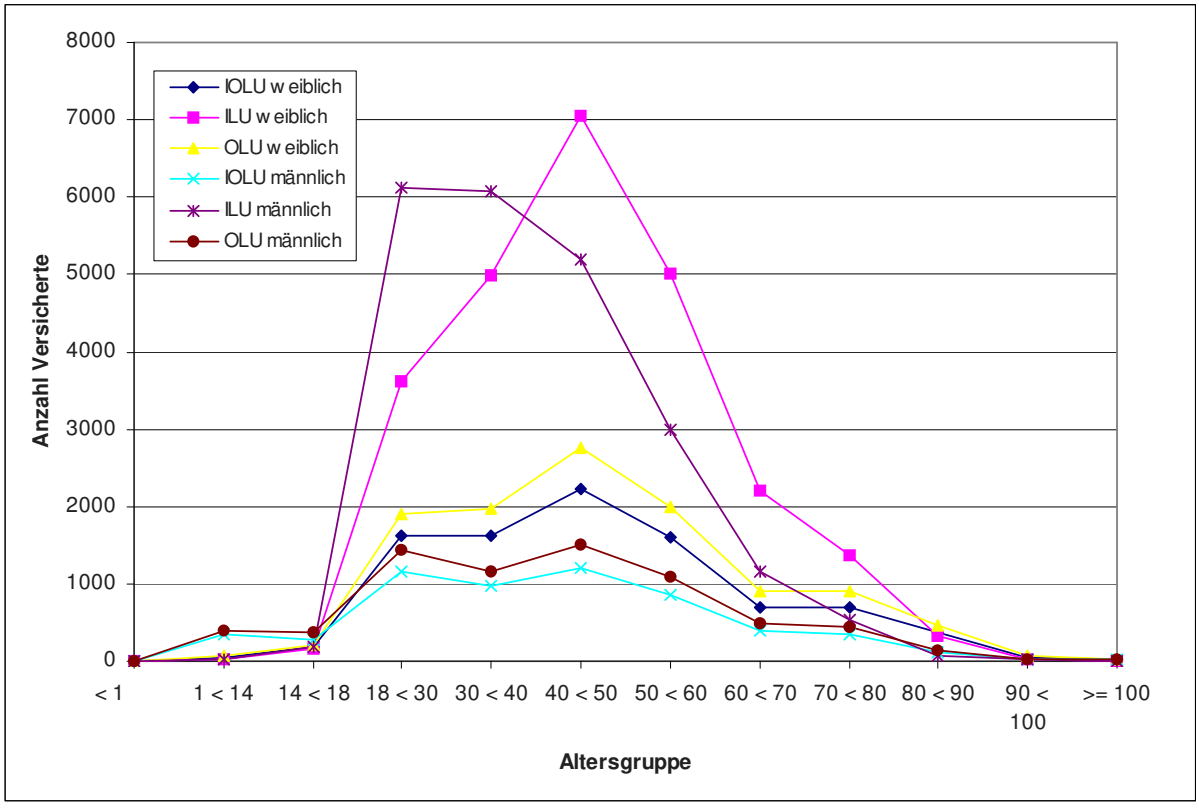


Abbildung 3.7.25.2.2.1: Verordnung von Aripiprazol im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht

3.7.25.2.3 Analyse der Diagnosen in der In-Label-Gruppe

In der ILU-Gruppe fanden sich 86.038 Nennungen von 24 Kodes gemäß Operationalisierung, also fast dem Doppelten der Größe der ILU-Gruppe entsprechend (Tab. 3.7.25.2.3.1). Führend war der Kode F200 (paranoide Schizophrenie) mit etwa 70% der ILU-Gruppe.

Tabelle 3.7.25.2.3.1: Verordnung von Aripiprazol im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU): Versicherte mit Nennung der Indikationen

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen	Anteil an ILU total
F200	Paranoide Schizophrenie	32737	38,0%	69,50%
F201	Hebephrene Schizophrenie	2454	2,9%	5,21%
F202	Katatone Schizophrenie	1077	1,3%	2,29%
F203	Undifferenzierte Schizophrenie	1662	1,9%	3,53%
F204	Postschizophrene Depression	1606	1,9%	3,41%
F205	Schizophrenes Residuum	8377	9,7%	17,78%
F206	Schizophrenia simplex	827	1,0%	1,76%
F208	Sonstige Schizophrenie	2588	3,0%	5,49%
F209	Schizophrenie, nicht näher bezeichnet	15307	17,8%	32,49%
F300	Hypomanie	136	0,2%	0,29%
F301	Manie ohne psychotische Symptome	182	0,2%	0,39%
F302	Manie mit psychotischen Symptomen	444	0,5%	0,94%
F308	Sonstige manische Episoden	130	0,2%	0,28%
F309	Manische Episode, nicht näher bezeichnet	511	0,6%	1,08%
F310	Bipolare affektive Störung, gegenwärtig hypomanische Episode	1231	1,4%	2,61%
F311	Bipolare affektive Störung, gegenwärtig manische Episode ohne psychotische Symptome	1488	1,7%	3,16%
F312	Bipolare affektive Störung, gegenwärtig manische Episode mit psychotischen Symptomen	1436	1,7%	3,05%
F313	Bipolare affektive Störung, gegenwärtig leichte oder mittelgradige depressive Episode	2574	3,0%	5,46%
F314	Bipolare affektive Störung, gegenwärtig schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome	2431	2,8%	5,16%
F315	Bipolare affektive Psychose, gegenwärtig schwere depressive Episode mit psychotischen Symptomen	922	1,1%	1,96%
F316	Bipolare affektive Psychose, gegenwärtig gemischte Episode	1751	2,0%	3,72%
F317	Bipolare affektive Psychose, gegenwärtig remittiert	1328	1,5%	2,82%
F318	Sonstige bipolare affektive Störungen	907	1,1%	1,93%
F319	Bipolare affektive Störung, nicht näher bezeichnet	3932	4,6%	8,35%
			86038	
			ILU total	47106

3.7.25.2.4 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen

Als Mindestalter wurden 13 Jahre angenommen. Diese Altersgrenze konnte aus methodischen Gründen nicht gewürdigt werden. Gemäß Tabellen 3.7.25.2.2.1 und 3.7.25.2.4.1 waren etwa 0,8% der Patienten jünger als 14 Jahre entsprechend 501 Patienten.

Tabelle 3.7.25.2.4.1: Verordnung von Aripiprazol im Alter von <18 Jahren (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	IOLU	ILU	OLU	ILU+OLU
< 1 min	0,00000%	0,00000%	0,00000%	0,000%
1 < 14 min	0,64173%	0,05660%	0,70979%	0,766%
14 < 18 min	0,75650%	0,52164%	0,88112%	1,403%
< 1 max	0,00000%	0,00000%	0,00000%	0,000%
1 < 14 max	0,64113%	0,05655%	0,70917%	0,766%
14 < 18 max	0,75579%	0,52118%	0,88034%	1,402%
AGEGROUP	IOLU	ILU	OLU	ILU+OLU
0 < 18 min	1,39823%	0,57824%	1,59092%	2,169%
0 < 18 max	1,39692%	0,57773%	1,58951%	2,167%

3.7.25.2.5 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen nach Geschlecht

Als Mindestalter wurden 13 Jahre angenommen. Diese Altersgrenze konnte aus methodischen Gründen nicht gewürdigt werden. Gemäß Tabellen 3.7.25.2.2.1 und 3.7.25.2.5.1 war der Anteil von Patienten jünger als 14 Jahre bei beiden Geschlechtern ähnlich, soweit die Datenschutzregelung eine Einschätzung zuließ.

Tabelle 3.7.25.2.5.1: Verordnung von Aripiprazol im Alter von <18 Jahren (max/min gemäß Datenschutzregelung) nach Geschlecht

AGEGROUP	SEX	IOLU	ILU	OLU	SEX	IOLU	ILU	OLU
< 1 min	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%
1 < 14 min	1	0,168%	0,003%	0,186%	2	1,216%	0,003%	1,353%
14 < 18 min	1	0,552%	0,450%	0,589%	2	1,005%	0,610%	1,241%
< 1 max	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%
1 < 14 max	1	0,168%	0,083%	0,186%	2	1,211%	0,102%	1,348%
14 < 18 max	1	0,551%	0,449%	0,588%	2	1,001%	0,608%	1,236%
AGEGROUP	SEX	IOLU	ILU	OLU	SEX	IOLU	ILU	OLU
0 < 18 min	1	0,721%	0,453%	0,775%	2	2,221%	0,614%	2,594%
0 < 18 max	1	0,719%	0,532%	0,773%	2	2,212%	0,710%	2,584%

3.7.25.2.6 Analyse der Diagnosen in der Off-Label-Gruppe

In der OLU-Gruppe waren 1.338 Diagnosen mit 312.683 Nennungen zu sichten. An Rang 1 fand sich der Kode F329 (Depressive Episode, nicht näher bezeichnet) mit 40,9% der OLU-Gruppe, an Rängen 3 bis 6 weitere Kodes zur Depression, an Rang 8 der Kode F251 (Schizoaffektive Störung, gegenwärtig depressiv) mit 14,3% der OLU-Gruppe (Tab. 3.7.25.2.6.1). Insgesamt fand sich ein breites Spektrum psychischer Krankheiten. Die disjunkten Kodes konnten den Off-Label-Use vollständig (etwa 144%) erklären.

Tabelle 3.7.25.2.6.1: Verordnung von Aripiprazol außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): die 30 häufigsten Diagnosen aus Kapitel F inklusive ausgewählter Kodes aus Kapitel G (333% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
F329	Depressive Episode, nicht näher bezeichnet	7479	7,4%	40,9%
F332	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode ohne psychotische Symptome	4209	4,2%	23,0%
F322	Schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome	3837	3,8%	21,0%
F321	Mittelgradige depressive Episode	3308	3,3%	18,1%
F331	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig mittelgradige Episode	3298	3,3%	18,0%
F251	Schizoaffektive Störung, gegenwärtig depressiv	2621	2,6%	14,3%
F6031	Emotional instabile Persönlichkeitsstörung: Borderline-Typ	2498	2,5%	13,7%
F29	Nicht näher bezeichnete nichtorganische Psychose	2448	2,4%	13,4%
F432	Anpassungsstörungen	2162	2,1%	11,8%
F333	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode mit psychotischen Symptomen	2124	2,1%	11,6%
F323	Schwere depressive Episode mit psychotischen Symptomen	2031	2,0%	11,1%
F259	Schizoaffektive Störung, nicht näher bezeichnet	1834	1,8%	10,0%
F459	Somatoforme Störung, nicht näher bezeichnet	1753	1,7%	9,6%
F431	Posttraumatische Belastungsstörung	1672	1,7%	9,1%
F220	Wahnhafte Störung	1618	1,6%	8,8%
F412	Angst und depressive Störung, gemischt	1605	1,6%	8,8%
F411	Generalisierte Angststörung	1442	1,4%	7,9%
F171	Psychische und Verhaltensstörungen durch Tabak: Schädlicher Gebrauch	1385	1,4%	7,6%
F252	Gemischte schizoaffektive Störung	1384	1,4%	7,6%
F341	Dysthymia	1364	1,4%	7,5%
F339	Rezidivierende depressive Störung, nicht näher bezeichnet	1314	1,3%	7,2%
F419	Angststörung, nicht näher bezeichnet	1228	1,2%	6,7%
F410	Panikstörung [episodisch paroxysmale Angst]	1224	1,2%	6,7%
F61	Kombinierte und andere Persönlichkeitsstörungen	1188	1,2%	6,5%
F102	Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol: Abhängigkeitssyndrom	1099	1,1%	6,0%
F101	Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol: Schädlicher Gebrauch	1037	1,0%	5,7%
F328	Sonstige depressive Episoden	958	1,0%	5,2%

F03	Nicht näher bezeichnete Demenz	954	0,9%	5,2%
F450	Somatisierungsstörung	892	0,9%	4,9%
F609	Persönlichkeitsstörung, nicht näher bezeichnet	879	0,9%	4,8%

Beim Vergleich der Häufigkeiten (Anteil an der Gruppe) der Nennungen der ICD-Kodes der OLU-Gruppe mit den Häufigkeiten derselben Kodes der ILU-Gruppe wurden 21 Kodes der OLU-Gruppe in der ILU-Gruppe nicht angetroffen. Die angetroffenen Kodes bedeuten, daß in der ILU-Gruppe alle Diagnosen als Komorbiditäten oder Diagnosewechsel im Beobachtungszeitraum vertreten waren, die in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use hätten motiviert haben können, sofern es sich nicht um scheinbaren Off-Label-Use infolge unvollständiger Kodierung handelte. 719 Kodes waren in der OLU-Gruppe häufiger als in der ILU-Gruppe, 619 Kodes in der ILU-Gruppe (Abb. 3.7.25.2.6.1). Formallogisch kann nicht davon ausgegangen werden, nur die in der OLU-Gruppe häufigeren Diagnosen kämen als Motiv für einen Off-Label-Use in Frage, denn z.B. eine Komorbidität in der ILU-Gruppe kann sehr wohl in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use initiiert haben. Zu den – nicht zwangsläufig disjunkten - Diagnosen mit den größten Unterschieden der Häufigkeiten gehörten insbesondere Depressionen, die den Off-Label-Use sinnvoll erklären könnten (Tab. 3.7.25.2.6.2).

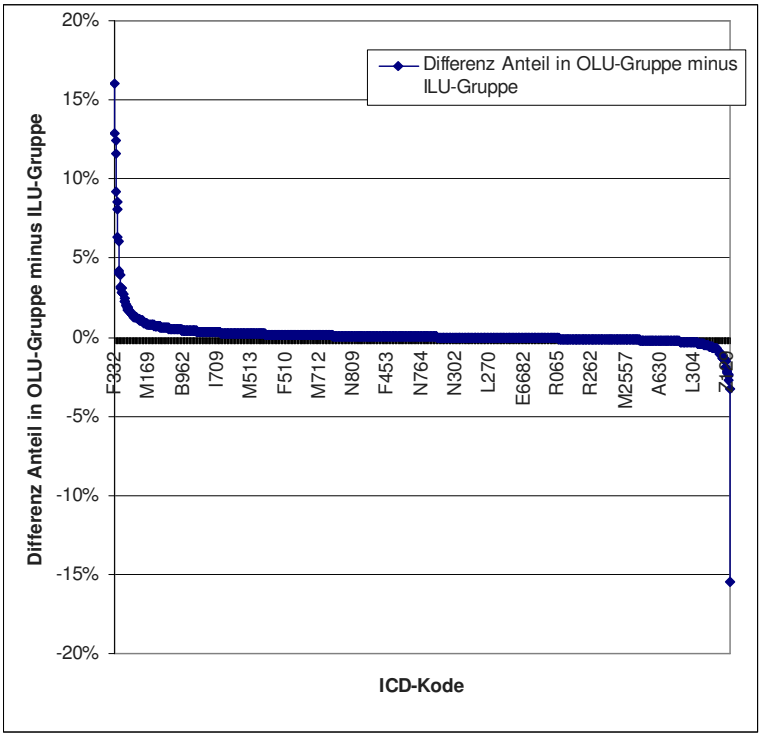


Abbildung 3.7.25.2.6.1: Verordnung von Aripiprazol außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe)

Tabelle 3.7.25.2.6.2: Verordnung von Aripiprazol außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Die 20 Diagnosen mit den größten Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) der Diagnosen (122% der ILU-Gruppe, 250% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	Differenz Anteil in OLU-Gruppe minus ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an ILU total	ErsterWert von Anteil an OLU-Gruppe	ErsterWert von ICD_TITEL_2010/2011
F332	16,07%	6,95%	23,02%	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode ohne psychotische Symptome
F322	12,87%	8,11%	20,98%	Schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome
F329	12,39%	28,51%	40,90%	Depressive Episode, nicht näher bezeichnet
F331	11,60%	6,44%	18,03%	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig mittelgradige Episode
F6031	9,16%	4,50%	13,66%	Emotional instabile Persönlichkeitsstörung: Borderline-Typ
F321	8,50%	9,59%	18,09%	Mittelgradige depressive Episode
F333	8,07%	3,54%	11,61%	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode mit psychotischen Symptomen
F323	6,29%	4,81%	11,11%	Schwere depressive Episode mit psychotischen Symptomen
F431	6,02%	3,12%	9,14%	Posttraumatische Belastungsstörung
F412	4,25%	4,53%	8,78%	Angst und depressive Störung, gemischt
F432	4,07%	7,75%	11,82%	Anpassungsstörungen
F341	3,98%	3,48%	7,46%	Dysthymia
F61	3,93%	2,56%	6,50%	Kombinierte und andere Persönlichkeitsstörungen
F900	3,17%	1,09%	4,25%	Einfache Aktivitäts- und Aufmerksamkeitsstörung
F251	3,09%	11,25%	14,33%	Schizoaffektive Störung, gegenwärtig depressiv
F952	3,05%	0,16%	3,21%	Kombinierte vokale und multiple motorische Tics [Tourette-Syndrom]
F410	2,80%	3,89%	6,69%	Panikstörung [episodisch paroxysmale Angst]
F411	2,77%	5,11%	7,89%	Generalisierte Angststörung
F339	2,77%	4,42%	7,19%	Rezidivierende depressive Störung, nicht näher bezeichnet
F03	2,75%	2,47%	5,22%	Nicht näher bezeichnete Demenz

Als seltene Krankheiten, denen der Off-Label-Use von Clozapin gegolten haben konnte, wurden Chorea Huntington (G10; 0,4%) und frontotemporale Demenzen (G310; 0,2%) identifiziert.

3.7.25.3 Bewertung:

Aripiprazol wurde bei etwa 28% off-label verordnet bei einem breiten Spektrum psychischer – hier insbesondere Depressionen – Krankheiten.

Als Mindestalter wurden 13 Jahre angenommen. Diese Altersgrenze konnte aus methodischen Gründen nicht gewürdigt werden. Etwa 0,8% der Patienten waren jünger als 14 Jahre entsprechend 501 Patienten.

Das weibliche Geschlecht hatte einen Anteil von etwa 55% an den Versicherten.

3.7.25.3.1 OLU-Relevanz aus Perspektive seltener Krankheiten

Als seltene Krankheiten, denen der Off-Label-Use von Clozapin gegolten haben konnte, wurden Chorea Huntington (G10; 0,4%) und frontotemporale Demenzen (G310; 0,2%) identifiziert.

3.7.25.3.2 OLU-Relevanz aus quantitativer Perspektive

Aripiprazol wurde bei etwa 28% off-label eingesetzt.

3.7.26 Paliperidon (N05AX13)

3.7.26.1 Anwendungsgebiete (2007/2012/2015)

Paliperidon ist indiziert zur Behandlung der Schizophrenie bei Erwachsenen und bei Jugendlichen ab 15 Jahre.

Paliperidon ist indiziert zur Behandlung von schizoaffektiven Störungen bei Erwachsenen.

Die optimale Behandlungsdauer ist nicht umfassend festgeschrieben.

Das Mindestalter wurde mit 15 Jahren angenommen, auch wenn es zwischen den Anwendungsgebieten variiert („...bei Jugendlichen ab 15 Jahren ...“).

Operationalisierung der Anwendungsgebiete:

- F20.- Schizophrenie
- F25.- Schizoaffektive Störungen

Kritik der Operationalisierung:

Die Operationalisierbarkeit wurde als sehr gut bewertet.

3.7.26.2 Ergebnisse:

3.7.26.2.1 Übersicht: Verordnungen nach Altersgruppen

Mit Paliperidon wurden n=6.061 (OLU + ILU) bzw. n=6.005 (ILU + IOLU) Patienten behandelt (Tab. 3.7.26.2.1.1). Bei 99,54% der Patienten standen der Auswertung ambulant und ggf. anläßlich eines stationären Aufenthaltes im Beobachtungszeitraum kodierte Diagnosen zur Verfügung, bei dem Rest ausschließlich anläßlich eines stationären Aufenthaltes kodierte Diagnosen. Patienten mit IOLU machten etwa 87% der OLU-Patienten aus, weshalb auf gesonderte Sichtung der Diagnosen in der IOLU-Gruppe verzichtet wurde. In erster Betrachtung gemäß Operationalisierung betrug ILU 93%, OLU 7% bzw. IOLU 6%.

Tabelle 3.7.26.2.1.1: Verordnung von Paliperidon im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU)

	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU	Anteil IOLU an OLU	Anteil ambulant
	363	5642	419	86,63%	
total	6005		6061		
total	6,0%	93,1%	6,9%		
ambulant	521	5450	583	89,37%	
	5971		6033		
	8,7%	90,3%	9,7%		99,54%

Die drei Gruppen (ILU, OLU, IOLU) wiesen – soweit die Datenschutzregelung dies ermessen lässt - ähnliche Altersverteilungen auf (Tab. 3.7.26.2.1.2) mit Häufungen in der 5. Dekade.

Tabelle 3.7.26.2.1.2: Verordnung von Paliperidon im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU
< 1			
1 < 14			
14 < 18	30	30	30
18 < 30	85	975	96
30 < 40	60	1351	67
40 < 50	92	1528	102
50 < 60	66	1125	71
60 < 70	30	443	34
70 < 80	30	191	30
80 < 90	30	30	30
90 < 100		30	
>= 100			
subtotal min	307	5616	373
subtotal max	423	5703	460
total min	5923		5989
total max	6126		6163
total min	5,2%	93,8%	6,2%
total max	6,9%	92,5%	7,5%

3.7.26.2.2 Übersicht: Verordnungen nach Geschlecht und Altersgruppen

Bei einem Anteil des weiblichen Geschlechts von etwa 44% („1“) war die Quote des OLU beim weiblichen Geschlecht um relativ 12% bis 16% höher, soweit die Datenschutzregelung dies zu ermessen erlaubte (Tab. 3.7.26.2.2.1; Abb. 3.7.26.2.2.1).

Tabelle 3.7.26.2.2.1: Verordnung von Paliperidon im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht (1=w, 2=m) (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	SEX	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU	SEX	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU
< 1	1				2	0	0	0
1 < 14	1				2	0	0	0
14 < 18	1	30	30	30	2	30	30	30
18 < 30	1	33	220	39	2	52	755	57
30 < 40	1	30	430	32	2	32	921	35
40 < 50	1	40	709	46	2	52	819	56
50 < 60	1	34	642	38	2	32	483	33
60 < 70	1	30	292	30	2	30	151	30
70 < 80	1	30	132	30	2	30	59	30
80 < 90	1	30	30	30	2	30	30	30
90 < 100	1		30		2	0	0	0
>= 100	1				2	0	0	0
subtotal min		112	2428	159		172	3190	185
subtotal max		257	2515	275		288	3248	301

total min		2540		2587		3362		3375
total max		2772		2790		3536		3549
total min		4,4%	93,9%	6,1%		5,1%	94,5%	5,5%
total max		9,3%	90,1%	9,9%		8,1%	91,5%	8,5%
total min								5962
total max								6339
total min				43,4%				56,6%
total max				44,0%				56,0%

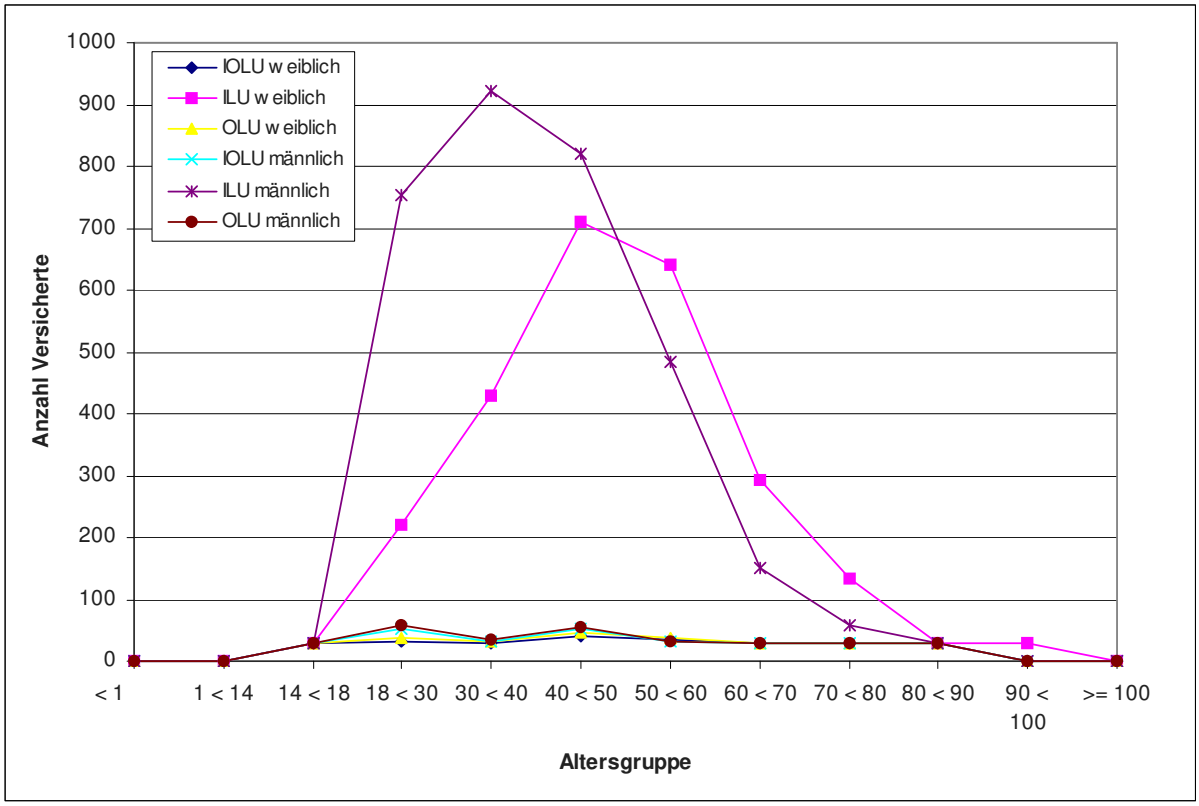


Abbildung 3.7.26.2.2.1: Verordnung von Paliperidon im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht

3.7.26.2.3 Analyse der Diagnosen in der In-Label-Gruppe

In der ILU-Gruppe fanden sich 10.617 Nennungen von 14 Kodes gemäß Operationalisierung, also fast dem Doppelten der Größe der ILU-Gruppe entsprechend (Tab. 3.7.26.2.3.1). Führend war der Kode F200 (paranoide Schizophrenie) mit etwa 81% der ILU-Gruppe.

Tabelle 3.7.26.2.3.1: Verordnung von Paliperidon im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU): Versicherte mit Nennung der Indikationen

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen	Anteil an ILU total
F200	Paranoide Schizophrenie	4579	43,1%	81,16%
F201	Hebephrene Schizophrenie	317	3,0%	5,62%

F202	Katatone Schizophrenie	110	1,0%	1,95%
F203	Undifferenzierte Schizophrenie	164	1,5%	2,91%
F204	Postschizophrene Depression	127	1,2%	2,25%
F205	Schizophrenes Residuum	1111	10,5%	19,69%
F206	Schizophrenia simplex	55	0,5%	0,97%
F208	Sonstige Schizophrenie	282	2,7%	5,00%
F209	Schizophrenie, nicht näher bezeichnet	1623	15,3%	28,77%
F250	Schizoaffektive Störung, gegenwärtig manisch	459	4,3%	8,14%
F251	Schizoaffektive Störung, gegenwärtig depressiv	571	5,4%	10,12%
F252	Gemischte schizoaffektive Störung	535	5,0%	9,48%
F258	Sonstige schizoaffektive Störungen	123	1,2%	2,18%
F259	Schizoaffektive Störung, nicht näher bezeichnet	561	5,3%	9,94%
			10617	
			ILU total	5642

3.7.26.2.4 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen

Als Mindestalter wurden 15 Jahre angenommen. Diese Altersgrenze konnte aus methodischen Gründen nicht gewürdigt werden. Gemäß Tabellen 3.7.26.2.2.1 und 3.7.26.2.4.1 waren keine Patienten jünger als 14 Jahre.

Tabelle 3.7.26.2.4.1: Verordnung von Paliperidon im Alter von <18 Jahren (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	IOLU	ILU	OLU	ILU+OLU
< 1 min	0,00000%	0,00000%	0,00000%	0,000%
1 < 14 min	0,00000%	0,00000%	0,00000%	0,000%
14 < 18 min	0,01688%	0,01670%	0,01670%	0,033%
< 1 max	0,00000%	0,00000%	0,00000%	0,000%
1 < 14 max	0,00000%	0,00000%	0,00000%	0,000%
14 < 18 max	0,48972%	0,48678%	0,48678%	0,974%
AGEGROUP	IOLU	ILU	OLU	ILU+OLU
0 < 18 min	0,01688%	0,01670%	0,01670%	0,033%
0 < 18 max	0,48972%	0,48678%	0,48678%	0,974%

3.7.26.2.5 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen nach Geschlecht

Als Mindestalter wurden 15 Jahre angenommen. Diese Altersgrenze konnte aus methodischen Gründen nicht gewürdigt werden. Gemäß Tabellen 3.7.26.2.2.1 und 3.7.26.2.5.1 waren keine Patienten jünger als 14 Jahre, soweit die Datenschutzregelung eine Einschätzung zuließ.

Tabelle 3.7.26.2.5.1: Verordnung von Paliperidon im Alter von <18 Jahren (max/min gemäß Datenschutzregelung) nach Geschlecht

AGEGROUP	SEX	IOLU	ILU	OLU	SEX	IOLU	ILU	OLU
< 1 min	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%
1 < 14 min	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%
14 < 18 min	1	0,039%	0,039%	0,039%	2	0,030%	0,030%	0,030%
< 1 max	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%
1 < 14 max	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%

14 < 18 max	1	1,082%	1,075%	1,075%	2	0,848%	0,845%	0,845%
AGEGROUP	SEX	IOLU	ILU	OLU	SEX	IOLU	ILU	OLU
0 < 18 min	1	0,039%	0,039%	0,039%	2	0,030%	0,030%	0,030%
0 < 18 max	1	1,082%	1,075%	1,075%	2	0,848%	0,845%	0,845%

3.7.26.2.6 Analyse der Diagnosen in der Off-Label-Gruppe

In der OLU-Gruppe waren 6 Diagnosen mit 359 Nennungen zu sichten. An Rang 1 fand sich der Kode F329 (Depressive Episode, nicht näher bezeichnet) mit 22,7% der OLU-Gruppe (Tab. 3.7.26.2.6.1). Infolge der Datenschutzregelung konnte der Off-Label-Use nur unvollständig aufgeklärt werden. Unter den nicht quantifizierten Diagnosen fand sich ein breites Spektrum psychischer Krankheiten.

Tabelle 3.7.26.2.6.1: Verordnung von Paliperidon außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): die Diagnosen (86% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
F29	Nicht näher bezeichnete nichtorganische Psychose	75	20,9%	17,9%
F322	Schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome	30	8,4%	7,2%
F329	Depressive Episode, nicht näher bezeichnet	95	26,5%	22,7%
F6031	Emotional instabile Persönlichkeitsstörung: Borderline-Typ	36	10,0%	8,6%
F701	Leichte Intelligenzminderung: Deutliche Verhaltensstörung, die Beobachtung oder Behandlung erfordert	31	8,6%	7,4%
I1090	Essentielle Hypertonie, nicht näher bezeichnet: Ohne Angabe einer hypertensiven Krise	92	25,6%	22,0%
Gesamt Ergebnis		359	359	419

Beim Vergleich der Häufigkeiten (Anteil an der Gruppe) der Nennungen der ICD-Kodes der OLU-Gruppe mit den Häufigkeiten derselben Kodes der ILU-Gruppe wurden alle Kodes der OLU-Gruppe in der ILU-Gruppe angetroffen. Die angetroffenen Kodes bedeuten, daß in der ILU-Gruppe alle Diagnosen als Komorbiditäten oder Diagnosewechsel im Beobachtungszeitraum vertreten waren, die in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use hätten motiviert haben können, sofern es sich nicht um scheinbaren Off-Label-Use infolge unvollständiger Kodierung handelte. 5 Kodes waren in der OLU-Gruppe häufiger als in der ILU-Gruppe, 1 Kode in der ILU-Gruppe (Abb. 3.7.26.2.6.1). Formallogisch kann nicht davon ausgegangen werden, nur die in der OLU-Gruppe häufigeren Diagnosen kämen als Motiv für einen Off-Label-Use in Frage, denn z.B. eine Komorbidität in der ILU-Gruppe kann sehr wohl in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use initiiert haben. Zu den – nicht zwangsläufig disjunkten - Diagnosen mit den größten Unterschieden der Häufigkeiten gehörten insbesondere Depressionen, die den Off-Label-Use sinnvoll erklären könnten (Tab. 3.7.26.2.6.2).

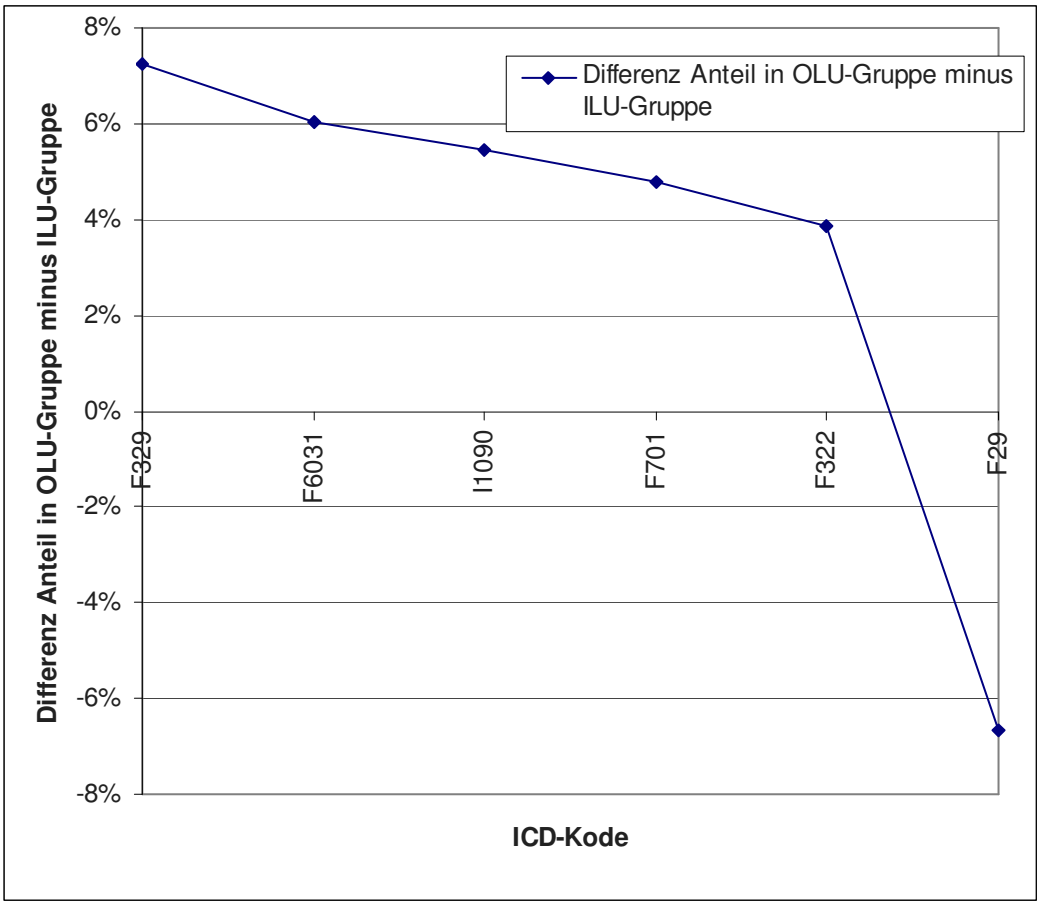


Abbildung 3.7.26.2.6.1: Verordnung von Paliperidon außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe)

Tabelle 3.7.26.2.6.2: Verordnung von Paliperidon außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Die Diagnosen mit den größten Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) der Diagnosen (65% der ILU-Gruppe, 86% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	Differenz Anteil in OLU-Gruppe minus ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an ILU total	ErsterWert von Anteil an OLU-Gruppe	ErsterWert von ICD_TITEL_2010/2011
F329	7,25%	15,42%	22,67%	Depressive Episode, nicht näher bezeichnet
F6031	6,04%	2,55%	8,59%	Emotional instabile Persönlichkeitsstörung: Borderline-Typ
I1090	5,44%	16,52%	21,96%	Essentielle Hypertonie, nicht näher bezeichnet: Ohne Angabe einer hypertensiven Krise
F701	4,79%	2,61%	7,40%	Leichte Intelligenzminderung: Deutliche Verhaltensstörung, die Beobachtung oder Behandlung erfordert

F322	3,85%	3,31%	7,16%	Schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome
F29	-6,65%	24,55%	17,90%	Nicht näher bezeichnete nichtorganische Psychose

Seltene Krankheiten, denen der Off-Label-Use von Paliperidon gegolten haben konnte, wurden nicht identifiziert.

3.7.26.3 Bewertung:

Paliperidon wurde bei etwa 7% off-label verordnet bei einem breiten Spektrum psychischer – hier insbesondere Depressionen – Krankheiten. Infolge der Datenschutzregelung konnte der Off-Label-Use nicht vollständig aufgeklärt werden

Als Mindestalter wurden 15 Jahre angenommen. Diese Altersgrenze konnte aus methodischen Gründen nicht gewürdigt werden. Keiner der Patienten waren jünger als 14 Jahre.

Das weibliche Geschlecht hatte einen Anteil von etwa 44% an den Versicherten.

3.7.26.3.1 OLU-Relevanz aus Perspektive seltener Krankheiten

Seltene Krankheiten, denen der Off-Label-Use von Paliperidon gegolten haben konnte, wurden nicht identifiziert.

3.7.26.3.2 OLU-Relevanz aus quantitativer Perspektive

Paliperidon wurde bei etwa 7% off-label eingesetzt.

Anlage
3.8 Anxiolytika und Hypnotika

3.8.1 Diazepam (N05BA01)

3.8.1.1 Anwendungsgebiete (1979/2004/2015)

- Zur symptomatischen Behandlung von akuten und chronischen Spannungs-, Erregungs- und Angstzuständen.
- Zur Prämedikation vor chirurgischen oder diagnostischen Eingriffen/postoperative Medikation.
- Zur Behandlung von Zuständen mit erhöhtem Muskeltonus.
- Status epilepticus
- Tetanus sowie Fieberkrämpfe

Die optimale Behandlungsdauer ist nicht formal festgeschrieben.

Das Mindestalter wurde mit 0,5 Jahren angenommen („Neugeborene und Säuglinge bis zum Alter von 6 Monaten sind von der Behandlung mit Diazepam auszuschließen.“).

Operationalisierung der Anwendungsgebiete:

- F41.- Andere Angststörungen
- G95.83 Spinale Spastik der quergestreiften Muskulatur
- M62.8- Sonstige näher bezeichnete Muskelkrankheiten
- R25.2 Krämpfe und Spasmen der Muskulatur
- R29.0 Tetanie
- R45.- Symptome, die die Stimmung betreffen

Kritik der Operationalisierung:

Die Operationalisierbarkeit wurde nur als befriedigend bewertet wegen der nosologischen Unspezifität der Formulierung der Anwendungsgebiete. Die verschiedenen Fertigarzneimittel unterscheiden sich in ihren Anwendungsgebieten.

3.8.1.2 Ergebnisse:

3.8.1.2.1 Übersicht: Verordnungen nach Altersgruppen

Mit Diazepam wurden n=612.057 (OLU + ILU) bzw. n=540.430 (ILU + IOLU) Patienten behandelt (Tab. 3.8.1.2.1.1). Bei 99,86% der Patienten standen der Auswertung ambulant und ggf. anläßlich eines stationären Aufenthaltes im Beobachtungszeitraum kodierte Diagnosen zur Verfügung, bei dem Rest ausschließlich anläßlich eines stationären Aufenthaltes kodierte Diagnosen. Patienten mit IOLU machten etwa 83% der OLU-Patienten aus, weshalb auf gesonderte Sichtung der Diagnosen in der IOLU-Gruppe verzichtet wurde. In erster Betrachtung gemäß Operationalisierung betrug ILU 29%, OLU 71% bzw. IOLU 67%.

Tabelle 3.8.1.2.1.1: Verordnung von Diazepam im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter off-label-use (OLU) und als inzidenter off-label-use (IOLU)

	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU	Anteil IOLU an OLU	Anteil ambulant
	359599	180831	431226	83,39%	
total	540430		612057		
total	66,5%	29,5%	70,5%		
ambulant	367304	170693	440525	83,38%	
	537997		611218		
	68,3%	27,9%	72,1%		99,86%

Die drei Gruppen (ILU, OLU, IOLU) wiesen – soweit die Datenschutzregelung dies ermessen lässt - ähnliche Altersverteilungen auf (Tab. 3.8.1.2.1.2) mit Häufungen in der 1. und 2. sowie 8. Dekade.

Tabelle 3.8.1.2.1.2: Verordnung von Diazepam im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter off-label-use (OLU) und als inzidenter off-label-use (IOLU) nach Altersgruppen (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU
< 1	781	96	790
1 < 14	38051	2914	42838
14 < 18	4382	1066	4942
18 < 30	20768	10745	24236
30 < 40	24362	17319	29108
40 < 50	46340	31328	55894
50 < 60	55778	34553	67506
60 < 70	54964	30225	66884
70 < 80	68912	32962	83617
80 < 90	38828	16965	47618
90 < 100	6259	2592	7584
>= 100	174	66	209
subtotal min	359599	180831	431226
subtotal max	359599	180831	431226
total min	540430		612057
total max	540430		612057
total min	66,5%	29,5%	70,5%
total max	66,5%	29,5%	70,5%

3.8.1.2.2 Übersicht: Verordnungen nach Geschlecht und Altersgruppen

Bei einem Anteil des weiblichen Geschlechts von etwa 65% („1“) war die Quote des OLU beim männlichen Geschlecht um relativ etwa 7% höher, soweit die Datenschutzregelung dies zu ermessen erlaubte (Tab. 3.8.1.2.2.1; Abb. 3.8.1.2.2.1).

Tabelle 3.8.1.2.2.1: Verordnung von Diazepam im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter off-label-use (OLU) und als inzidenter off-label-use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht (1=w, 2=m) (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	SEX	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU	SEX	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU
< 1	1	346	34	350	2	435	62	440
1 < 14	1	16672	1304	18798	2	21379	1610	24040
14 < 18	1	2204	624	2506	2	2178	442	2436
18 < 30	1	12104	6573	14095	2	8664	4172	10141
30 < 40	1	14249	10507	16784	2	10113	6812	12324
40 < 50	1	28267	20361	33570	2	18073	10967	22324
50 < 60	1	35511	23251	42496	2	20267	11302	25010
60 < 70	1	36022	21153	43466	2	18942	9072	23418
70 < 80	1	47235	24156	57120	2	21677	8806	26497
80 < 90	1	28855	13353	35318	2	9973	3612	12300
90 < 100	1	5215	2225	6353	2	1044	367	1231
>= 100	1	155	63	191	2	30	30	30
subtotal min		226835	123604	271047		132746	57225	160162
subtotal max		226835	123604	271047		132775	57254	160191
total min		350439		394651		189971		217387
total max		350439		394651		190029		217445
total min		64,7%	31,3%	68,7%		69,9%	26,3%	73,7%
total max		64,7%	31,3%	68,7%		69,9%	26,3%	73,7%
total min								612038
total max								612096
total min				64,5%				35,5%
total max				64,5%				35,5%

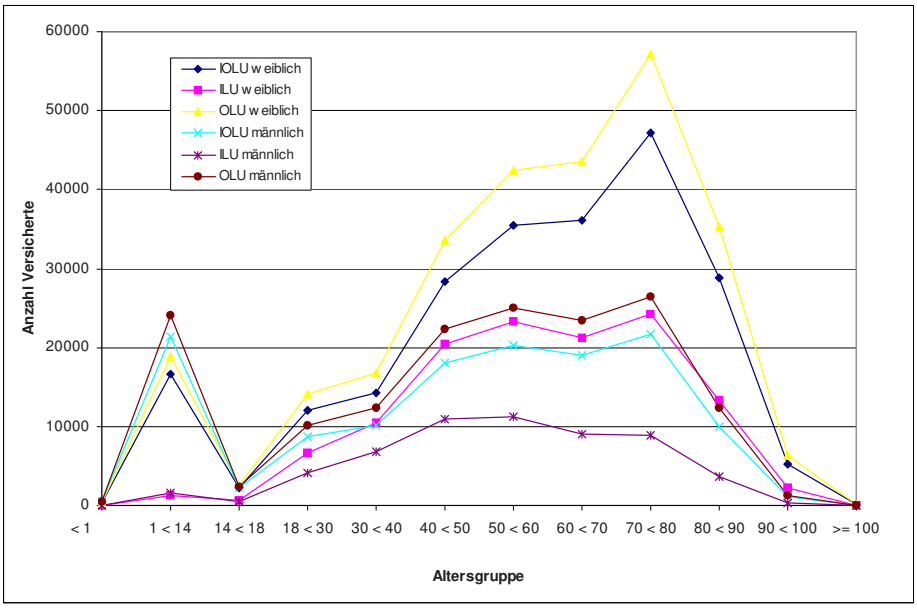


Abbildung 3.8.1.2.2.1: Verordnung von Diazepam im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter off-label-use (OLU) und als inzidenter off-label-use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht

3.8.1.2.3 Analyse der Diagnosen in der In-Label-Gruppe

In der ILU-Gruppe fanden sich 259.072 Nennungen von 29 Kodes gemäß Operationalisierung, also dem 1,4Fachen der Größe der ILU-Gruppe entsprechend (Tab. 3.8.1.2.3.1). Ursachen können nur Mehrfachkodierungen sein, also Komorbiditäten und oder infolge zwischen Ärzten und über die Quartale variierender Kodiergewohnheiten wechselnde Kodes, auch unterschiedliche Kodes zum selben Sachverhalt. Dennoch ist sicher, daß jedem Versicherten der ILU-Gruppe mindestens einmal einer dieser In-Label-Kodes zugeordnet wurde. Führend waren die unspezifischen Kodes R451 (Ruhelosigkeit und Erregung) und F419 (Angststörung, nicht näher bezeichnet) mit jeweils etwa 25% der ILU-Gruppe.

Tabelle 3.8.1.2.3.1: Verordnung von Diazepam im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU): Versicherte mit Nennung der Indikationen

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen	Anteil an ILU total
F410	Panikstörung [episodisch paroxysmale Angst]	42811	16,5%	23,67%
F411	Generalisierte Angststörung	38120	14,7%	21,08%
F412	Angst und depressive Störung, gemischt	35816	13,8%	19,81%
F413	Andere gemischte Angststörungen	3344	1,3%	1,85%
F418	Sonstige spezifische Angststörungen	2485	1,0%	1,37%
F419	Angststörung, nicht näher bezeichnet	45420	17,5%	25,12%
G9583	Spinale Spastik der quergestreiften Muskulatur	346	0,1%	0,19%
M628	Sonstige näher bezeichnete Muskelkrankheiten	912	0,4%	0,50%
M6280	Sonstige näher bezeichnete Muskelkrankheiten: Mehrere Lokalisationen	967	0,4%	0,53%
M6281	Sonstige näher bezeichnete Muskelkrankheiten: Schulterregion [Klavikula, Skapula, Akromioklavikular-, Schulter-, Sternoklavikulargelenk]	2333	0,9%	1,29%
M6282	Sonstige näher bezeichnete Muskelkrankheiten: Oberarm [Humerus, Ellenbogengelenk]	30	0,0%	0,02%
M6283	Sonstige näher bezeichnete Muskelkrankheiten: Unterarm [Radius, Ulna, Handgelenk]	30	0,0%	0,02%
M6284	Sonstige näher bezeichnete Muskelkrankheiten: Hand [Finger, Handwurzel, Mittelhand, Gelenke zwischen diesen Knochen]	30	0,0%	0,02%
M6285	Sonstige näher bezeichnete Muskelkrankheiten: Beckenregion und Oberschenkel [Becken, Femur, Gesäß, Hüfte, Hüftgelenk, Iliosakralgelenk]	249	0,1%	0,14%
M6286	Sonstige näher bezeichnete Muskelkrankheiten: Unterschenkel [Fibula, Tibia, Kniegelenk]	44	0,0%	0,02%
M6287	Sonstige näher bezeichnete Muskelkrankheiten: Knöchel und Fuß [Fußwurzel, Mittelfuß, Zehen, Sprunggelenk, sonstige Gelenke des Fußes]	30	0,0%	0,02%
M6288	Sonstige näher bezeichnete Muskelkrankheiten: Sonstige [Hals, Kopf, Rippen, Rumpf, Schädel, Wirbelsäule]	5393	2,1%	2,98%
M6289	Sonstige näher bezeichnete Muskelkrankheiten: Nicht näher bezeichnete Lokalisationen	5412	2,1%	2,99%
R252	Krämpfe und Spasmen der Muskulatur	8531	3,3%	4,72%

R290	Tetanie	1150	0,4%	0,64%
R450	Nervosität	12410	4,8%	6,86%
R451	Ruhelosigkeit und Erregung	45228	17,5%	25,01%
R452	Unglücklichsein	551	0,2%	0,30%
R453	Demoralisierung und Apathie	278	0,1%	0,15%
R454	Reizbarkeit und Wut	574	0,2%	0,32%
R455	Feindseligkeit	223	0,1%	0,12%
R456	Körperliche Gewalt	290	0,1%	0,16%
R457	Emotioneller Schock oder Stress, nicht näher bezeichnet	630	0,2%	0,35%
R458	Sonstige Symptome, die die Stimmung betreffen	5435	2,1%	3,01%
			259072	
			ILU total	180831

3.8.1.2.4 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen

Als Mindestalter wurden 0,5 Jahre angenommen. Diese Altersgrenze konnte aus methodischen Gründen nicht gewürdigt werden. Gemäß Tabellen 3.8.1.2.2.1 und 3.8.1.2.4.1 waren etwa 0,1% der Patienten jünger als 1 Jahr entsprechend 886 Patienten.

Tabelle 3.8.1.2.4.1: Verordnung von Diazepam im Alter von <18 Jahren (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	IOLU	ILU	OLU	ILU+OLU
< 1 min	0,14451%	0,01568%	0,12907%	0,145%
1 < 14 min	7,04087%	0,47610%	6,99902%	7,475%
14 < 18 min	0,81084%	0,17417%	0,80744%	0,982%
< 1 max	0,14451%	0,01568%	0,12907%	0,145%
1 < 14 max	7,04087%	0,47610%	6,99902%	7,475%
14 < 18 max	0,81084%	0,17417%	0,80744%	0,982%

3.8.1.2.5 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen nach Geschlecht

Als Mindestalter wurden 0,5 Jahre angenommen. Diese Altersgrenze konnte aus methodischen Gründen nicht gewürdigt werden. Gemäß Tabellen 3.8.1.2.2.1 und 3.8.1.2.5.1 war der Anteil von Patienten jünger als 1 Jahr beim männlichen Geschlecht etwa zweifach höher, soweit die Datenschutzregelung eine Einschätzung zuließ.

Tabelle 3.8.1.2.5.1: Verordnung von Diazepam im Alter von <18 Jahren (max/min gemäß Datenschutzregelung) nach Geschlecht

AGEGROUP	SEX	IOLU	ILU	OLU	SEX	IOLU	ILU	OLU
< 1 min	1	0,099%	0,009%	0,089%	2	0,229%	0,029%	0,202%
1 < 14 min	1	4,757%	0,330%	4,763%	2	11,254%	0,741%	11,059%
14 < 18 min	1	0,629%	0,158%	0,635%	2	1,146%	0,203%	1,121%
< 1 max	1	0,099%	0,009%	0,089%	2	0,229%	0,029%	0,202%
1 < 14 max	1	4,757%	0,330%	4,763%	2	11,250%	0,740%	11,056%
14 < 18 max	1	0,629%	0,158%	0,635%	2	1,146%	0,203%	1,120%

3.8.1.2.6 Analyse der Diagnosen in der Off-Label-Gruppe

In der OLU-Gruppe waren 5.964 Diagnosen mit 8.718.797 Nennungen zu sichten. An Rang 3 fand sich der Kode F329 (Depressive Episode, nicht näher bezeichnet) mit 18,1% der OLU-Gruppe, an Rang 9 der Kode G409 (Epilepsie, nicht näher bezeichnet) mit 12% der OLU-Gruppe, an Rang 17 Kode M545 (Kreuzschmerz) mit 9,2% der OLU-Gruppe, an Rang 28 der Kode G479 (Schlafstörung, nicht näher bezeichnet) mit 6,8% der OLU-Gruppe, an Rang 57 der Kode R560 (Fieberkrämpfe) mit 4,8% der OLU-Gruppe (Tab. 3.8.1.2.6.1). Indem die Zulassung ausdrücklich dem Anwendungsgebiet „Status epileticus“ gilt, stellte G409 Off-Label-Use dar. Der Kode R560 war bei der Operationalisierung nicht berücksichtigt worden und stellte In-Label-Use dar, wodurch sich der Off-Label-Use auf 67,1% reduzierte. Insgesamt fand sich ein breites Spektrum psychischer und auch neurologischer Krankheiten, darunter insbesondere der Epilepsien. Die disjunkten, medizinisch plausiblen Kodes konnten den Off-Label-Use nicht vollständig (etwa 85%) erklären.

Tabelle 3.8.1.2.6.1: Verordnung von Diazepam außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als off-label-use (OLU): die 50 häufigsten Diagnosen aus Kapitel F inklusive ausgewählter Kodes aus Kapitel G, M und R (171% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
F329	Depressive Episode, nicht näher bezeichnet	78103	7,6%	18,1%
G409	Epilepsie, nicht näher bezeichnet	51876	5,0%	12,0%
F459	Somatoforme Störung, nicht näher bezeichnet	42680	4,1%	9,9%
M545	Kreuzschmerz	39498	3,8%	9,2%
F432	Anpassungsstörungen	24656	2,4%	5,7%
R522	Sonstiger chronischer Schmerz	24024	2,3%	5,6%
F321	Mittelgradige depressive Episode	23115	2,2%	5,4%
F03	Nicht näher bezeichnete Demenz	22380	2,2%	5,2%
F171	Psychische und Verhaltensstörungen durch Tabak: Schädlicher Gebrauch	21151	2,1%	4,9%
R560	Fieberkrämpfe	20675	2,0%	4,8%
G402	Lokalisationsbezogene (fokale) (partielle) symptomatische Epilepsie und epileptische Syndrome mit komplexen fokalen Anfällen	18992	1,8%	4,4%
F102	Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol: Abhängigkeitssyndrom	18736	1,8%	4,3%
F430	Akute Belastungsreaktion	17880	1,7%	4,1%
R568	Sonstige und nicht näher bezeichnete Krämpfe	17425	1,7%	4,0%
G403	Generalisierte idiopathische Epilepsie und epileptische Syndrome	15257	1,5%	3,5%
F480	Neurasthenie	13835	1,3%	3,2%
F439	Reaktion auf schwere Belastung, nicht näher bezeichnet	13507	1,3%	3,1%
F322	Schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome	13262	1,3%	3,1%
F101	Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol: Schädlicher Gebrauch	11151	1,1%	2,6%
F328	Sonstige depressive Episoden	11047	1,1%	2,6%
F331	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig mittelgradige Episode	10959	1,1%	2,5%

F339	Rezidivierende depressive Störung, nicht näher bezeichnet	10774	1,0%	2,5%
G406	Grand-mal-Anfälle, nicht näher bezeichnet (mit oder ohne Petit mal)	10677	1,0%	2,5%
F069	Nicht näher bezeichnete organische psychische Störung aufgrund einer Schädigung oder Funktionsstörung des Gehirns oder einer körperlichen Krankheit	10648	1,0%	2,5%
G401	Lokalisationsbezogene (fokale) (partielle) symptomatische Epilepsie und epileptische Syndrome mit einfachen fokalen Anfällen	10443	1,0%	2,4%
F450	Somatisierungsstörung	10060	1,0%	2,3%
F799	Nicht näher bezeichnete Intelligenzminderung: Ohne Angabe einer Verhaltensstörung	10029	1,0%	2,3%
R529	Schmerz, nicht näher bezeichnet	9705	0,9%	2,3%
G408	Sonstige Epilepsien	9042	0,9%	2,1%
F341	Dysthymia	9012	0,9%	2,1%
F200	Paranoide Schizophrenie	8891	0,9%	2,1%
F83	Kombinierte umschriebene Entwicklungsstörungen	8768	0,9%	2,0%
F320	Leichte depressive Episode	8436	0,8%	2,0%
F172	Psychische und Verhaltensstörungen durch Tabak: Abhängigkeitssyndrom	8432	0,8%	2,0%
F192	Psychische und Verhaltensstörungen durch multiplen Substanzgebrauch und Konsum anderer psychotroper Substanzen: Abhängigkeitssyndrom	8419	0,8%	2,0%
F332	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode ohne psychotische Symptome	8149	0,8%	1,9%
G404	Sonstige generalisierte Epilepsie und epileptische Syndrome	7416	0,7%	1,7%
F070	Organische Persönlichkeitsstörung	7277	0,7%	1,7%
F458	Sonstige somatoforme Störungen	7119	0,7%	1,7%
F132	Psychische und Verhaltensstörungen durch Sedativa oder Hypnotika: Abhängigkeitssyndrom	7067	0,7%	1,6%
F29	Nicht näher bezeichnete nichtorganische Psychose	6979	0,7%	1,6%
F103	Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol: Entzugssyndrom	6704	0,7%	1,6%
F100	Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol: Akute Intoxikation [akuter Rausch]	6164	0,6%	1,4%
F4541	Chronische Schmerzstörung mit somatischen und psychischen Faktoren	5682	0,6%	1,3%
F809	Entwicklungsstörung des Sprechens oder der Sprache, nicht näher bezeichnet	5680	0,6%	1,3%
F89	Nicht näher bezeichnete Entwicklungsstörung	5395	0,5%	1,3%
F99	Psychische Störung ohne nähere Angabe	5382	0,5%	1,2%
F112	Psychische und Verhaltensstörungen durch Opioide: Abhängigkeitssyndrom	5283	0,5%	1,2%

F209	Schizophrenie, nicht näher bezeichnet	5228	0,5%	1,2%
F452	Hypochondrische Störung	4849	0,5%	1,1%

Beim Vergleich der Häufigkeiten (Anteil an der Gruppe) der Nennungen der ICD-Kodes der OLU-Gruppe mit den Häufigkeiten derselben Kodes der ILU-Gruppe wurden 1.109 Kodes der OLU-Gruppe in der ILU-Gruppe nicht angetroffen. Die angetroffenen Kodes bedeuten, daß in der ILU-Gruppe alle Diagnosen als Komorbiditäten oder Diagnosewechsel im Beobachtungszeitraum vertreten waren, die in der OLU-Gruppe den off-label-use hätten motiviert haben können, sofern es sich nicht um scheinbaren off-label-use infolge unvollständiger Kodierung handelte. 2.266 Kodes waren in der OLU-Gruppe häufiger als in der ILU-Gruppe, 3.698 Kodes in der ILU-Gruppe (Abb. 3.8.1.2.6.1). Formallogisch kann nicht davon ausgegangen werden, nur die in der OLU-Gruppe häufigeren Diagnosen kämen als Motiv für einen off-label-use in Frage, denn z.B. eine Komorbidität in der ILU-Gruppe kann sehr wohl in der OLU-Gruppe den off-label-use initiiert haben. Zu den – nicht zwangsläufig disjunkten - Diagnosen mit den größten Unterschieden der Häufigkeiten gehörten Epilepsien und Fieberkrämpfe, die den Off-Label-Use sinnvoll erklären könnten (Tab. 3.8.1.2.6.2).

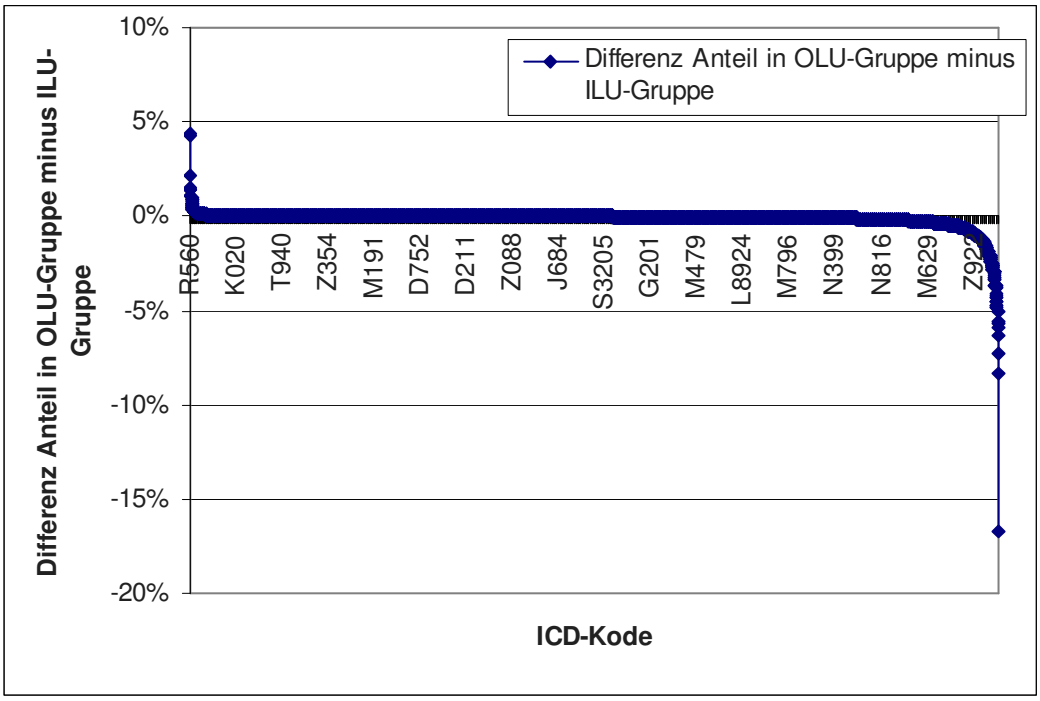


Abbildung 3.8.1.2.6.1: Verordnung von Diazepam außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als off-label-use (OLU): Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe)

Tabelle 3.8.1.2.6.2: Verordnung von Diazepam außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als off-label-use (OLU): Die 20 Diagnosen mit den größten Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) der Diagnosen (32% der ILU-Gruppe, 58% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	Differenz Anteil in OLU-Gruppe minus ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an ILU total	ErsterWert von Anteil an OLU-Gruppe	ErsterWert von ICD_TITEL_2010/2011
R560	4,39%	0,41%	4,79%	Fieberkrämpfe
G409	4,32%	7,71%	12,03%	Epilepsie, nicht näher bezeichnet
Z763	2,11%	0,86%	2,97%	Gesunde Begleitperson einer kranken Person
G402	1,48%	2,92%	4,40%	Lokalisationsbezogene (fokale) (partielle) symptomatische Epilepsie und epileptische Syndrome mit komplexen fokalen Anfällen
Z001	1,43%	0,33%	1,76%	Gesundheitsvorsorgeuntersuchung eines Kindes
G403	1,42%	2,12%	3,54%	Generalisierte idiopathische Epilepsie und epileptische Syndrome
R568	1,39%	2,65%	4,04%	Sonstige und nicht näher bezeichnete Krämpfe
F83	1,10%	0,93%	2,03%	Kombinierte umschriebene Entwicklungsstörungen
R509	0,99%	1,90%	2,89%	Fieber, nicht näher bezeichnet
F809	0,92%	0,40%	1,32%	Entwicklungsstörung des Sprechens oder der Sprache, nicht näher bezeichnet
G401	0,86%	1,56%	2,42%	Lokalisationsbezogene (fokale) (partielle) symptomatische Epilepsie und epileptische Syndrome mit einfachen fokalen Anfällen
F799	0,73%	1,60%	2,33%	Nicht näher bezeichnete Intelligenzminderung: Ohne Angabe einer Verhaltensstörung
F89	0,71%	0,54%	1,25%	Nicht näher bezeichnete Entwicklungsstörung
J352	0,68%	0,19%	0,87%	Hyperplasie der Rachenmandel
G406	0,66%	1,82%	2,48%	Grand-mal-Anfälle, nicht näher bezeichnet (mit oder ohne Petit mal)
G404	0,59%	1,13%	1,72%	Sonstige generalisierte Epilepsie und epileptische Syndrome
B349	0,56%	2,00%	2,57%	Virusinfektion, nicht näher bezeichnet
H669	0,48%	1,37%	1,85%	Otitis media, nicht näher bezeichnet
F829	0,48%	0,35%	0,83%	Umschriebene Entwicklungsstörung der motorischen Funktionen, nicht näher bezeichnet
G408	0,44%	1,66%	2,10%	Sonstige Epilepsien

Als seltene Krankheiten, denen der Off-Label-Use von Diazepam – wenn auch unspezifisch - gegolten haben konnte, wurden Chorea Huntington (G10; 0,1%) und frontotemporale Demenzen (G310; 0,2%) identifiziert.

3.8.1.3 Bewertung:

Diazepam wurde nach Rekonstruktionen formal bei etwa 67% off-label verordnet bei einem breiten Spektrum psychischer und auch neurologischer Krankheiten (hier insbesondere Fieberkrämpfe und Epilepsien). Dieser Off-Label-Use dürfte im wesentlichen unvollständigem Kodieren zuzuschreiben sein, indem die Grundkrankheit, aber nicht das phänomenologisch formulierte Anwendungsgebiet (soweit in der ICD abbildbar) kodiert wurde.

Als Mindestalter wurden 0,5 Jahre angenommen. Diese Altersgrenze konnte aus methodischen Gründen nicht gewürdigt werden. Etwa 0,1% der Patienten waren jünger als 1 Jahr entsprechend 886 Patienten.

Das weibliche Geschlecht hatte einen Anteil von etwa 65% an den Versicherten, was angesichts der Vielfalt der Anwendungen nur mit unvertretbarem Aufwand hätte aufgeklärt werden können.

3.8.1.3.1 OLU-Relevanz aus Perspektive seltener Krankheiten

Als seltene Krankheiten, denen der Off-Label-Use von Diazepam – wenn auch unspezifisch gegolten haben konnte, wurden Chorea Huntington (G10; 0,1%) und frontotemporale Demenzen (G310; 0,2%) identifiziert.

3.8.1.3.2 OLU-Relevanz aus quantitativer Perspektive

Diazepam wurde formal bei etwa 67% off-label eingesetzt.

3.8.2 Chlordiazepoxid (N05BA02)

3.8.2.1 Anwendungsgebiete (1970/1997/2007/2009/2017)

Chlordiazepoxid wird angewendet

- zur symptomatischen Behandlung von akuten und chronischen Spannungs-, Erregungs- und Angstzuständen bei Erwachsenen
- bei behandlungsbedürftigen Schlafstörungen, die durch Angst, Spannung und Erregung bedingt sind; nur dann gerechtfertigt, wenn gleichzeitig tagsüber die Benzodiazepin-Wirkung erwünscht ist.

Die optimale Behandlungsdauer ist nicht formal festgeschrieben.

Das Mindestalter wurde mit 18 Jahren angenommen („ist bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren kontraindiziert").

Operationalisierung der Anwendungsgebiete:

- F41.- Andere Angststörungen
- F51.- Nichtorganische Schlafstörungen
- G47.- Schlafstörungen
- R45.- Symptome, die die Stimmung betreffen

Kritik der Operationalisierung:

Die Operationalisierbarkeit wurde nur als befriedigend bewertet wegen der nosologischen Unspezifität der Formulierung der Anwendungsgebiete. Die verschiedenen Fertigarzneimittel unterscheiden sich in ihren Anwendungsgebieten.

3.8.2.2 Ergebnisse:

3.8.2.2.1 Übersicht: Verordnungen nach Altersgruppen

Mit Chlordiazepoxid wurden n=17.375 (OLU + ILU) bzw. n=15.112 (ILU + IOLU) Patienten behandelt (Tab. 3.8.2.2.1.1). Bei 99,91% der Patienten standen der Auswertung ambulant und ggf. anläßlich eines stationären Aufenthaltes im Beobachtungszeitraum kodierte Diagnosen zur Verfügung, bei dem Rest ausschließlich anläßlich eines stationären Aufenthaltes kodierte Diagnosen. Patienten mit IOLU machten etwa 78% der OLU-Patienten aus, weshalb auf gesonderte Sichtung der Diagnosen in der IOLU-Gruppe verzichtet wurde. In erster Betrachtung gemäß Operationalisierung betrug ILU 40%, OLU 60% bzw. IOLU 54%.

Tabelle 3.8.2.2.1.1: Verordnung von Chlordiazepoxid im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter off-label-use (OLU) und als inzidenter off-label-use (IOLU)

	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU	Anteil IOLU an OLU	Anteil ambulant
	8170	6942	10433	78,31%	
total	15112		17375		
total	54,1%	40,0%	60,0%		

ambulant	8386	6643	10716	78,26%	
	15029		17359		
	55,8%	38,3%	61,7%		99,91%

Die drei Gruppen (ILU, OLU, IOLU) wiesen – soweit die Datenschutzregelung dies ermessen lässt - ähnliche Altersverteilungen auf (Tab. 3.8.2.2.1.2) mit Häufungen in der 8. Dekade.

Tabelle 3.8.2.2.1.2: Verordnung von Chlordiazepoxid im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter off-label-use (OLU) und als inzidenter off-label-use (IOLU) nach Altersgruppen (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU
< 1			
1 < 14	30	30	30
14 < 18	30	30	30
18 < 30	228	170	259
30 < 40	337	201	390
40 < 50	771	551	926
50 < 60	1214	891	1488
60 < 70	1524	1387	1926
70 < 80	2542	2305	3344
80 < 90	1386	1279	1878
90 < 100	155	146	209
>= 100	30	30	30
subtotal min	8160	6933	10423
subtotal max	8247	7020	10510
total min	15093		17356
total max	15267		17530
total min	54,1%	39,9%	60,1%
total max	54,0%	40,0%	60,0%

3.8.2.2.2 Übersicht: Verordnungen nach Geschlecht und Altersgruppen

Bei einem Anteil des weiblichen Geschlechts von etwa 75% („1“) war die Quote des OLU beim männlichen Geschlecht um relativ etwa 1% bis 2% höher, soweit die Datenschutzregelung dies zu ermessen erlaubte (Tab. 3.8.2.2.2.1; Abb. 3.8.2.2.2.1).

Tabelle 3.8.2.2.2.1: Verordnung von Chlordiazepoxid im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter off-label-use (OLU) und als inzidenter off-label-use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht (1=w, 2=m) (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	SEX	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU	SEX	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU
< 1	1				2	0	0	0
1 < 14	1		30		2	30	30	30
14 < 18	1	30	30	30	2	30	30	30
18 < 30	1	167	114	189	2	61	56	70
30 < 40	1	242	132	274	2	95	69	116

40 < 50	1	581	387	691	2	190	164	235
50 < 60	1	910	656	1098	2	304	235	390
60 < 70	1	1134	1044	1430	2	390	343	496
70 < 80	1	1913	1800	2537	2	629	505	807
80 < 90	1	1084	1011	1477	2	302	268	401
90 < 100	1	130	131	175	2	30	30	34
>= 100	1	30	30	30	2	0	0	0
subtotal min		6163	5278	7873		1974	1643	2551
subtotal max		6221	5365	7931		2061	1730	2609
total min		11441		13151		3617		4194
total max		11586		13296		3791		4339
total min		53,9%	40,1%	59,9%		54,6%	39,2%	60,8%
total max		53,7%	40,4%	59,6%		54,4%	39,9%	60,1%
total min								17345
total max								17635
total min				75,8%				24,2%
total max				75,4%				24,6%

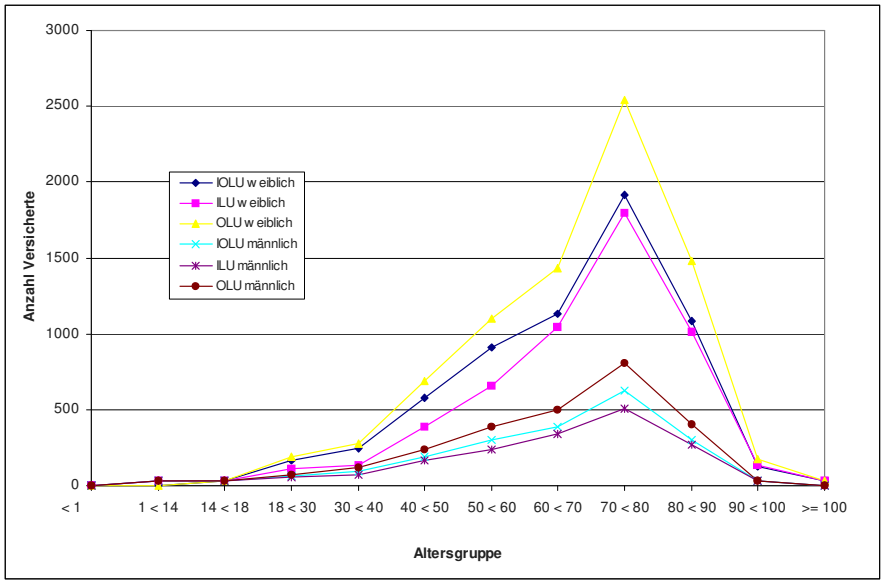


Abbildung 3.8.2.2.2.1: Verordnung von Chlordiazepoxid im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter off-label-use (OLU) und als inzidenter off-label-use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht

3.8.2.2.3 Analyse der Diagnosen in der In-Label-Gruppe

In der ILU-Gruppe fanden sich 10.573 Nennungen von 35 Kodes gemäß Operationalisierung, also dem 1,5Fachen der Größe der ILU-Gruppe entsprechend (Tab. 3.8.2.2.3.1). Ursachen können nur Mehrfachkodierungen sein, also Komorbiditäten und oder infolge zwischen Ärzten und über die Quartale variierender Kodiergewohnheiten wechselnde Kodes, auch unterschiedliche Kodes zum selben Sachverhalt. Dennoch ist sicher, daß jedem Versicherten der ILU-Gruppe mindestens einmal einer dieser In-Label-Kodes zugeordnet wurde. Führend war der unspezifische Kode G479 (Schlafstörung, nicht näher bezeichnet) mit jeweils etwa 23% der ILU-Gruppe.

Tabelle 3.8.2.2.3.1: Verordnung von Chlordiazepoxid im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU): Versicherte mit Nennung der Indikationen

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen	Anteil an ILU total
F410	Panikstörung [episodisch paroxysmale Angst]	676	6,4%	9,74%
F411	Generalisierte Angststörung	1043	9,9%	15,02%
F412	Angst und depressive Störung, gemischt	1192	11,3%	17,17%
F413	Andere gemischte Angststörungen	95	0,9%	1,37%
F418	Sonstige spezifische Angststörungen	72	0,7%	1,04%
F419	Angststörung, nicht näher bezeichnet	1295	12,2%	18,65%
F510	Nichtorganische Insomnie	218	2,1%	3,14%
F511	Nichtorganische Hypersomnie	30	0,3%	0,43%
F512	Nichtorganische Störung des Schlaf-Wach-Rhythmus	30	0,3%	0,43%
F513	Schlafwandeln [Somnambulismus]	30	0,3%	0,43%
F514	Pavor nocturnus	30	0,3%	0,43%
F515	Alpträume [Angstträume]	30	0,3%	0,43%
F518	Sonstige nichtorganische Schlafstörungen	43	0,4%	0,62%
F519	Nichtorganische Schlafstörung, nicht näher bezeichnet	294	2,8%	4,24%
G470	Ein- und Durchschlafstörungen	903	8,5%	13,01%
G471	Krankhaft gesteigertes Schlafbedürfnis	30	0,3%	0,43%
G472	Störungen des Schlaf-Wach-Rhythmus	45	0,4%	0,65%
G473	Schlafapnoe	99	0,9%	1,43%
G4730	Zentrales Schlafapnoe-Syndrom	30	0,3%	0,43%
G4731	Obstruktives Schlafapnoe-Syndrom	189	1,8%	2,72%
G4732	Schlafbezogenes Hypoventilations-Syndrom	30	0,3%	0,43%
G4738	Sonstige Schlafapnoe	47	0,4%	0,68%
G4739	Schlafapnoe, nicht näher bezeichnet	232	2,2%	3,34%
G474	Narkolepsie und Kataplexie	30	0,3%	0,43%
G478	Sonstige Schlafstörungen	149	1,4%	2,15%
G479	Schlafstörung, nicht näher bezeichnet	1591	15,0%	22,92%
R450	Nervosität	496	4,7%	7,14%
R451	Ruhelosigkeit und Erregung	1299	12,3%	18,71%
R452	Unglücklichsein	30	0,3%	0,43%
R453	Demoralisierung und Apathie	30	0,3%	0,43%
R454	Reizbarkeit und Wut	30	0,3%	0,43%
R455	Feindseligkeit	30	0,3%	0,43%
R456	Körperliche Gewalt	30	0,3%	0,43%
R457	Emotioneller Schock oder Stress, nicht näher bezeichnet	30	0,3%	0,43%
R458	Sonstige Symptome, die die Stimmung betreffen	145	1,4%	2,09%
			10573	
			ILU total	6942

3.8.2.2.4 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen

Als Mindestalter wurden 18 Jahre angenommen. Gemäß Tabellen 3.8.2.2.2.1 und 3.8.2.2.4.1 waren etwa 0,02% bis 0,7% der Patienten jünger als 18 Jahre entsprechend 4 bis 120 Patienten.

Tabelle 3.8.2.2.4.1: Verordnung von Chlordiazepoxid im Alter von <18 Jahren (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	IOLU	ILU	OLU	ILU+OLU
< 1 min	0,00000%	0,00000%	0,00000%	0,000%
1 < 14 min	0,00663%	0,00576%	0,00576%	0,012%
14 < 18 min	0,00663%	0,00576%	0,00576%	0,012%
< 1 max	0,00000%	0,00000%	0,00000%	0,000%
1 < 14 max	0,19650%	0,17114%	0,17114%	0,342%
14 < 18 max	0,19650%	0,17114%	0,17114%	0,342%
AGEGROUP	IOLU	ILU	OLU	ILU+OLU
0 < 18 min	0,01325%	0,01152%	0,01152%	0,023%
0 < 18 max	0,39300%	0,34227%	0,34227%	0,685%

3.8.2.2.5 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen nach Geschlecht

Als Mindestalter wurden 18 Jahre angenommen. Gemäß Tabellen 3.8.2.2.2.1 und 3.8.2.2.5.1 war der Anteil von Patienten jünger als 18 Jahr beim männlichen Geschlecht etwa vierfach höher, soweit die Datenschutzregelung eine Einschätzung zuließ.

Tabelle 3.8.2.2.5.1: Verordnung von Chlordiazepoxid im Alter von <18 Jahren (max/min gemäß Datenschutzregelung) nach Geschlecht

AGEGROUP	SEX	IOLU	ILU	OLU	SEX	IOLU	ILU	OLU
< 1 min	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%
1 < 14 min	1	0,000%	0,008%	0,000%	2	0,028%	0,024%	0,024%
14 < 18 min	1	0,009%	0,008%	0,008%	2	0,028%	0,024%	0,024%
< 1 max	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%
1 < 14 max	1	0,000%	0,226%	0,000%	2	0,791%	0,691%	0,691%
14 < 18 max	1	0,259%	0,226%	0,226%	2	0,791%	0,691%	0,691%
AGEGROUP	SEX	IOLU	ILU	OLU	SEX	IOLU	ILU	OLU
0 < 18 min	1	0,009%	0,015%	0,008%	2	0,055%	0,048%	0,048%
0 < 18 max	1	0,259%	0,451%	0,226%	2	1,583%	1,383%	1,383%

3.8.2.2.6 Analyse der Diagnosen in der Off-Label-Gruppe

In der OLU-Gruppe waren 947 Diagnosen mit 166.573 Nennungen zu sichten. An Rang 3 fand sich der Kode F329 (Depressive Episode, nicht näher bezeichnet) mit 23,7% der OLU-Gruppe, an Rang 11 der Kode F459 (Somatoforme Störung, nicht näher bezeichnet) mit 15,2% der OLU-Gruppe (Tab. 3.8.2.2.6.1). Insgesamt fand sich ein breites Spektrum i.w. psychischer Krankheiten. Die disjunkten und medizinische plausiblen Kodes konnten den Off-Label-Use nicht vollständig (etwa 72%) erklären.

Tabelle 3.8.2.2.6.1: Verordnung von Chlordiazepoxid außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als off-label-use (OLU): die 30 häufigsten Diagnosen aus Kapitel F inklusive ausgewählter Kodes aus Kapitel G, M und R (122% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
F329	Depressive Episode, nicht näher bezeichnet	2473	17,0%	23,7%
F459	Somatoforme Störung, nicht näher bezeichnet	1591	10,9%	15,2%
M545	Kreuzschmerz	1135	7,8%	10,9%
F321	Mittelgradige depressive Episode	615	4,2%	5,9%
F430	Akute Belastungsreaktion	556	3,8%	5,3%
F432	Anpassungsstörungen	517	3,6%	5,0%
F439	Reaktion auf schwere Belastung, nicht näher bezeichnet	438	3,0%	4,2%
F339	Rezidivierende depressive Störung, nicht näher bezeichnet	411	2,8%	3,9%
F03	Nicht näher bezeichnete Demenz	403	2,8%	3,9%
F480	Neurasthenie	390	2,7%	3,7%
F328	Sonstige depressive Episoden	336	2,3%	3,2%
F331	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig mittelgradige Episode	336	2,3%	3,2%
F450	Somatisierungsstörung	336	2,3%	3,2%
F341	Dysthymia	296	2,0%	2,8%
F322	Schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome	282	1,9%	2,7%
F171	Psychische und Verhaltensstörungen durch Tabak: Schädlicher Gebrauch	271	1,9%	2,6%
F320	Leichte depressive Episode	267	1,8%	2,6%
F458	Sonstige somatoforme Störungen	261	1,8%	2,5%
F332	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode ohne psychotische Symptome	232	1,6%	2,2%
F102	Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol: Abhängigkeitssyndrom	216	1,5%	2,1%
F99	Psychische Störung ohne nähere Angabe	174	1,2%	1,7%
F069	Nicht näher bezeichnete organische psychische Störung aufgrund einer Schädigung oder Funktionsstörung des Gehirns oder einer körperlichen Krankheit	164	1,1%	1,6%
G2581	Syndrom der unruhigen Beine [Restless-Legs-Syndrom]	162	1,1%	1,6%
F452	Hypochondrische Störung	141	1,0%	1,4%
F132	Psychische und Verhaltensstörungen durch Sedativa oder Hypnotika: Abhängigkeitssyndrom	123	0,8%	1,2%
F101	Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol: Schädlicher Gebrauch	120	0,8%	1,2%
F438	Sonstige Reaktionen auf schwere Belastung	110	0,8%	1,1%
F522	Versagen genitaler Reaktionen	110	0,8%	1,1%
F4541	Chronische Schmerzstörung mit somatischen und psychischen Faktoren	108	0,7%	1,0%
F451	Undifferenzierte Somatisierungsstörung	105	0,7%	1,0%

Beim Vergleich der Häufigkeiten (Anteil an der Gruppe) der Nennungen der ICD-Kodes der OLU-Gruppe mit den Häufigkeiten derselben Kodes der ILU-Gruppe wurden 89 Kodes der OLU-Gruppe in der ILU-Gruppe nicht angetroffen. Die angetroffenen Kodes bedeuten, daß in der ILU-Gruppe alle Diagnosen als Komorbiditäten oder Diagnosewechsel im Beobachtungszeitraum vertreten waren, die in der OLU-Gruppe den off-label-use hätten motiviert haben können, sofern es sich nicht um scheinbaren off-label-use infolge unvollständiger Kodierung handelte. 128 Kodes waren in der OLU-Gruppe häufiger als in der ILU-Gruppe, 819 Kodes in der ILU-Gruppe (Abb. 3.8.2.2.6.1). Formallogisch kann nicht davon ausgegangen werden, nur die in der OLU-Gruppe häufigeren Diagnosen kämen als Motiv für einen off-label-use in Frage, denn z.B. eine Komorbidität in der ILU-Gruppe kann sehr wohl in der OLU-Gruppe den off-label-use initiiert haben. Zu den – nicht zwangsläufig disjunkten - Diagnosen mit den größten Unterschieden der Häufigkeiten gehörten wenige psychische Krankheiten, die den Off-Label-Use sinnvoll erklären könnten (Tab. 3.8.2.2.6.2), wobei die Unterschiede aber derart gering waren, daß sich diese Auswertungsstrategie als nicht ergiebig erwies.

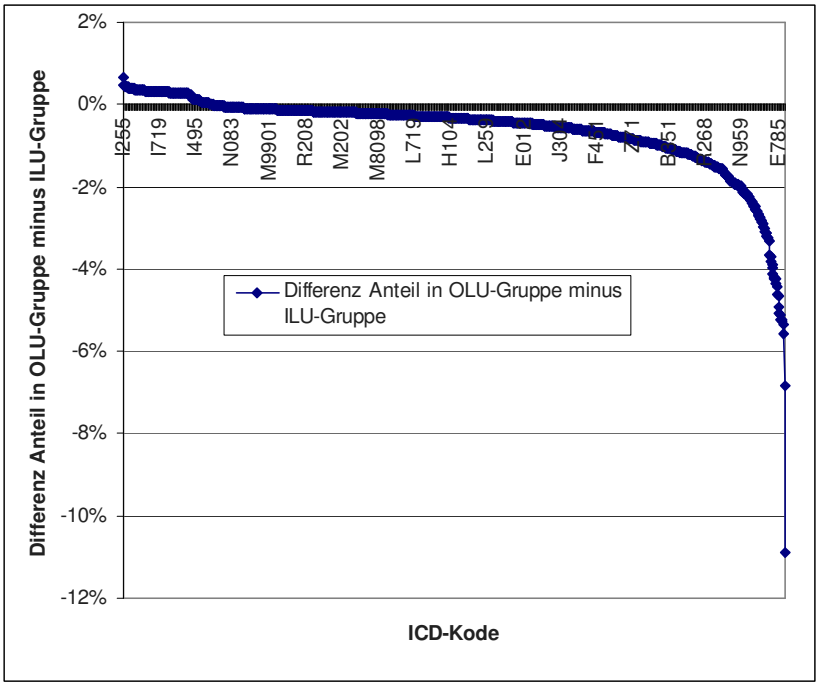


Abbildung 3.8.2.2.6.1: Verordnung von Chlordiazepoxid außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als off-label-use (OLU): Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe)

Tabelle 3.8.2.2.6.2: Verordnung von Chlordiazepoxid außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als off-label-use (OLU): Die 20 Diagnosen mit den größten Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) der Diagnosen (3% der ILU-Gruppe, 11% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	Differenz Anteil in OLU-Gruppe minus ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an ILU total	ErsterWert von Anteil an OLU-Gruppe	ErsterWert von ICD_TITEL_2010/2011
I255	0,65%	0,00%	0,65%	Ischämische Kardiomyopathie
Z370	0,47%	0,00%	0,47%	Lebendgeborener Einling
J350	0,46%	0,00%	0,46%	Chronische Tonsillitis
R876	0,45%	0,00%	0,45%	Abnorme Befunde in Untersuchungsmaterialien aus den weiblichen Genitalorganen: Abnorme zytologische Befunde
M4217	0,44%	0,00%	0,44%	Osteochondrose der Wirbelsäule beim Erwachsenen: Lumbosakralbereich
M720	0,42%	0,00%	0,42%	Fibromatose der Palmarfaszie [Dupuytren-Kontraktur]
C679	0,42%	0,00%	0,42%	Bösartige Neubildung: Harnblase, nicht näher bezeichnet
N181	0,41%	0,00%	0,41%	Chronische Nierenkrankheit, Stadium 1
I634	0,41%	0,00%	0,41%	Hirninfarkt durch Embolie zerebraler Arterien
M1994	0,40%	0,00%	0,40%	Arthrose, nicht näher bezeichnet: Hand [Finger, Handwurzel, Mittelhand, Gelenke zwischen diesen Knochen]
G359	0,40%	0,00%	0,40%	Multiple Sklerose, nicht näher bezeichnet
F200	0,40%	0,00%	0,40%	Paranoide Schizophrenie
I481	0,39%	0,00%	0,39%	Vorhofflimmern
I100	0,39%	2,72%	3,12%	Benigne essentielle Hypertonie
L0302	0,38%	0,00%	0,38%	Phlegmone an Zehen
D638	0,38%	0,00%	0,38%	Anämie bei sonstigen chronischen, anderenorts klassifizierten Krankheiten
Z380	0,37%	0,00%	0,37%	Einling, Geburt im Krankenhaus
O096	0,37%	0,00%	0,37%	Schwangerschaftsdauer: 37. Woche bis 41 vollendete Wochen
K253	0,37%	0,00%	0,37%	Ulcus ventriculi: Akut, ohne Blutung oder Perforation
Z470	0,36%	0,00%	0,36%	Entfernung einer Metallplatte oder einer anderen inneren Fixationsvorrichtung

Seltene Krankheiten, denen der Off-Label-Use von Chlordiazepoxid gegolten haben konnte, wurden nicht identifiziert.

3.8.2.3 Bewertung:

Chlordiazepoxid wurde formal bei etwa 60% off-label verordnet bei einem breiten Spektrum psychischer Krankheiten. Dieser Off-Label-Use dürfte im wesentlichen unvollständigem Kodieren zuzuschreiben sein, indem die Grundkrankheit, aber nicht das phänomenologisch formulierte Anwendungsgebiet (soweit in der ICD abbildbar) kodiert wurde.

Als Mindestalter wurden 18 Jahre angenommen. Etwa 0,02% bis 0,7% der Patienten waren jünger als 18 Jahre entsprechend 4 bis 120 Patienten.

Das weibliche Geschlecht hatte einen Anteil von etwa 76% an den Versicherten, was mit der Geschlechtswendigkeit von Angststörungen und Insomnien vereinbar wäre.

3.8.2.3.1 OLU-Relevanz aus Perspektive seltener Krankheiten

Seltene Krankheiten, denen der Off-Label-Use von Chlordiazepoxid spezifisch gegolten haben konnte, wurden nicht identifiziert.

3.8.2.3.2 OLU-Relevanz aus quantitativer Perspektive

Chlordiazepoxid wurde formal bei etwa 60% off-label eingesetzt.

3.8.3 Medazepam (N05BA03)

3.8.3.1 Anwendungsgebiete (2003/2017)

Zur symptomatischen Behandlung von akuten und chronischen Spannungs-, Erregungs- und Angstzuständen.

Die optimale Behandlungsdauer ist nicht formal festgeschrieben.

Das Mindestalter wurde mit 18 Jahren angenommen („Die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen kann nicht empfohlen werden, da die klinischen Erfahrungen bei dieser Patientengruppe zu gering sind.“).

Operationalisierung der Anwendungsgebiete:

- F41.- Andere Angststörungen
- R45.- Symptome, die die Stimmung betreffen

Kritik der Operationalisierung:

Die Operationalisierbarkeit wurde nur als befriedigend bewertet wegen der nosologischen Unspezifität der Formulierung der Anwendungsgebiete.

3.8.3.2 Ergebnisse:

3.8.3.2.1 Übersicht: Verordnungen nach Altersgruppen

Mit Medazepam wurden n=99.033 (OLU + ILU) bzw. n=87.042 (ILU + IOLU) Patienten behandelt (Tab. 3.8.3.2.1.1). Bei 99,97% der Patienten standen der Auswertung ambulant und ggf. anläßlich eines stationären Aufenthaltes im Beobachtungszeitraum kodierte Diagnosen zur Verfügung, bei dem Rest ausschließlich anläßlich eines stationären Aufenthaltes kodierte Diagnosen. Patienten mit IOLU machten etwa 84% der OLU-Patienten aus, weshalb auf gesonderte Sichtung der Diagnosen in der IOLU-Gruppe verzichtet wurde. In erster Betrachtung gemäß Operationalisierung betrug ILU 26%, OLU 74% bzw. IOLU 71%.

Tabelle 3.8.3.2.1.1: Verordnung von Medazepam im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU)

	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU	Anteil IOLU an OLU	Anteil ambulant
	61513	25529	73504	83,69%	
total	87042		99033		
total	70,7%	25,8%	74,2%		
ambulant	62213	24595	74407	83,61%	
	86808		99002		
	71,7%	24,8%	75,2%		99,97%

Die drei Gruppen (ILU, OLU, IOLU) wiesen – soweit die Datenschutzregelung dies ermessen lässt - ähnliche Altersverteilungen auf (Tab. 3.8.3.2.1.2) mit Häufungen in der 8. Dekade.

Tabelle 3.8.3.2.1.2: Verordnung von Medazepam im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU
< 1			
1 < 14	30	30	30
14 < 18	80	30	104
18 < 30	1926	848	2224
30 < 40	2764	1285	3217
40 < 50	7222	3028	8542
50 < 60	11879	4870	14031
60 < 70	12605	5303	15031
70 < 80	17074	6924	20462
80 < 90	7310	2975	9063
90 < 100	624	266	797
>= 100	30	30	30
subtotal min	61486	25502	73473
subtotal max	61544	25589	73531
total min	86988		98975
total max	87133		99120
total min	70,7%	25,8%	74,2%
total max	70,6%	25,8%	74,2%

3.8.3.2.2 Übersicht: Verordnungen nach Geschlecht und Altersgruppen

Bei einem Anteil des weiblichen Geschlechts von etwa 78% („1“) war die Quote des OLU beim männlichen Geschlecht um relativ etwa 4% höher, soweit die Datenschutzregelung dies zu ermessen erlaubte (Tab. 3.8.3.2.2.1; Abb. 3.8.3.2.2.1).

Tabelle 3.8.3.2.2.1: Verordnung von Medazepam im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht (1=w, 2=m) (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	SEX	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU	SEX	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU
< 1	1				2	0	0	0
1 < 14	1	30	30	30	2	30	30	30
14 < 18	1	62	30	77	2	30	30	30
18 < 30	1	1391	636	1615	2	535	212	609
30 < 40	1	2003	957	2325	2	761	328	892
40 < 50	1	5624	2335	6653	2	1598	693	1889
50 < 60	1	9290	3831	10920	2	2589	1039	3111
60 < 70	1	9828	4293	11691	2	2777	1010	3340
70 < 80	1	13261	5693	15896	2	3813	1231	4566
80 < 90	1	5773	2495	7180	2	1537	480	1883
90 < 100	1	540	230	689	2	84	36	108
>= 100	1	30	30	30	2	0	30	0
subtotal min		47774	20473	57048		13696	5032	16400
subtotal max		47832	20560	57106		13754	5119	16458

total min		68247		77521		18728		21432
total max		68392		77666		18873		21577
total min		70,0%	26,4%	73,6%		73,1%	23,5%	76,5%
total max		69,9%	26,5%	73,5%		72,9%	23,7%	76,3%
total min								98953
total max								99243
total min				78,3%				21,7%
total max				78,3%				21,7%

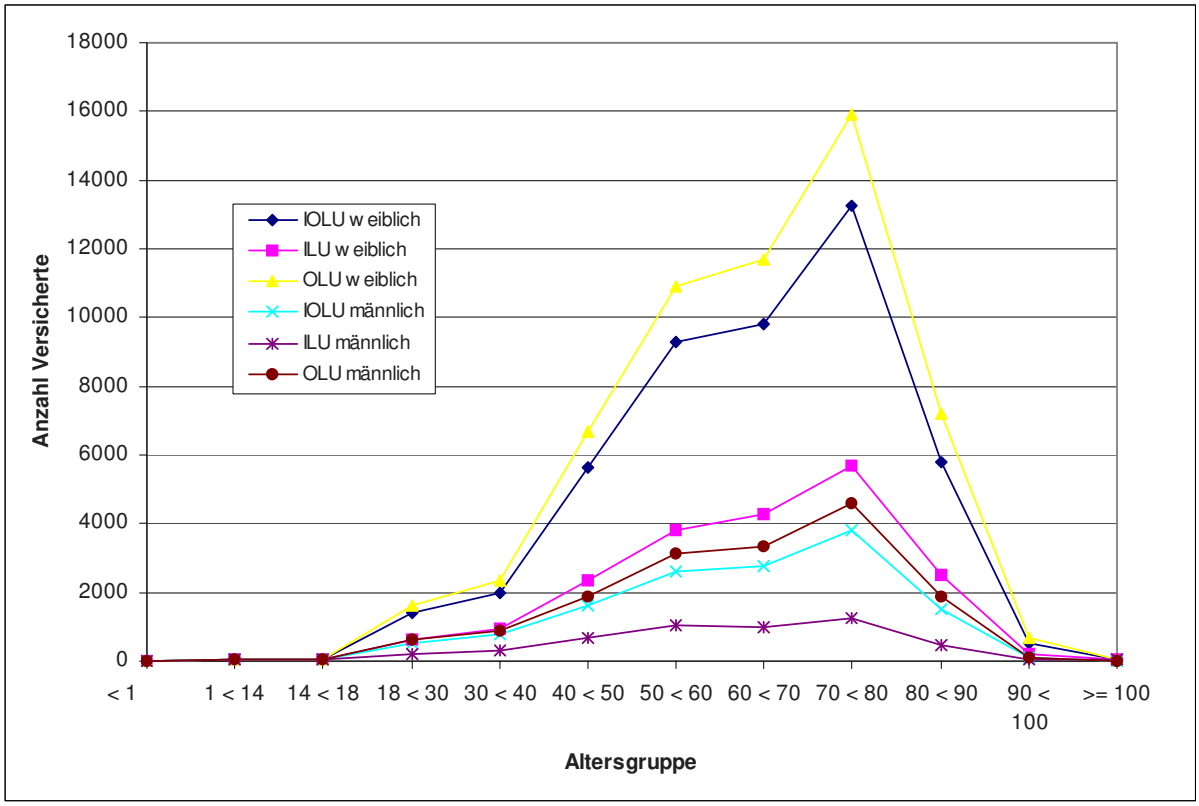


Abbildung 3.8.3.2.2.1: Verordnung von Medazepam im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht

3.8.3.2.3 Analyse der Diagnosen in der In-Label-Gruppe

In der ILU-Gruppe fanden sich 32.602 Nennungen von 15 Kodes gemäß Operationalisierung, also dem 1,3Fachen der Größe der ILU-Gruppe entsprechend (Tab. 3.8.3.2.3.1). Ursachen können nur Mehrfachkodierungen sein, also Komorbiditäten und oder infolge zwischen Ärzten und über die Quartale variierender Kodiergewohnheiten wechselnde Kodes, auch unterschiedliche Kodes zum selben Sachverhalt. Dennoch ist sicher, daß jedem Versicherten der ILU-Gruppe mindestens einmal einer dieser In-Label-Kodes zugeordnet wurde. Führend war der Kode R451 (Ruhelosigkeit und Erregung) mit etwa 33% der ILU-Gruppe.

Tabelle 3.8.3.2.3.1: Verordnung von Medazepam im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU): Versicherte mit Nennung der Indikationen

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen	Anteil an ILU total
F410	Panikstörung [episodisch paroxysmale Angst]	4088	12,5%	16,01%
F411	Generalisierte Angststörung	4513	13,8%	17,68%
F412	Angst und depressive Störung, gemischt	5170	15,9%	20,25%
F413	Andere gemischte Angststörungen	414	1,3%	1,62%
F418	Sonstige spezifische Angststörungen	363	1,1%	1,42%
F419	Angststörung, nicht näher bezeichnet	6398	19,6%	25,06%
R450	Nervosität	2199	6,7%	8,61%
R451	Ruhelosigkeit und Erregung	8404	25,8%	32,92%
R452	Unglücklichsein	89	0,3%	0,35%
R453	Demoralisierung und Apathie	30	0,1%	0,12%
R454	Reizbarkeit und Wut	30	0,1%	0,12%
R455	Feindseligkeit	30	0,1%	0,12%
R456	Körperliche Gewalt	30	0,1%	0,12%
R457	Emotioneller Schock oder Stress, nicht näher bezeichnet	205	0,6%	0,80%
R458	Sonstige Symptome, die die Stimmung betreffen	639	2,0%	2,50%
			32602	
			ILU total	25529

3.8.3.2.4 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen

Als Mindestalter wurden 18 Jahre angenommen. Gemäß Tabellen 3.8.3.2.2.1 und 3.8.3.2.4.1 waren etwa 0,1% bis 0,2% der Patienten jünger als 18 Jahre entsprechend 107 bis 194 Patienten.

Tabelle 3.8.3.2.4.1: Verordnung von Medazepam im Alter von <18 Jahren (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	IOLU	ILU	OLU	ILU+OLU
< 1 min	0,00000%	0,00000%	0,00000%	0,000%
1 < 14 min	0,00115%	0,00101%	0,00101%	0,002%
14 < 18 min	0,09197%	0,00101%	0,10508%	0,106%
< 1 max	0,00000%	0,00000%	0,00000%	0,000%
1 < 14 max	0,03443%	0,03027%	0,03027%	0,061%
14 < 18 max	0,09181%	0,03027%	0,10492%	0,135%
AGEGROUP	IOLU	ILU	OLU	ILU+OLU
0 < 18 min	0,09312%	0,00202%	0,10609%	0,108%
0 < 18 max	0,12624%	0,06053%	0,13519%	0,196%

3.8.3.2.5 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen nach Geschlecht

Als Mindestalter wurden 18 Jahre angenommen. Gemäß Tabellen 3.8.3.2.2.1 und 3.8.3.2.5.1 war der Anteil von Patienten jünger als 18 Jahr bei beiden Geschlechtern vergleichbar, soweit die Datenschutzregelung eine Einschätzung zuließ.

Tabelle 3.8.3.2.5.1: Verordnung von Medazepam im Alter von <18 Jahren (max/min gemäß Datenschutzregelung) nach Geschlecht

AGEGROUP	SEX	IOLU	ILU	OLU	SEX	IOLU	ILU	OLU
< 1 min	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%
1 < 14 min	1	0,001%	0,001%	0,001%	2	0,005%	0,005%	0,005%
14 < 18 min	1	0,091%	0,001%	0,099%	2	0,005%	0,005%	0,005%
< 1 max	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%
1 < 14 max	1	0,044%	0,039%	0,039%	2	0,159%	0,139%	0,139%
14 < 18 max	1	0,091%	0,039%	0,099%	2	0,159%	0,139%	0,139%
AGEGROUP	SEX	IOLU	ILU	OLU	SEX	IOLU	ILU	OLU
0 < 18 min	1	0,092%	0,003%	0,101%	2	0,011%	0,009%	0,009%
0 < 18 max	1	0,135%	0,077%	0,138%	2	0,318%	0,278%	0,278%

3.8.3.2.6 Analyse der Diagnosen in der Off-Label-Gruppe

In der OLU-Gruppe waren 2.724 Diagnosen mit 1.332.703 Nennungen zu sichten. An Rang 4 fand sich der Kode F329 (Depressive Episode, nicht näher bezeichnet) mit 19% der OLU-Gruppe, an Rang 7 der Kode F459 (Somatoforme Störung, nicht näher bezeichnet) mit 16,4% der OLU-Gruppe (Tab. 3.8.3.2.6.1). Insgesamt fand sich ein breites Spektrum i.w. psychischer Krankheiten. Die disjunkten Kodes konnten den Off-Label-Use nicht vollständig (etwa 83%) erklären.

Tabelle 3.8.3.2.6.1: Verordnung von Medazepam außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): die 30 häufigsten Diagnosen aus Kapitel F inklusive ausgewählter Kodes aus Kapitel G, M und R (139% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
F329	Depressive Episode, nicht näher bezeichnet	13946	11,0%	19,0%
F459	Somatoforme Störung, nicht näher bezeichnet	12027	9,5%	16,4%
M545	Kreuzschmerz	7949	6,3%	10,8%
M542	Zervikalneuralgie	7740	6,1%	10,5%
M544	Lumboischialgie	6564	5,2%	8,9%
F430	Akute Belastungsreaktion	5564	4,4%	7,6%
F432	Anpassungsstörungen	5024	4,0%	6,8%
G479	Schlafstörung, nicht näher bezeichnet	4199	3,3%	5,7%
F321	Mittelgradige depressive Episode	4082	3,2%	5,6%
F439	Reaktion auf schwere Belastung, nicht näher bezeichnet	4081	3,2%	5,6%
F480	Neurasthenie	3029	2,4%	4,1%
F450	Somatisierungsstörung	2266	1,8%	3,1%
G470	Ein- und Durchschlafstörungen	2191	1,7%	3,0%
F03	Nicht näher bezeichnete Demenz	1861	1,5%	2,5%
F458	Sonstige somatoforme Störungen	1853	1,5%	2,5%
F171	Psychische und Verhaltensstörungen durch Tabak: Schädlicher Gebrauch	1817	1,4%	2,5%
F328	Sonstige depressive Episoden	1727	1,4%	2,3%
F339	Rezidivierende depressive Störung, nicht näher bezeichnet	1726	1,4%	2,3%
F320	Leichte depressive Episode	1676	1,3%	2,3%

F331	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig mittelgradige Episode	1624	1,3%	2,2%
F99	Psychische Störung ohne nähere Angabe	1445	1,1%	2,0%
F322	Schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome	1285	1,0%	1,7%
F341	Dysthymia	1183	0,9%	1,6%
F452	Hypochondrische Störung	1165	0,9%	1,6%
F102	Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol: Abhängigkeitssyndrom	1159	0,9%	1,6%
F4541	Chronische Schmerzstörung mit somatischen und psychischen Faktoren	1147	0,9%	1,6%
F451	Undifferenzierte Somatisierungsstörung	960	0,8%	1,3%
G4739	Schlafapnoe, nicht näher bezeichnet	943	0,7%	1,3%
F438	Sonstige Reaktionen auf schwere Belastung	846	0,7%	1,2%
F332	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode ohne psychotische Symptome	767	0,6%	1,0%

Beim Vergleich der Häufigkeiten (Anteil an der Gruppe) der Nennungen der ICD-Kodes der OLU-Gruppe mit den Häufigkeiten derselben Kodes der ILU-Gruppe wurden 808 Kodes der OLU-Gruppe in der ILU-Gruppe nicht angetroffen. Die angetroffenen Kodes bedeuten, daß in der ILU-Gruppe alle Diagnosen als Komorbiditäten oder Diagnosewechsel im Beobachtungszeitraum vertreten waren, die in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use hätten motiviert haben können, sofern es sich nicht um scheinbaren Off-Label-Use infolge unvollständiger Kodierung handelte. 1.171 Kodes waren in der OLU-Gruppe häufiger als in der ILU-Gruppe, 1.553 Kodes in der ILU-Gruppe (Abb. 3.8.3.2.6.1). Formallogisch kann nicht davon ausgegangen werden, nur die in der OLU-Gruppe häufigeren Diagnosen kämen als Motiv für einen Off-Label-Use in Frage, denn z.B. eine Komorbidität in der ILU-Gruppe kann sehr wohl in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use initiiert haben. Zu den – nicht zwangsläufig disjunkten - Diagnosen mit den größten Unterschieden der Häufigkeiten gehörten einige psychische Krankheiten, die den Off-Label-Use sinnvoll erklären könnten (Tab. 3.8.3.2.6.2), wobei die Unterschiede aber derart gering waren, daß sich diese Auswertungsstrategie als nicht ergiebig erwies.

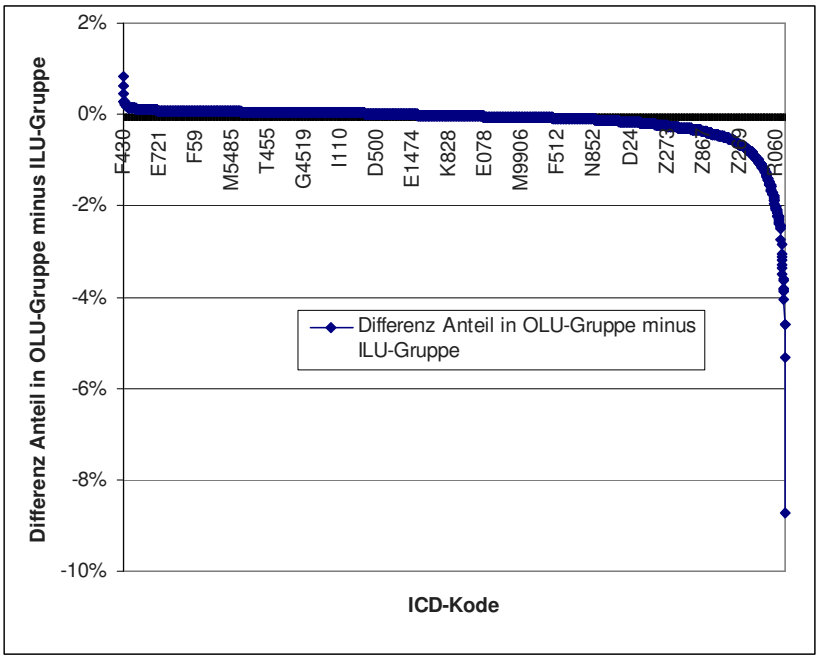


Abbildung 3.8.3.2.6.1: Verordnung von Medazepam außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe)

Tabelle 3.8.3.2.6.2: Verordnung von Medazepam außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Die 20 Diagnosen mit den größten Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) der Diagnosen (19% der ILU-Gruppe, 24% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	Differenz Anteil in OLU-Gruppe minus ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an ILU total	ErsterWert von Anteil an OLU-Gruppe	ErsterWert von ICD_TITEL_2010/2011
F430	0,83%	6,74%	7,57%	Akute Belastungsreaktion
N40	0,61%	5,51%	6,12%	Prostatahyperplasie
F439	0,44%	5,11%	5,55%	Reaktion auf schwere Belastung, nicht näher bezeichnet
Z992	0,27%	0,00%	0,27%	Langzeitige Abhängigkeit von Dialyse bei Niereninsuffizienz
C61	0,26%	1,22%	1,48%	Bösartige Neubildung der Prostata
C678	0,26%	0,00%	0,26%	Bösartige Neubildung: Harnblase, mehrere Teilbereiche überlappend
N185	0,25%	0,19%	0,45%	Chronische Nierenkrankheit, Stadium 5
Z491	0,25%	0,00%	0,25%	Extrakorporale Dialyse
I7023	0,20%	0,00%	0,20%	Atherosklerose der Extremitätenarterien: Becken-Bein-Typ, mit Ulzeration
I7024	0,20%	0,00%	0,20%	Atherosklerose der Extremitätenarterien: Becken-Bein-Typ, mit Gangrän
I253	0,20%	0,00%	0,20%	Herz (-Wand) -Aneurysma
Z991	0,19%	0,00%	0,19%	Langzeitige Abhängigkeit vom Respirator

M1000	0,17%	0,00%	0,17%	Idiopathische Gicht: Mehrere Lokalisationen
K650	0,17%	0,00%	0,17%	Akute Peritonitis
E103	0,16%	0,00%	0,16%	Primär insulinabhängiger Diabetes mellitus [Typ-1-Diabetes]: Mit Augenkomplikationen
Q613	0,16%	0,00%	0,16%	Polyzystische Niere, nicht näher bezeichnet
Z902	0,16%	0,00%	0,16%	Verlust der Lunge [Teile der Lunge]
G209	0,16%	0,00%	0,16%	Primäres Parkinson-Syndrom, nicht näher bezeichnet
C444	0,16%	0,00%	0,16%	Sonstige bösartige Neubildungen: Behaarte Kopfhaut und Haut des Halses
D376	0,16%	0,00%	0,16%	Neubildung unsicheren oder unbekannten Verhaltens: Leber, Gallenblase und Gallengänge

Als seltene Krankheiten, denen der Off-Label-Use von Medazepam gegolten haben konnte, wurden frontotemporale Demenzen (G310; 0,2%) identifiziert.

3.8.3.3 Bewertung:

Medazepam wurde formal bei etwa 74% off-label verordnet bei einem breiten Spektrum psychischer Krankheiten. Dieser Off-Label-Use dürfte im wesentlichen unvollständigem Kodieren zuzuschreiben sein, indem die Grundkrankheit, aber nicht das phänomenologisch formulierte Anwendungsgebiet (soweit in der ICD abbildbar) kodiert wurde.

Als Mindestalter wurden 18 Jahre angenommen. Etwa 0,1% bis 0,2% der Patienten waren jünger als 18 Jahre entsprechend 107 bis 194 Patienten.

Das weibliche Geschlecht hatte einen Anteil von etwa 78% an den Versicherten, was mit der Geschlechtswendigkeit von Angststörungen und Insomnien vereinbar wäre.

3.8.3.3.1 OLU-Relevanz aus Perspektive seltener Krankheiten

Als seltene Krankheiten, denen der Off-Label-Use von Medazepam gegolten haben konnte, wurden frontotemporale Demenzen (G310; 0,2%) identifiziert.

3.8.3.3.2 OLU-Relevanz aus quantitativer Perspektive

Medazepam wurde formal bei etwa 74% off-label eingesetzt.

3.8.4 Oxazepam (N05BA04)

3.8.4.1 Anwendungsgebiete (2002/2015)

Zur symptomatischen Behandlung von akuten und chronischen Angst-, Spannungs- und Erregungszuständen.

Zur symptomatischen Behandlung von Durchschlafstörungen.

Die optimale Behandlungsdauer ist nicht formal festgeschrieben.

Das Mindestalter wurde mit 6 Jahren angenommen („Kinder unter 6 Jahren sollten wegen den eingeschränkten Erfahrungen mit dieser Altersgruppe nicht mit

Oxazepam behandelt werden").

Operationalisierung der Anwendungsgebiete:

- F41.- Andere Angststörungen
- F51.- Nichtorganische Schlafstörungen
- G47.- Schlafstörungen
- R45.- Symptome, die die Stimmung betreffen

Kritik der Operationalisierung:

Die Operationalisierbarkeit wurde nur als gut bewertet wegen der nosologischen Unspezifität der Formulierung der Anwendungsgebiete.

3.8.4.2 Ergebnisse:

3.8.4.2.1 Übersicht: Verordnungen nach Altersgruppen

Mit Oxazepam wurden n=364.607 (OLU + ILU) bzw. n=318.691 (ILU + IOLU) Patienten behandelt (Tab. 3.8.4.2.1.1). Bei 99,85% der Patienten standen der Auswertung ambulant und ggf. anläßlich eines stationären Aufenthaltes im Beobachtungszeitraum kodierte Diagnosen zur Verfügung, bei dem Rest ausschließlich anläßlich eines stationären Aufenthaltes kodierte Diagnosen. Patienten mit IOLU machten etwa 76% der OLU-Patienten aus, weshalb auf gesonderte Sichtung der Diagnosen in der IOLU-Gruppe verzichtet wurde. In erster Betrachtung gemäß Operationalisierung betrug ILU 49%, OLU 51% bzw. IOLU 44%.

Tabelle 3.8.4.2.1.1: Verordnung von Oxazepam im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU)

	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU	Anteil IOLU an OLU	Anteil ambulant
	141484	177207	187400	75,50%	
total	318691		364607		
total	44,4%	48,6%	51,4%		
ambulant	149689	165897	198167	75,54%	
	315586		364064		
	47,4%	45,6%	54,4%		99,85%

Die drei Gruppen (ILU, OLU, IOLU) wiesen – soweit die Datenschutzregelung dies ermessen lässt - ähnliche Altersverteilungen auf (Tab. 3.8.4.2.1.2) mit Häufungen in der 8. und 9. Dekade.

Tabelle 3.8.4.2.1.2: Verordnung von Oxazepam im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU
< 1	30	30	30
1 < 14	33	30	39
14 < 18	166	172	186
18 < 30	3534	3543	4134
30 < 40	5567	6100	6481
40 < 50	12587	14054	15007
50 < 60	17496	20615	21190
60 < 70	22212	27278	28071
70 < 80	38759	48868	51012
80 < 90	33811	45457	49378
90 < 100	7127	10758	11561
>= 100	190	336	339
subtotal min	141483	177183	187399
subtotal max	141512	177241	187428
total min	318666		364582
total max	318753		364669
total min	44,4%	48,6%	51,4%
total max	44,4%	48,6%	51,4%

3.8.4.2.2 Übersicht: Verordnungen nach Geschlecht und Altersgruppen

Bei einem Anteil des weiblichen Geschlechts von etwa 72% („1“) war die Quote des OLU bei beiden Geschlechtern ähnlich, soweit die Datenschutzregelung dies zu ermessen erlaubte (Tab. 3.8.4.2.2.1; Abb. 3.8.4.2.2.1).

Tabelle 3.8.4.2.2.1: Verordnung von Oxazepam im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht (1=w, 2=m) (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	SEX	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU	SEX	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU
< 1	1	30		30	2	0	30	0
1 < 14	1	30	30	30	2	30	30	30
14 < 18	1	105	110	122	2	61	62	64
18 < 30	1	2349	2179	2745	2	1185	1364	1389
30 < 40	1	3511	3627	4087	2	2056	2473	2394
40 < 50	1	8249	8900	9774	2	4338	5154	5233
50 < 60	1	11713	13693	14082	2	5783	6922	7108
60 < 70	1	15081	18585	19107	2	7131	8693	8964
70 < 80	1	27317	35111	36152	2	11442	13757	14860
80 < 90	1	25824	36233	38356	2	7987	9224	11022

90 < 100	1	6059	9304	9936	2	1068	1454	1625
>= 100	1	176	315	314	2	30	30	30
subtotal min		100386	128058	134677		41053	49106	52661
subtotal max		100444	128087	134735		41111	49193	52719
total min		228444		262735		90159		101767
total max		228531		262822		90304		101912
total min		43,9%	48,7%	51,3%		45,5%	48,3%	51,7%
total max		44,0%	48,7%	51,3%		45,5%	48,3%	51,7%
total min								364502
total max								364734
total min				72,1%				27,9%
total max				72,1%				27,9%

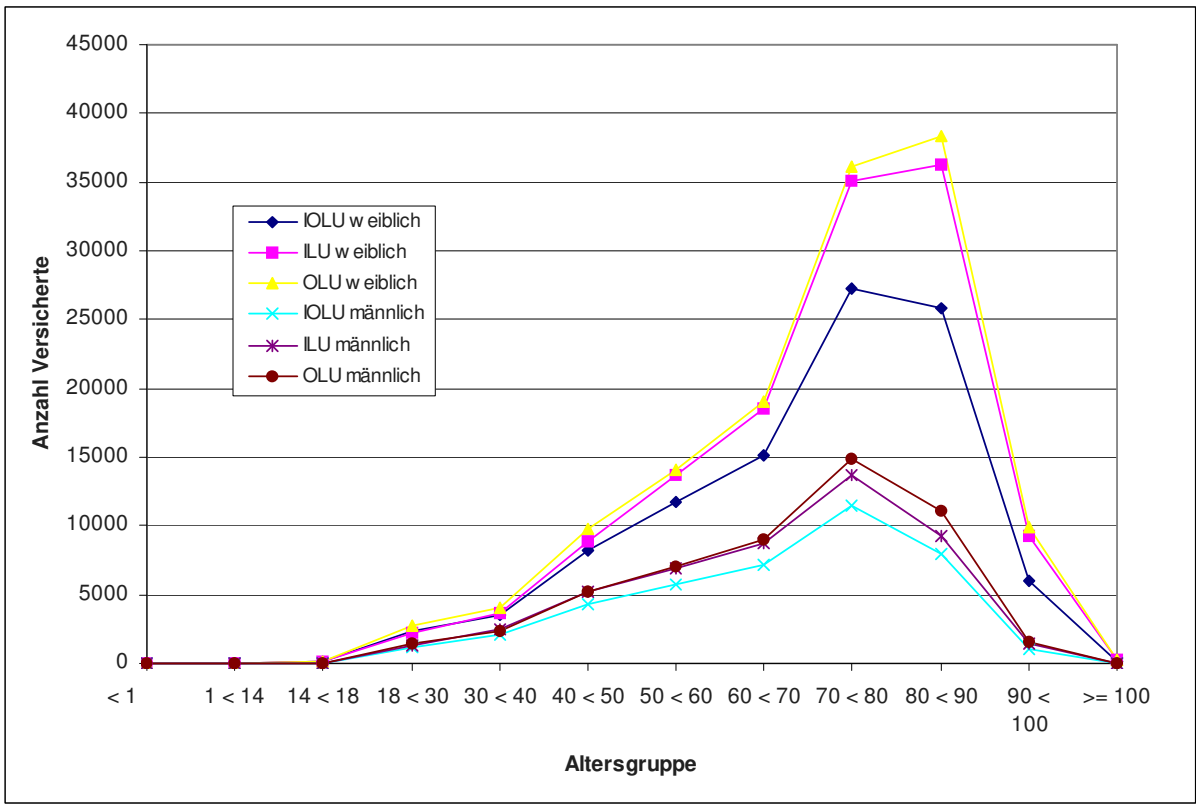


Abbildung 3.8.4.2.2.1: Verordnung von Oxazepam im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht

3.8.4.2.3 Analyse der Diagnosen in der In-Label-Gruppe

In der ILU-Gruppe fanden sich 261.715 Nennungen von 35 Kodes gemäß Operationalisierung, also dem 1,5Fachen der Größe der ILU-Gruppe entsprechend (Tab. 3.8.4.2.3.1). Ursachen können nur Mehrfachkodierungen sein, also Komorbiditäten und oder infolge zwischen Ärzten und über die Quartale variierender Kodiergewohnheiten wechselnde Kodes, auch unterschiedliche Kodes zum selben Sachverhalt. Dennoch ist sicher, daß jedem Versicherten der ILU-Gruppe mindestens einmal einer dieser In-Label-Kodes zugeordnet wurde. Führend war der Kode G479 (Schlafstörung, nicht näher bezeichnet) mit etwa 42% der ILU-Gruppe.

Tabelle 3.8.4.2.3.1: Verordnung von Oxazepam im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU): Versicherte mit Nennung der Indikationen

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen	Anteil an ILU total
F410	Panikstörung [episodisch paroxysmale Angst]	12111	4,6%	6,83%
F411	Generalisierte Angststörung	16089	6,1%	9,08%
F412	Angst und depressive Störung, gemischt	16120	6,2%	9,10%
F413	Andere gemischte Angststörungen	1372	0,5%	0,77%
F418	Sonstige spezifische Angststörungen	962	0,4%	0,54%
F419	Angststörung, nicht näher bezeichnet	18965	7,2%	10,70%
F510	Nichtorganische Insomnie	5930	2,3%	3,35%
F511	Nichtorganische Hypersomnie	67	0,0%	0,04%
F512	Nichtorganische Störung des Schlaf-Wach-Rhythmus	631	0,2%	0,36%
F513	Schlafwandeln [Somnambulismus]	57	0,0%	0,03%
F514	Pavor nocturnus	86	0,0%	0,05%
F515	Alpträume [Angstträume]	318	0,1%	0,18%
F518	Sonstige nichtorganische Schlafstörungen	2288	0,9%	1,29%
F519	Nichtorganische Schlafstörung, nicht näher bezeichnet	10583	4,0%	5,97%
G470	Ein- und Durchschlafstörungen	46626	17,8%	26,31%
G471	Krankhaft gesteigertes Schlafbedürfnis	249	0,1%	0,14%
G472	Störungen des Schlaf-Wach-Rhythmus	1471	0,6%	0,83%
G473	Schlafapnoe	1911	0,7%	1,08%
G4730	Zentrales Schlafapnoe-Syndrom	694	0,3%	0,39%
G4731	Obstruktives Schlafapnoe-Syndrom	4671	1,8%	2,64%
G4732	Schlafbezogenes Hypoventilations-Syndrom	226	0,1%	0,13%
G4738	Sonstige Schlafapnoe	871	0,3%	0,49%
G4739	Schlafapnoe, nicht näher bezeichnet	5634	2,2%	3,18%
G474	Narkolepsie und Kataplexie	127	0,0%	0,07%
G478	Sonstige Schlafstörungen	6511	2,5%	3,67%
G479	Schlafstörung, nicht näher bezeichnet	73716	28,2%	41,60%
R450	Nervosität	7353	2,8%	4,15%
R451	Ruhelosigkeit und Erregung	22072	8,4%	12,46%
R452	Unglücklichsein	338	0,1%	0,19%
R453	Demoralisierung und Apathie	145	0,1%	0,08%
R454	Reizbarkeit und Wut	193	0,1%	0,11%
R455	Feindseligkeit	72	0,0%	0,04%
R456	Körperliche Gewalt	83	0,0%	0,05%
R457	Emotioneller Schock oder Stress, nicht näher bezeichnet	294	0,1%	0,17%
R458	Sonstige Symptome, die die Stimmung betreffen	2879	1,1%	1,62%
			261715	
			ILU total	177207

3.8.4.2.4 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen

Als Mindestalter wurden 6 Jahre angenommen. Diese Altersgrenze konnte aus methodischen Gründen nicht gewürdigt werden. Gemäß Tabellen 3.8.4.2.2.1 und 3.8.4.2.4.1 waren etwa 0,01% bis 0,03% der Patienten jünger als 14 Jahre entsprechend 42 bis 129 Patienten.

Tabelle 3.8.4.2.4.1: Verordnung von Oxazepam im Alter von <18 Jahren (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	IOLU	ILU	OLU	ILU+OLU
< 1 min	0,00031%	0,00027%	0,00027%	0,001%
1 < 14 min	0,01036%	0,00027%	0,01070%	0,011%
14 < 18 min	0,05209%	0,04718%	0,05102%	0,098%
< 1 max	0,00941%	0,00823%	0,00823%	0,016%
1 < 14 max	0,01035%	0,00823%	0,01069%	0,019%
14 < 18 max	0,05208%	0,04717%	0,05101%	0,098%
AGEGROUP	IOLU	ILU	OLU	ILU+OLU
0 < 18 min	0,06276%	0,04773%	0,06199%	0,110%
0 < 18 max	0,07184%	0,06362%	0,06993%	0,134%

3.8.4.2.5 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen nach Geschlecht

Als Mindestalter wurden 6 Jahre angenommen. Diese Altersgrenze konnte aus methodischen Gründen nicht gewürdigt werden. Gemäß Tabellen 3.8.4.2.2.1 und 3.8.4.2.5.1 war der Anteil von Patienten jünger als 14 Jahr bei beiden Geschlechtern vergleichbar, soweit die Datenschutzregelung eine Einschätzung zuließ.

Tabelle 3.8.4.2.5.1: Verordnung von Oxazepam im Alter von <18 Jahren (max/min gemäß Datenschutzregelung) nach Geschlecht

AGEGROUP	SEX	IOLU	ILU	OLU	SEX	IOLU	ILU	OLU
< 1 min	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,001%	0,000%
1 < 14 min	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,001%	0,001%	0,001%
14 < 18 min	1	0,046%	0,042%	0,046%	2	0,068%	0,061%	0,063%
< 1 max	1	0,013%	0,000%	0,011%	2	0,000%	0,029%	0,000%
1 < 14 max	1	0,013%	0,011%	0,011%	2	0,033%	0,029%	0,029%
14 < 18 max	1	0,046%	0,042%	0,046%	2	0,068%	0,061%	0,063%
AGEGROUP	SEX	IOLU	ILU	OLU	SEX	IOLU	ILU	OLU
0 < 18 min	1	0,047%	0,042%	0,047%	2	0,069%	0,063%	0,064%
0 < 18 max	1	0,072%	0,053%	0,069%	2	0,101%	0,120%	0,092%

3.8.4.2.6 Analyse der Diagnosen in der Off-Label-Gruppe

In der OLU-Gruppe waren 4.506 Diagnosen mit 4.509.460 Nennungen zu sichten. An Rang 4 fand sich der Kode F329 (Depressive Episode, nicht näher bezeichnet) mit 20,3% der OLU-Gruppe, an Rang 27 der Kode F459 (Somatoforme Störung, nicht näher bezeichnet) mit 9,4% der OLU-Gruppe (Tab. 3.8.4.2.6.1). Insgesamt fand sich ein breites Spektrum i.w. psychischer Krankheiten. Die disjunkten Kodes konnten den Off-Label-Use nicht vollständig (etwa 68%) erklären.

Tabelle 3.8.4.2.6.1: Verordnung von Oxazepam außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): die 30 häufigsten Diagnosen aus Kapitel F inklusive ausgewählter Kodes aus Kapitel G, M und R (128% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
F329	Depressive Episode, nicht näher bezeichnet	37983	11,3%	20,3%
M545	Kreuzschmerz	19431	5,8%	10,4%
F459	Somatoforme Störung, nicht näher bezeichnet	17570	5,2%	9,4%
M544	Lumboischialgie	16675	5,0%	8,9%
M542	Zervikalneuralgie	15424	4,6%	8,2%
F03	Nicht näher bezeichnete Demenz	15284	4,6%	8,2%
F321	Mittelgradige depressive Episode	10585	3,2%	5,6%
F171	Psychische und Verhaltensstörungen durch Tabak: Schädlicher Gebrauch	9069	2,7%	4,8%
F432	Anpassungsstörungen	8768	2,6%	4,7%
F480	Neurasthenie	6336	1,9%	3,4%
F322	Schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome	6231	1,9%	3,3%
F430	Akute Belastungsreaktion	6130	1,8%	3,3%
F328	Sonstige depressive Episoden	6117	1,8%	3,3%
F339	Rezidivierende depressive Störung, nicht näher bezeichnet	5268	1,6%	2,8%
F102	Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol: Abhängigkeitssyndrom	4958	1,5%	2,6%
F439	Reaktion auf schwere Belastung, nicht näher bezeichnet	4807	1,4%	2,6%
F069	Nicht näher bezeichnete organische psychische Störung aufgrund einer Schädigung oder Funktionsstörung des Gehirns oder einer körperlichen Krankheit	4427	1,3%	2,4%
F331	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig mittelgradige Episode	4317	1,3%	2,3%
F320	Leichte depressive Episode	4177	1,2%	2,2%
F341	Dysthymia	4069	1,2%	2,2%
G409	Epilepsie, nicht näher bezeichnet	3717	1,1%	2,0%
G301	Alzheimer-Krankheit mit spätem Beginn	3585	1,1%	1,9%
F450	Somatisierungsstörung	3569	1,1%	1,9%
F001	Demenz bei Alzheimer-Krankheit, mit spätem Beginn (Typ 1)	3511	1,0%	1,9%
F332	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode ohne psychotische Symptome	3486	1,0%	1,9%
F019	Vaskuläre Demenz, nicht näher bezeichnet	3235	1,0%	1,7%
F172	Psychische und Verhaltensstörungen durch Tabak: Abhängigkeitssyndrom	3168	0,9%	1,7%
F101	Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol: Schädlicher Gebrauch	3148	0,9%	1,7%
F458	Sonstige somatoforme Störungen	2739	0,8%	1,5%
F070	Organische Persönlichkeitsstörung	2617	0,8%	1,4%

Beim Vergleich der Häufigkeiten (Anteil an der Gruppe) der Nennungen der ICD-Kodes der OLU-Gruppe mit den Häufigkeiten derselben Kodes der ILU-Gruppe wurden 101 Kodes der OLU-Gruppe in der ILU-Gruppe nicht angetroffen. Die angetroffenen Kodes bedeuten, daß in der ILU-Gruppe alle Diagnosen als Komorbiditäten oder Diagnosewechsel im Beobachtungszeitraum vertreten waren, die in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use hätten motiviert haben können, sofern es sich nicht um scheinbaren Off-Label-Use infolge unvollständiger Kodierung handelte. 936 Kodes waren in der OLU-Gruppe häufiger als in der ILU-Gruppe, 3.570 Kodes in der ILU-Gruppe (Abb. 3.8.4.2.6.1). Formallogisch kann nicht davon ausgegangen werden, nur die in der OLU-Gruppe häufigeren Diagnosen kämen als Motiv für einen Off-Label-Use in Frage, denn z.B. eine Komorbidität in der ILU-Gruppe kann sehr wohl in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use initiiert haben. Zu den – nicht zwangsläufig disjunkten - Diagnosen mit den größten Unterschieden der Häufigkeiten gehörten wenige psychische Krankheiten, die den Off-Label-Use sinnvoll erklären könnten (Tab. 3.8.4.2.6.2), wobei die Unterschiede aber derart gering waren, daß sich diese Auswertungsstrategie als nicht ergiebig erwies.

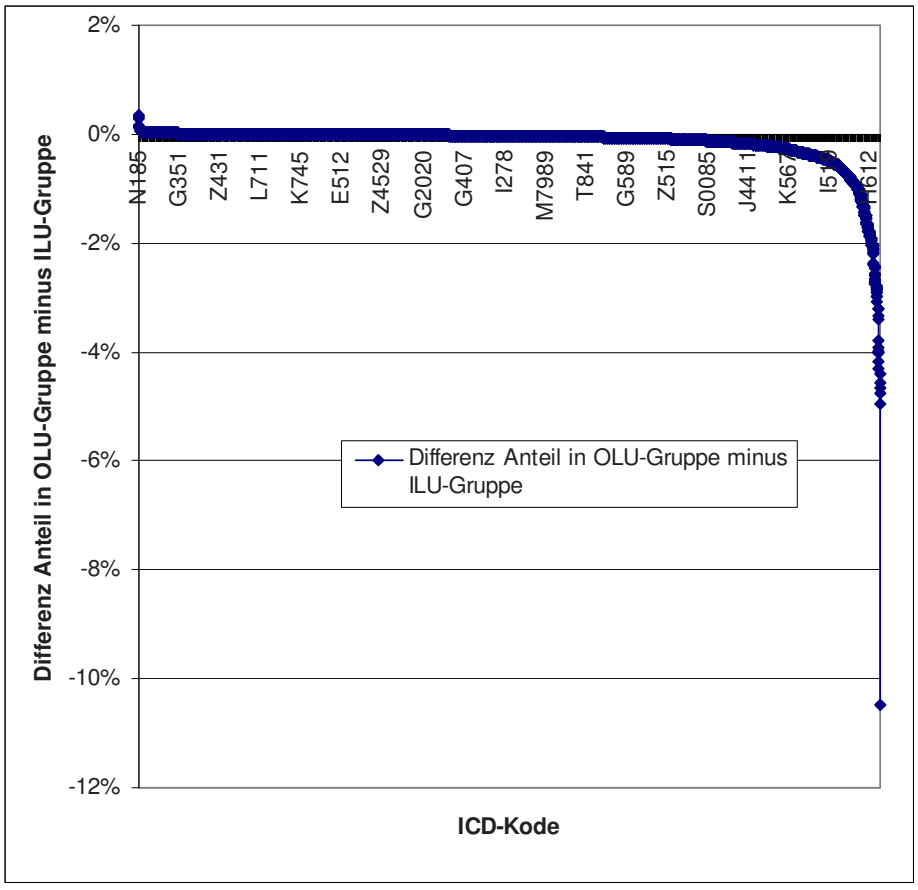


Abbildung 3.8.4.2.6.1: Verordnung von Oxazepam außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe)

Tabelle 3.8.4.2.6.2: Verordnung von Oxazepam außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Die 20 Diagnosen mit den größten Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) der Diagnosen (13% der ILU-Gruppe, 15% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	Differenz Anteil in OLU-Gruppe minus ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an ILU total	ErsterWert von Anteil an OLU-Gruppe	ErsterWert von ICD_TITEL_2010/2011
N185	0,34%	0,98%	1,33%	Chronische Nierenkrankheit, Stadium 5
Z992	0,31%	0,66%	0,97%	Langzeitige Abhängigkeit von Dialyse bei Niereninsuffizienz
Z491	0,29%	0,63%	0,91%	Extrakorporale Dialyse
N258	0,15%	0,68%	0,84%	Sonstige Krankheiten infolge Schädigung der tubulären Nierenfunktion
C787	0,15%	0,73%	0,88%	Sekundäre bösartige Neubildung der Leber und der intrahepatischen Gallengänge
C795	0,12%	0,90%	1,02%	Sekundäre bösartige Neubildung des Knochens und des Knochenmarkes
D638	0,10%	1,33%	1,43%	Anämie bei sonstigen chronischen, anderenorts klassifizierten Krankheiten
D630	0,09%	0,82%	0,91%	Anämie bei Neubildungen
C780	0,08%	0,67%	0,75%	Sekundäre bösartige Neubildung der Lunge
T825	0,08%	0,27%	0,35%	Mechanische Komplikation durch sonstige Geräte und Implantate im Herzen und in den Gefäßen
Z940	0,08%	0,09%	0,17%	Zustand nach Nierentransplantation
F205	0,08%	0,33%	0,41%	Schizophrenes Residuum
G359	0,08%	0,45%	0,52%	Multiple Sklerose, nicht näher bezeichnet
I7024	0,07%	0,67%	0,74%	Atherosklerose der Extremitätenarterien: Becken-Bein-Typ, mit Gangrän
C786	0,07%	0,32%	0,39%	Sekundäre bösartige Neubildung des Retroperitoneums und des Peritoneums
C859	0,07%	0,56%	0,63%	Non-Hodgkin-Lymphom, Typ nicht näher bezeichnet
E211	0,06%	0,59%	0,65%	Sekundärer Hyperparathyreoidismus, anderenorts nicht klassifiziert
Z490	0,06%	0,26%	0,32%	Vorbereitung auf die Dialyse
F200	0,06%	1,02%	1,07%	Paranoide Schizophrenie
C20	0,05%	0,79%	0,85%	Bösartige Neubildung des Rektums

Als seltene Krankheiten, denen der Off-Label-Use von Oxazepam gegolten haben konnte, wurden frontotemporale Demenzen (G310; 0,2%) identifiziert.

3.8.4.3 Bewertung:

Oxazepam wurde formal bei etwa 51% off-label verordnet bei einem breiten Spektrum psychischer Krankheiten. Dieser Off-Label-Use dürfte im wesentlichen unvollständigem Kodieren zuzuschreiben sein, indem die Grundkrankheit, aber nicht das phänomenologisch formulierte Anwendungsgebiet (soweit in der ICD abbildbar) kodiert wurde.

Als Mindestalter wurden 6 Jahre angenommen. Diese Altersgrenze konnte aus methodischen Gründen nicht gewürdigt werden. Etwa 0,01% bis 0,03% der Patienten waren jünger als 14 Jahre entsprechend 42 bis 129 Patienten.

Das weibliche Geschlecht hatte einen Anteil von etwa 72% an den Versicherten, was mit der Geschlechtswendigkeit von Angststörungen und Insomnien vereinbar wäre.

3.8.4.3.1 OLU-Relevanz aus Perspektive seltener Krankheiten

Als seltene Krankheiten, denen der Off-Label-Use von Oxazepam gegolten haben konnte, wurden frontotemporale Demenzen (G310; 0,2%) identifiziert.

3.8.4.3.2 OLU-Relevanz aus quantitativer Perspektive

Oxazepam wurde formal bei etwa 51% off-label eingesetzt.

3.8.5 Dikaliumclorazepat (N05BA05)

3.8.5.1 Anwendungsgebiete (1993/2007)

Zur symptomatischen Behandlung akuter oder chronischer Spannungs-, Erregungs- und Angstzustände.

Zur Prämedikation vor diagnostischen oder operativen Eingriffen.

Die optimale Behandlungsdauer ist nicht formal festgeschrieben („Eine maximale Behandlungsdauer von 4 Wochen sollte nicht überschritten werden.“).

Das Mindestalter wurde mit 18 Jahren angenommen („Kinder und Jugendliche sind von der Behandlung mit Dikaliumclorazepat auszuschließen; eine Ausnahme bildet dabei die Prämedikation vor diagnostischen oder operativen Eingriffen.“).

Operationalisierung der Anwendungsgebiete:

- F41.- Andere Angststörungen
- F51.- Nichtorganische Schlafstörungen
- G47.- Schlafstörungen
- R45.- Symptome, die die Stimmung betreffen

Kritik der Operationalisierung:

Die Operationalisierbarkeit wurde nur als gut bewertet wegen der nosologischen Unspezifität der Formulierung der Anwendungsgebiete. Die „Prämedikation ...“ war nicht spezifisch operationalisierbar, weshalb ersatzweise „Schlafstörungen“ herangezogen wurden.

3.8.5.2 Ergebnisse:

3.8.5.2.1 Übersicht: Verordnungen nach Altersgruppen

Mit Dikaliumclorazepat wurden n=61.635 (OLU + ILU) bzw. n=55.069 (ILU + IOLU) Patienten behandelt (Tab. 3.8.5.2.1.1). Bei 99,81% der Patienten standen der Auswertung ambulant und ggf. anläßlich eines stationären Aufenthaltes im Beobachtungszeitraum kodierte Diagnosen zur Verfügung, bei dem Rest ausschließlich anläßlich eines stationären Aufenthaltes kodierte Diagnosen. Patienten mit IOLU machten etwa 80% der OLU-Patienten aus, weshalb auf gesonderte Sichtung der Diagnosen in der IOLU-Gruppe verzichtet wurde. In erster Betrachtung gemäß Operationalisierung betrug ILU 46%, OLU 54% bzw. IOLU 48%.

Tabelle 3.8.5.2.1.1: Verordnung von Dikaliumclorazepat im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter off-label-use (OLU) und als inzidenter off-label-use (IOLU)

	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU	Anteil IOLU an OLU	Anteil ambulant
	26576	28493	33142	80,19%	
total	55069		61635		
total	48,3%	46,2%	53,8%		
ambulant	27732	26895	34621	80,10%	

	54627		61516		
	50,8%	43,7%	56,3%		99,81%

Die drei Gruppen (ILU, OLU, IOLU) wiesen – soweit die Datenschutzregelung dies ermessen lässt - ähnliche Altersverteilungen auf (Tab. 3.8.5.2.1.2) mit Häufungen in der 6. bis 8. Dekade.

Tabelle 3.8.5.2.1.2: Verordnung von Dikaliumclorazepat im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter off-label-use (OLU) und als inzidenter off-label-use (IOLU) nach Altersgruppen (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU
< 1			
1 < 14	30	30	30
14 < 18	101	56	114
18 < 30	1150	1059	1360
30 < 40	1883	1827	2201
40 < 50	4199	4196	5078
50 < 60	5217	5936	6395
60 < 70	5039	5792	6346
70 < 80	5853	6238	7474
80 < 90	2782	3019	3703
90 < 100	321	363	429
>= 100	30	30	30
subtotal min	26547	28488	33102
subtotal max	26605	28546	33160
total min	55035		61590
total max	55151		61706
total min	48,2%	46,3%	53,7%
total max	48,2%	46,3%	53,7%

3.8.5.2.2 Übersicht: Verordnungen nach Geschlecht und Altersgruppen

Bei einem Anteil des weiblichen Geschlechts von etwa 67% („1“) war die Quote des OLU bei beiden Geschlechtern ähnlich, soweit die Datenschutzregelung dies zu ermessen erlaubte (Tab. 3.8.5.2.2.1; Abb. 3.8.5.2.2.1).

Tabelle 3.8.5.2.2.1: Verordnung von Dikaliumclorazepat im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter off-label-use (OLU) und als inzidenter off-label-use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht (1=w, 2=m) (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	SEX	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU	SEX	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU
< 1	1				2	0	0	0
1 < 14	1	30	30	30	2	30	30	30
14 < 18	1	62	40	74	2	39	30	40
18 < 30	1	797	690	935	2	353	369	425
30 < 40	1	1204	1152	1381	2	679	675	820
40 < 50	1	2706	2720	3216	2	1493	1476	1862

50 < 60	1	3262	3729	3963	2	1955	2207	2432
60 < 70	1	3423	3863	4277	2	1616	1929	2069
70 < 80	1	4036	4335	5132	2	1817	1903	2342
80 < 90	1	1982	2277	2652	2	800	742	1051
90 < 100	1	258	296	353	2	63	67	76
>= 100	1	30	30	30	2	30	30	30
subtotal min		17732	19104	21985		8817	9371	11119
subtotal max		17790	19162	22043		8875	9458	11177
total min		36836		41089		18188		20490
total max		36952		41205		18333		20635
total min		48,1%	46,5%	53,5%		48,5%	45,7%	54,3%
total max		48,1%	46,5%	53,5%		48,4%	45,8%	54,2%
total min								61579
total max								61840
total min				66,7%				33,3%
total max				66,6%				33,4%

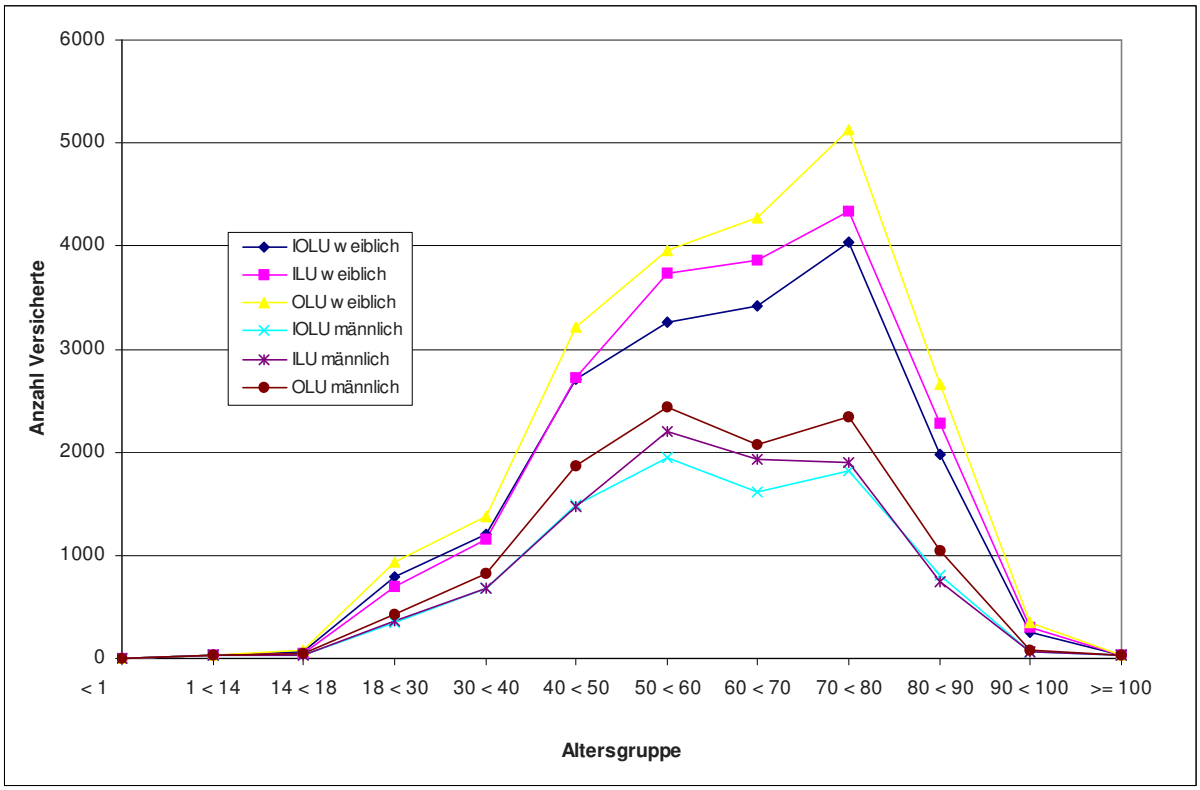


Abbildung 3.8.5.2.2.1: Verordnung von Dikaliumclorazepat im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter off-label-use (OLU) und als inzidenter off-label-use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht

3.8.5.2.3 Analyse der Diagnosen in der In-Label-Gruppe

In der ILU-Gruppe fanden sich 45.967 Nennungen von 35 Kodes gemäß Operationalisierung, also dem 1,6Fachen der Größe der ILU-Gruppe entsprechend (Tab. 3.8.5.2.3.1). Ursachen können nur Mehrfachkodierungen sein, also Komorbiditäten und oder infolge zwischen Ärzten und über die Quartale variierender Kodiergewohnheiten wechselnde Kodes, auch unterschiedliche Kodes zum

selben Sachverhalt. Dennoch ist sicher, daß jedem Versicherten der ILU-Gruppe mindestens einmal einer dieser In-Label-Kodes zugeordnet wurde. Führend war der Kode G479 (Schlafstörung, nicht näher bezeichnet) mit etwa 22% der ILU-Gruppe.

Tabelle 3.8.5.2.3.1: Verordnung von Dikaliumclorazepat im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU): Versicherte mit Nennung der Indikationen

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen	Anteil an ILU total
F410	Panikstörung [episodisch paroxysmale Angst]	4831	10,5%	16,96%
F411	Generalisierte Angststörung	5293	11,5%	18,58%
F412	Angst und depressive Störung, gemischt	4852	10,6%	17,03%
F413	Andere gemischte Angststörungen	418	0,9%	1,47%
F418	Sonstige spezifische Angststörungen	333	0,7%	1,17%
F419	Angststörung, nicht näher bezeichnet	5786	12,6%	20,31%
F510	Nichtorganische Insomnie	727	1,6%	2,55%
F511	Nichtorganische Hypersomnie	30	0,1%	0,11%
F512	Nichtorganische Störung des Schlaf-Wach-Rhythmus	92	0,2%	0,32%
F513	Schlafwandeln [Somnambulismus]	30	0,1%	0,11%
F514	Pavor nocturnus	30	0,1%	0,11%
F515	Alpträume [Angstträume]	65	0,1%	0,23%
F518	Sonstige nichtorganische Schlafstörungen	254	0,6%	0,89%
F519	Nichtorganische Schlafstörung, nicht näher bezeichnet	1069	2,3%	3,75%
G470	Ein- und Durchschlafstörungen	4777	10,4%	16,77%
G471	Krankhaft gesteigertes Schlafbedürfnis	45	0,1%	0,16%
G472	Störungen des Schlaf-Wach-Rhythmus	152	0,3%	0,53%
G473	Schlafapnoe	362	0,8%	1,27%
G4730	Zentrales Schlafapnoe-Syndrom	125	0,3%	0,44%
G4731	Obstruktives Schlafapnoe-Syndrom	897	2,0%	3,15%
G4732	Schlafbezogenes Hypoventilations-Syndrom	41	0,1%	0,14%
G4738	Sonstige Schlafapnoe	140	0,3%	0,49%
G4739	Schlafapnoe, nicht näher bezeichnet	1110	2,4%	3,90%
G474	Narkolepsie und Kataplexie	30	0,1%	0,11%
G478	Sonstige Schlafstörungen	711	1,5%	2,50%
G479	Schlafstörung, nicht näher bezeichnet	6596	14,3%	23,15%
R450	Nervosität	1612	3,5%	5,66%
R451	Ruhelosigkeit und Erregung	4534	9,9%	15,91%
R452	Unglücklichsein	63	0,1%	0,22%
R453	Demoralisierung und Apathie	30	0,1%	0,11%
R454	Reizbarkeit und Wut	55	0,1%	0,19%
R455	Feindseligkeit	30	0,1%	0,11%
R456	Körperliche Gewalt	30	0,1%	0,11%
R457	Emotioneller Schock oder Stress, nicht näher bezeichnet	70	0,2%	0,25%
R458	Sonstige Symptome, die die Stimmung betreffen	747	1,6%	2,62%

			45967	
			ILU total	28493

3.8.5.2.4 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen

Als Mindestalter wurden 18 Jahre angenommen. Gemäß Tabellen 3.8.5.2.2.1 und 3.8.5.2.4.1 waren etwa 0,3% der Patienten jünger als 18 Jahre entsprechend 172 bis 230 Patienten.

Tabelle 3.8.5.2.4.1: Verordnung von Dikaliumclorazepat im Alter von <18 Jahren (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	IOLU	ILU	OLU	ILU+OLU
< 1 min	0,00000%	0,00000%	0,00000%	0,000%
1 < 14 min	0,00182%	0,00162%	0,00162%	0,003%
14 < 18 min	0,18352%	0,09092%	0,18509%	0,276%
< 1 max	0,00000%	0,00000%	0,00000%	0,000%
1 < 14 max	0,05440%	0,04862%	0,04862%	0,097%
14 < 18 max	0,18313%	0,09075%	0,18475%	0,275%
AGEGROUP	IOLU	ILU	OLU	ILU+OLU
0 < 18 min	0,18534%	0,09255%	0,18672%	0,279%
0 < 18 max	0,23753%	0,13937%	0,23336%	0,373%

3.8.5.2.5 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen nach Geschlecht

Als Mindestalter wurden 18 Jahre angenommen. Gemäß Tabellen 3.8.5.2.2.1 und 3.8.5.2.5.1 war der Anteil von Patienten jünger als 18 Jahr bei beiden Geschlechtern vergleichbar, soweit die Datenschutzregelung eine Einschätzung zuließ.

Tabelle 3.8.5.2.5.1: Verordnung von Dikaliumclorazepat im Alter von <18 Jahren (max/min gemäß Datenschutzregelung) nach Geschlecht

AGEGROUP	SEX	IOLU	ILU	OLU	SEX	IOLU	ILU	OLU
< 1 min	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%
1 < 14 min	1	0,003%	0,002%	0,002%	2	0,005%	0,005%	0,005%
14 < 18 min	1	0,168%	0,097%	0,180%	2	0,214%	0,005%	0,195%
< 1 max	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%
1 < 14 max	1	0,081%	0,073%	0,073%	2	0,164%	0,145%	0,145%
14 < 18 max	1	0,168%	0,097%	0,180%	2	0,213%	0,145%	0,194%
AGEGROUP	SEX	IOLU	ILU	OLU	SEX	IOLU	ILU	OLU
0 < 18 min	1	0,171%	0,100%	0,183%	2	0,220%	0,010%	0,200%
0 < 18 max	1	0,249%	0,170%	0,252%	2	0,376%	0,291%	0,339%

3.8.5.2.6 Analyse der Diagnosen in der Off-Label-Gruppe

In der OLU-Gruppe waren 1.977 Diagnosen mit 610.379 Nennungen zu sichten. An Rang 2 fand sich der Kode F329 (Depressive Episode, nicht näher bezeichnet) mit 26,1% der OLU-Gruppe, an Rang 9 der Kode F459 (Somatoforme Störung, nicht näher bezeichnet) mit 13,4% der OLU-Gruppe (Tab. 3.8.5.2.6.1). Insgesamt fand sich ein breites Spektrum i.w. psychischer Krankheiten. Die disjunkten und medizinisch plausiblen Kodes konnten den Off-Label-Use nicht vollständig (etwa 93%) erklären.

Tabelle 3.8.5.2.6.1: Verordnung von Dikaliumclorazepat außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als off-label-use (OLU): die 30 häufigsten Diagnosen aus Kapitel F inklusive ausgewählter Kodes aus Kapitel G, M und R (169% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
F329	Depressive Episode, nicht näher bezeichnet	8638	11,6%	26,1%
F459	Somatoforme Störung, nicht näher bezeichnet	4433	5,9%	13,4%
M545	Kreuzschmerz	3227	4,3%	9,7%
M542	Zervikalneuralgie	2965	4,0%	8,9%
M544	Lumboischialgie	2767	3,7%	8,3%
F432	Anpassungsstörungen	2588	3,5%	7,8%
F102	Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol: Abhängigkeitssyndrom	2465	3,3%	7,4%
F321	Mittelgradige depressive Episode	2462	3,3%	7,4%
F171	Psychische und Verhaltensstörungen durch Tabak: Schädlicher Gebrauch	2091	2,8%	6,3%
F430	Akute Belastungsreaktion	2044	2,7%	6,2%
R522	Sonstiger chronischer Schmerz	1919	2,6%	5,8%
F480	Neurasthenie	1786	2,4%	5,4%
F439	Reaktion auf schwere Belastung, nicht näher bezeichnet	1701	2,3%	5,1%
F322	Schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome	1581	2,1%	4,8%
F101	Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol: Schädlicher Gebrauch	1374	1,8%	4,1%
F341	Dysthymia	1237	1,7%	3,7%
F328	Sonstige depressive Episoden	1183	1,6%	3,6%
F103	Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol: Entzugssyndrom	1116	1,5%	3,4%
F331	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig mittelgradige Episode	1107	1,5%	3,3%
F339	Rezidivierende depressive Störung, nicht näher bezeichnet	1100	1,5%	3,3%
F03	Nicht näher bezeichnete Demenz	1090	1,5%	3,3%
F332	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode ohne psychotische Symptome	950	1,3%	2,9%
F450	Somatisierungsstörung	918	1,2%	2,8%
F100	Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol: Akute Intoxikation [akuter Rausch]	878	1,2%	2,6%
R529	Schmerz, nicht näher bezeichnet	860	1,2%	2,6%
F172	Psychische und Verhaltensstörungen durch Tabak: Abhängigkeitssyndrom	839	1,1%	2,5%
F320	Leichte depressive Episode	786	1,1%	2,4%
G409	Epilepsie, nicht näher bezeichnet	726	1,0%	2,2%
F458	Sonstige somatoforme Störungen	605	0,8%	1,8%
G2581	Syndrom der unruhigen Beine [Restless-Legs-Syndrom]	475	0,6%	1,4%

Beim Vergleich der Häufigkeiten (Anteil an der Gruppe) der Nennungen der ICD-Kodes der OLU-Gruppe mit den Häufigkeiten derselben Kodes der ILU-Gruppe wurden 67 Kodes der OLU-Gruppe in der ILU-Gruppe nicht angetroffen. Die angetroffenen Kodes bedeuten, daß in der ILU-Gruppe alle Diagnosen als Komorbiditäten oder Diagnosewechsel im Beobachtungszeitraum vertreten waren, die in der OLU-Gruppe den off-label-use hätten motiviert haben können, sofern es sich nicht um scheinbaren off-label-use infolge unvollständiger Kodierung handelte. 212 Kodes waren in der OLU-Gruppe häufiger als in der ILU-Gruppe, 1.765 Kodes in der ILU-Gruppe (Abb. 3.8.5.2.6.1). Formallogisch kann nicht davon ausgegangen werden, nur die in der OLU-Gruppe häufigeren Diagnosen kämen als Motiv für einen off-label-use in Frage, denn z.B. eine Komorbidität in der ILU-Gruppe kann sehr wohl in der OLU-Gruppe den off-label-use initiiert haben. Zu den – nicht zwangsläufig disjunkten - Diagnosen mit den größten Unterschieden der Häufigkeiten gehörten keine Krankheiten, die den Off-Label-Use sinnvoll erklären könnten (Tab. 3.8.5.2.6.2), wobei die Unterschiede derart gering waren, daß sich diese Auswertungsstrategie als nicht ergiebig erwies.

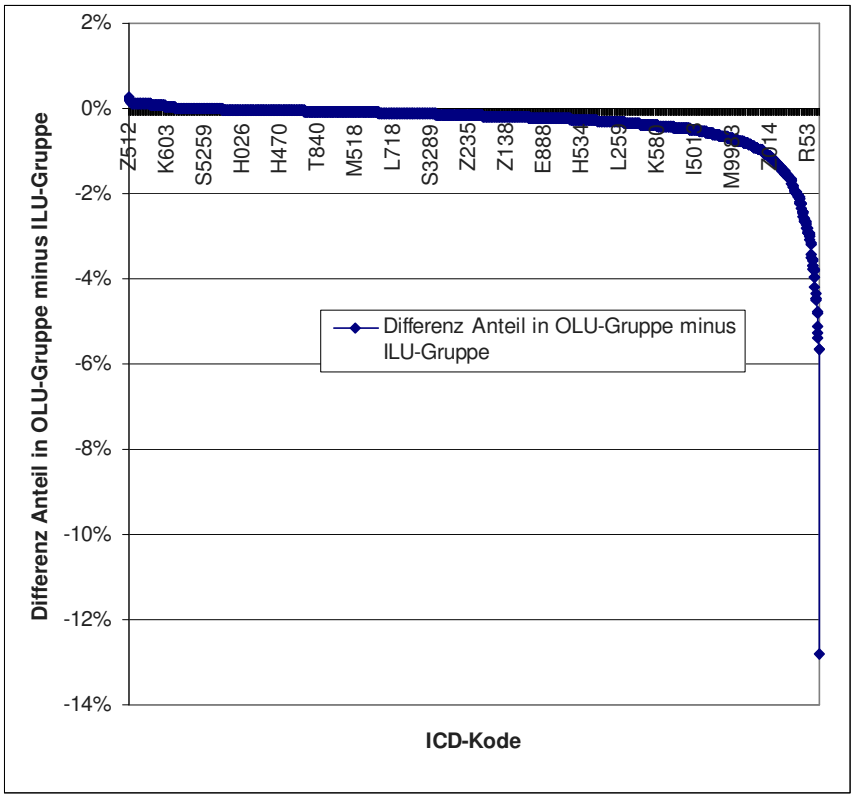


Abbildung 3.8.5.2.6.1: Verordnung von Dikaliumclorazepat außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als off-label-use (OLU): Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe)

Tabelle 3.8.5.2.6.2: Verordnung von Dikaliumclorazepat außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als off-label-use (OLU): Die 20 Diagnosen mit den größten Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) der Diagnosen (4% der ILU-Gruppe, 7% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	Differenz Anteil in OLU-Gruppe minus ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an ILU total	ErsterWert von Anteil an OLU-Gruppe	ErsterWert von ICD_TITEL_2010/2011
Z512	0,27%	1,00%	1,27%	Andere Chemotherapie
K222	0,23%	0,00%	0,23%	Ösophagusverschluss
Z959	0,19%	0,00%	0,19%	Vorhandensein von kardialem oder vaskulärem Implantat oder Transplantat, nicht näher bezeichnet
C772	0,19%	0,12%	0,30%	Sekundäre und nicht näher bezeichnete bösartige Neubildung: Intraabdominale Lymphknoten
Z9688	0,17%	0,15%	0,32%	Vorhandensein von sonstigen näher bezeichneten funktionellen Implantaten
G312	0,17%	0,00%	0,17%	Degeneration des Nervensystems durch Alkohol
H405	0,14%	0,00%	0,14%	Glaukom (sekundär) nach sonstigen Affektionen des Auges
Z430	0,14%	0,16%	0,30%	Versorgung eines Tracheostomas
C19	0,13%	0,00%	0,13%	Bösartige Neubildung am Rektosigmoid, Übergang
H661	0,13%	0,00%	0,13%	Chronische mesotympanale eitrige Otitis media
K260	0,13%	0,00%	0,13%	Ulcus duodeni: Akut, mit Blutung
Z431	0,13%	0,20%	0,33%	Versorgung eines Gastrostomas
Z370	0,13%	0,39%	0,52%	Lebendgeborener Einling
C787	0,13%	0,55%	0,68%	Sekundäre bösartige Neubildung der Leber und der intrahepatischen Gallengänge
I7024	0,12%	0,17%	0,29%	Atherosklerose der Extremitätenarterien: Becken-Bein-Typ, mit Gangrän
E799	0,12%	0,00%	0,12%	Störung des Purin- und Pyrimidinstoffwechsels, nicht näher bezeichnet
N488	0,12%	0,00%	0,12%	Sonstige näher bezeichnete Krankheiten des Penis
S701	0,12%	0,00%	0,12%	Prellung des Oberschenkels
C771	0,12%	0,26%	0,38%	Sekundäre und nicht näher bezeichnete bösartige Neubildung: Intrathorakale Lymphknoten
K746	0,12%	1,05%	1,16%	Sonstige und nicht näher bezeichnete Zirrhose der Leber

Seltene Krankheiten, denen der Off-Label-Use von Dikaliumclorazepat spezifisch gegolten haben konnte, wurden nicht identifiziert.

3.8.5.3 Bewertung:

Dikaliumclorazepat wurde formal bei etwa 54% off-label verordnet bei einem breiten Spektrum psychischer Krankheiten. Dieser Off-Label-Use dürfte im wesentlichen unvollständigem Kodieren zuzuschreiben sein, indem die Grundkrankheit, aber nicht das phänomenologisch formulierte Anwendungsgebiet (soweit in der ICD abbildbar) kodiert wurde.

Als Mindestalter wurden 18 Jahre angenommen. Etwa 0,3% der Patienten waren jünger als 18 Jahre entsprechend 172 bis 230 Patienten.

Das weibliche Geschlecht hatte einen Anteil von etwa 67% an den Versicherten, was mit der Geschlechtswendigkeit von Angststörungen und Insomnien vereinbar wäre.

3.8.5.3.1 OLU-Relevanz aus Perspektive seltener Krankheiten

Seltene Krankheiten, denen der Off-Label-Use von Dikaliumclorazepat spezifisch gegolten haben konnte, wurden nicht identifiziert.

3.8.5.3.2 OLU-Relevanz aus quantitativer Perspektive

Dikaliumclorazepat wurde formal bei etwa 54% off-label eingesetzt.

3.8.6 Lorazepam (N05BA06)

3.8.6.1 Anwendungsgebiete (1986/2008/2016)

Symptomatische Kurzzeitbehandlung von Angst-, Spannungs- und Erregungszuständen sowie dadurch bedingten Schlafstörungen.

Sedierung vor diagnostischen sowie vor und nach operativen Eingriffen.

Die optimale Behandlungsdauer ist nicht formal festgeschrieben („Bei akuten Erkrankungen sollte die Anwendung von Lorazepam auf Einzelgaben oder auf wenige Tage beschränkt werden. Bei chronischen Krankheiten richtet sich die Dauer der Anwendung nach dem Verlauf. Nach 2-wöchiger Einnahme sollte vom Arzt bei einer schrittweisen Verringerung der Dosis geklärt werden, ob eine Behandlung mit Lorazepam weiterhin angezeigt ist.“).

Das Mindestalter wurde mit 4 Jahren angenommen („Bei Kindern ist die Dosis entsprechend herabzusetzen, Einzeldosen von 0,5 – 1 mg bzw. 0,05 mg Lorazepam/kg KG sollten nicht überschritten werden“).

Operationalisierung der Anwendungsgebiete:

- F41.- Andere Angststörungen
- F51.- Nichtorganische Schlafstörungen
- G47.- Schlafstörungen
- R45.- Symptome, die die Stimmung betreffen

Kritik der Operationalisierung:

Die Operationalisierbarkeit wurde nur als gut bewertet wegen der nosologischen Unspezifität der Formulierung der Anwendungsgebiete.

3.8.6.2 Ergebnisse:

3.8.6.2.1 Übersicht: Verordnungen nach Altersgruppen

Mit Lorazepam wurden n=797.162 (OLU + ILU) bzw. n=725.307 (ILU + IOLU) Patienten behandelt (Tab. 3.8.6.2.1.1). Bei 99,90% der Patienten standen der Auswertung ambulant und ggf. anläßlich eines stationären Aufenthaltes im Beobachtungszeitraum kodierte Diagnosen zur Verfügung, bei dem Rest ausschließlich anläßlich eines stationären Aufenthaltes kodierte Diagnosen. Patienten mit IOLU machten etwa 82% der OLU-Patienten aus, weshalb auf gesonderte Sichtung der Diagnosen in der IOLU-Gruppe verzichtet wurde. In erster Betrachtung gemäß Operationalisierung betrug ILU 50%, OLU 50% bzw. IOLU 46%.

Tabelle 3.8.6.2.1.1: Verordnung von Lorazepam im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU)

	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU	Anteil IOLU an OLU	Anteil ambulant
	330161	395146	402016	82,13%	
total	725307		797162		
total	45,5%	49,6%	50,4%		

ambulant	351530	369156	427213	82,28%	
	720686		796369		
	48,8%	46,4%	53,6%		99,90%

Die drei Gruppen (ILU, OLU, IOLU) wiesen – soweit die Datenschutzregelung dies ermessen lässt - ähnliche Altersverteilungen auf (Tab. 3.8.6.2.1.2) mit Häufungen in der 4. bis 9. Dekade.

Tabelle 3.8.6.2.1.2: Verordnung von Lorazepam im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU
< 1	30	30	30
1 < 14	4703	837	5171
14 < 18	4195	1312	4687
18 < 30	23946	24902	27561
30 < 40	29291	37550	34302
40 < 50	54756	67837	65040
50 < 60	59202	71765	71150
60 < 70	49296	63068	60687
70 < 80	58867	73315	73659
80 < 90	37973	45748	49458
90 < 100	7702	8592	10010
>= 100	219	219	280
subtotal min	330151	395146	402006
subtotal max	330180	395175	402035
total min	725297		797152
total max	725355		797210
total min	45,5%	49,6%	50,4%
total max	45,5%	49,6%	50,4%

3.8.6.2.2 Übersicht: Verordnungen nach Geschlecht und Altersgruppen

Bei einem Anteil des weiblichen Geschlechts von etwa 69% („1“) war die Quote des OLU bei beiden Geschlechtern ähnlich, soweit die Datenschutzregelung dies zu ermessen erlaubte (Tab. 3.8.6.2.2.1; Abb. 3.8.6.2.2.1).

Tabelle 3.8.6.2.2.1: Verordnung von Lorazepam im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht (1=w, 2=m) (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	SEX	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU	SEX	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU
< 1	1	30		30	2	30	30	30
1 < 14	1	2184	392	2412	2	2519	445	2759
14 < 18	1	2150	796	2397	2	2045	516	2290
18 < 30	1	14618	16399	16693	2	9328	8503	10868
30 < 40	1	18664	24738	21569	2	10627	12812	12733

40 < 50	1	36826	46023	43127	2	17930	21814	21913
50 < 60	1	40009	48869	47562	2	19193	22896	23588
60 < 70	1	33561	43420	41036	2	15735	19648	19651
70 < 80	1	40574	52221	50943	2	18293	21094	22716
80 < 90	1	28664	35788	37837	2	9309	9960	11621
90 < 100	1	6571	7449	8617	2	1131	1143	1393
>= 100	1	203	203	259	2	30	30	30
subtotal min		224025	276298	272453		106112	118833	129534
subtotal max		224054	276298	272482		106170	118891	129592
total min		500323		548751		224945		248367
total max		500352		548780		225061		248483
total min		44,8%	50,4%	49,6%		47,2%	47,8%	52,2%
total max		44,8%	50,3%	49,7%		47,2%	47,8%	52,2%
total min								797118
total max								797263
total min				68,8%				31,2%
total max				68,8%				31,2%

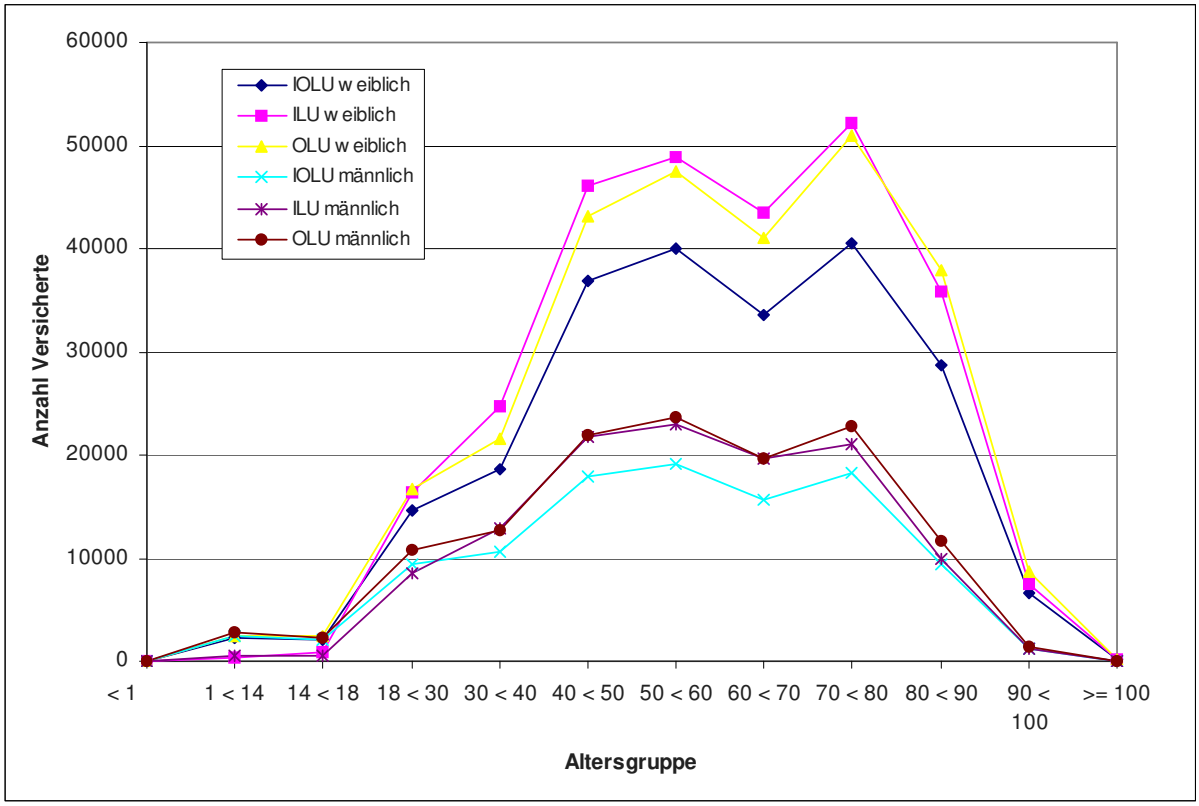


Abbildung 3.8.6.2.2.1: Verordnung von Lorazepam im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht

3.8.6.2.3 Analyse der Diagnosen in der In-Label-Gruppe

In der ILU-Gruppe fanden sich 663.461 Nennungen von 35 Kodes gemäß Operationalisierung, also dem 1,7Fachen der Größe der ILU-Gruppe entsprechend (Tab. 3.8.6.2.3.1). Ursachen können nur Mehrfachkodierungen sein, also Komorbiditäten und oder infolge zwischen Ärzten und über die

Quartale variierender Kodiergewohnheiten wechselnde Kodes, auch unterschiedliche Kodes zum selben Sachverhalt. Dennoch ist sicher, daß jedem Versicherten der ILU-Gruppe mindestens einmal einer dieser In-Label-Kodes zugeordnet wurde. Führend war der Kode F410 (Panikstörung [episodisch paroxysmale Angst]) mit etwa 26% der ILU-Gruppe.

Tabelle 3.8.6.2.3.1: Verordnung von Lorazepam im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU): Versicherte mit Nennung der Indikationen

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen	Anteil an ILU total
F410	Panikstörung [episodisch paroxysmale Angst]	103869	15,7%	26,29%
F411	Generalisierte Angststörung	81765	12,3%	20,69%
F412	Angst und depressive Störung, gemischt	85481	12,9%	21,63%
F413	Andere gemischte Angststörungen	6571	1,0%	1,66%
F418	Sonstige spezifische Angststörungen	5363	0,8%	1,36%
F419	Angststörung, nicht näher bezeichnet	93937	14,2%	23,77%
F510	Nichtorganische Insomnie	11302	1,7%	2,86%
F511	Nichtorganische Hypersomnie	260	0,0%	0,07%
F512	Nichtorganische Störung des Schlaf-Wach-Rhythmus	1298	0,2%	0,33%
F513	Schlafwandeln [Somnambulismus]	198	0,0%	0,05%
F514	Pavor nocturnus	341	0,1%	0,09%
F515	Alpträume [Angstträume]	1065	0,2%	0,27%
F518	Sonstige nichtorganische Schlafstörungen	3141	0,5%	0,79%
F519	Nichtorganische Schlafstörung, nicht näher bezeichnet	11444	1,7%	2,90%
G470	Ein- und Durchschlafstörungen	52591	7,9%	13,31%
G471	Krankhaft gesteigertes Schlafbedürfnis	706	0,1%	0,18%
G472	Störungen des Schlaf-Wach-Rhythmus	2943	0,4%	0,74%
G473	Schlafapnoe	4259	0,6%	1,08%
G4730	Zentrales Schlafapnoe-Syndrom	1515	0,2%	0,38%
G4731	Obstruktives Schlafapnoe-Syndrom	11774	1,8%	2,98%
G4732	Schlafbezogenes Hypoventilations-Syndrom	469	0,1%	0,12%
G4738	Sonstige Schlafapnoe	2109	0,3%	0,53%
G4739	Schlafapnoe, nicht näher bezeichnet	13672	2,1%	3,46%
G474	Narkolepsie und Kataplexie	447	0,1%	0,11%
G478	Sonstige Schlafstörungen	7811	1,2%	1,98%
G479	Schlafstörung, nicht näher bezeichnet	71649	10,8%	18,13%
R450	Nervosität	14590	2,2%	3,69%
R451	Ruhelosigkeit und Erregung	59183	8,9%	14,98%
R452	Unglücklichsein	848	0,1%	0,21%
R453	Demoralisierung und Apathie	466	0,1%	0,12%
R454	Reizbarkeit und Wut	1046	0,2%	0,26%
R455	Feindseligkeit	422	0,1%	0,11%
R456	Körperliche Gewalt	503	0,1%	0,13%
R457	Emotioneller Schock oder Stress, nicht näher bezeichnet	771	0,1%	0,20%
R458	Sonstige Symptome, die die Stimmung betreffen	9652	1,5%	2,44%
			663461	

			ILU total	395146

3.8.6.2.4 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen

Als Mindestalter wurden 4 Jahre angenommen. Diese Altersgrenze konnte aus methodischen Gründen nicht gewürdigt werden. Gemäß Tabellen 3.8.6.2.2.1 und 3.8.6.2.4.1 waren etwa 0,7% der Patienten jünger als 14 Jahre entsprechend 6.010 bis 6.068 Patienten.

Tabelle 3.8.6.2.4.1: Verordnung von Lorazepam im Alter von <18 Jahren (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	IOLU	ILU	OLU	ILU+OLU
< 1 min	0,00014%	0,00013%	0,00013%	0,000%
1 < 14 min	0,64842%	0,10500%	0,64868%	0,754%
14 < 18 min	0,57838%	0,16459%	0,58797%	0,753%
< 1 max	0,00414%	0,00376%	0,00376%	0,008%
1 < 14 max	0,64837%	0,10499%	0,64864%	0,754%
14 < 18 max	0,57834%	0,16457%	0,58793%	0,752%
AGEGROUP	IOLU	ILU	OLU	ILU+OLU
0 < 18 min	1,22695%	0,26971%	1,23678%	1,506%
0 < 18 max	1,23085%	0,27333%	1,24033%	1,514%

3.8.6.2.5 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen nach Geschlecht

Als Mindestalter wurden 4 Jahre angenommen. Diese Altersgrenze konnte aus methodischen Gründen nicht gewürdigt werden. Gemäß Tabellen 3.8.6.2.2.1 und 3.8.6.2.5.1 war der Anteil von Patienten jünger als 14 Jahre bei beiden Geschlechtern vergleichbar, soweit die Datenschutzregelung eine Einschätzung zuließ.

Tabelle 3.8.6.2.5.1: Verordnung von Lorazepam im Alter von <18 Jahren (max/min gemäß Datenschutzregelung) nach Geschlecht

AGEGROUP	SEX	IOLU	ILU	OLU	SEX	IOLU	ILU	OLU
< 1 min	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%
1 < 14 min	1	0,437%	0,071%	0,440%	2	1,120%	0,179%	1,111%
14 < 18 min	1	0,430%	0,145%	0,437%	2	0,909%	0,208%	0,922%
< 1 max	1	0,006%	0,000%	0,005%	2	0,013%	0,012%	0,012%
1 < 14 max	1	0,436%	0,071%	0,440%	2	1,119%	0,179%	1,110%
14 < 18 max	1	0,430%	0,145%	0,437%	2	0,909%	0,208%	0,922%
AGEGROUP	SEX	IOLU	ILU	OLU	SEX	IOLU	ILU	OLU
0 < 18 min	1	0,866%	0,216%	0,877%	2	2,029%	0,387%	2,033%
0 < 18 max	1	0,872%	0,216%	0,882%	2	2,041%	0,399%	2,044%

3.8.6.2.6 Analyse der Diagnosen in der Off-Label-Gruppe

In der OLU-Gruppe waren 5.787 Diagnosen mit 8.260.961 Nennungen zu sichten. An Rang 2 fand sich der Kode F329 (Depressive Episode, nicht näher bezeichnet) mit 26,2% der OLU-Gruppe, an Rang 15 der Kode F459 (Somatoforme Störung, nicht näher bezeichnet) mit 9,6% der OLU-Gruppe (Tab. 3.8.6.2.6.1). Insgesamt fand sich ein breites Spektrum i.w. psychischer Krankheiten. Die disjunkten unter den 20 häufigsten Kodes konnten den Off-Label-Use fast vollständig (etwa 88%) erklären.

Tabelle 3.8.6.2.6.1: Verordnung von Lorazepam außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): die 20 häufigsten Diagnosen aus Kapitel F inklusive ausgewählter Kodes aus Kapitel M (55% der Nennungen, 153% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
F329	Depressive Episode, nicht näher bezeichnet	105393	9,5%	26,2%
F321	Mittelgradige depressive Episode	40182	3,6%	10,0%
F459	Somatoforme Störung, nicht näher bezeichnet	38566	3,5%	9,6%
F432	Anpassungsstörungen	36015	3,2%	9,0%
F03	Nicht näher bezeichnete Demenz	35069	3,1%	8,7%
F322	Schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome	31395	2,8%	7,8%
M545	Kreuzschmerz	31101	2,8%	7,7%
M542	Zervikalneuralgie	28409	2,5%	7,1%
F200	Paranoide Schizophrenie	28369	2,5%	7,1%
F430	Akute Belastungsreaktion	24993	2,2%	6,2%
M544	Lumboischialgie	24926	2,2%	6,2%
F331	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig mittelgradige Episode	23925	2,1%	6,0%
F332	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode ohne psychotische Symptome	22129	2,0%	5,5%
F171	Psychische und Verhaltensstörungen durch Tabak: Schädlicher Gebrauch	21476	1,9%	5,3%
F29	Nicht näher bezeichnete nichtorganische Psychose	17469	1,6%	4,3%
F439	Reaktion auf schwere Belastung, nicht näher bezeichnet	15953	1,4%	4,0%
F341	Dysthymia	15862	1,4%	3,9%
F339	Rezidivierende depressive Störung, nicht näher bezeichnet	15657	1,4%	3,9%
F480	Neurasthenie	15495	1,4%	3,9%
F328	Sonstige depressive Episoden	15140	1,4%	3,8%

Beim Vergleich der Häufigkeiten (Anteil an der Gruppe) der Nennungen der ICD-Kodes der OLU-Gruppe mit den Häufigkeiten derselben Kodes der ILU-Gruppe wurden alle Kodes der OLU-Gruppe in der ILU-Gruppe angetroffen. Die angetroffenen Kodes bedeuten, daß in der ILU-Gruppe alle Diagnosen als Komorbiditäten oder Diagnosewechsel im Beobachtungszeitraum vertreten waren, die in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use hätten motiviert haben können, sofern es sich nicht um scheinbaren Off-Label-Use infolge unvollständiger Kodierung handelte. 1.910 Kodes waren in der OLU-Gruppe häufiger als in der ILU-Gruppe, 3.877 Kodes in der ILU-Gruppe (Abb. 3.8.6.2.6.1). Formallogisch kann nicht davon ausgegangen werden, nur die in der OLU-Gruppe häufigeren Diagnosen kämen als Motiv für einen Off-Label-Use in Frage, denn z.B. eine Komorbidität in der ILU-Gruppe kann sehr wohl in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use initiiert haben. Zu den – nicht zwangsläufig disjunkten - Diagnosen mit den größten Unterschieden der Häufigkeiten gehörten Epilepsien und Schizophrenien, die den Off-Label-Use sinnvoll erklären

könnten (Tab. 3.8.6.2.6.2), wobei die Unterschiede derart gering waren, daß sich diese Auswertungsstrategie als nicht ergiebig erwies.

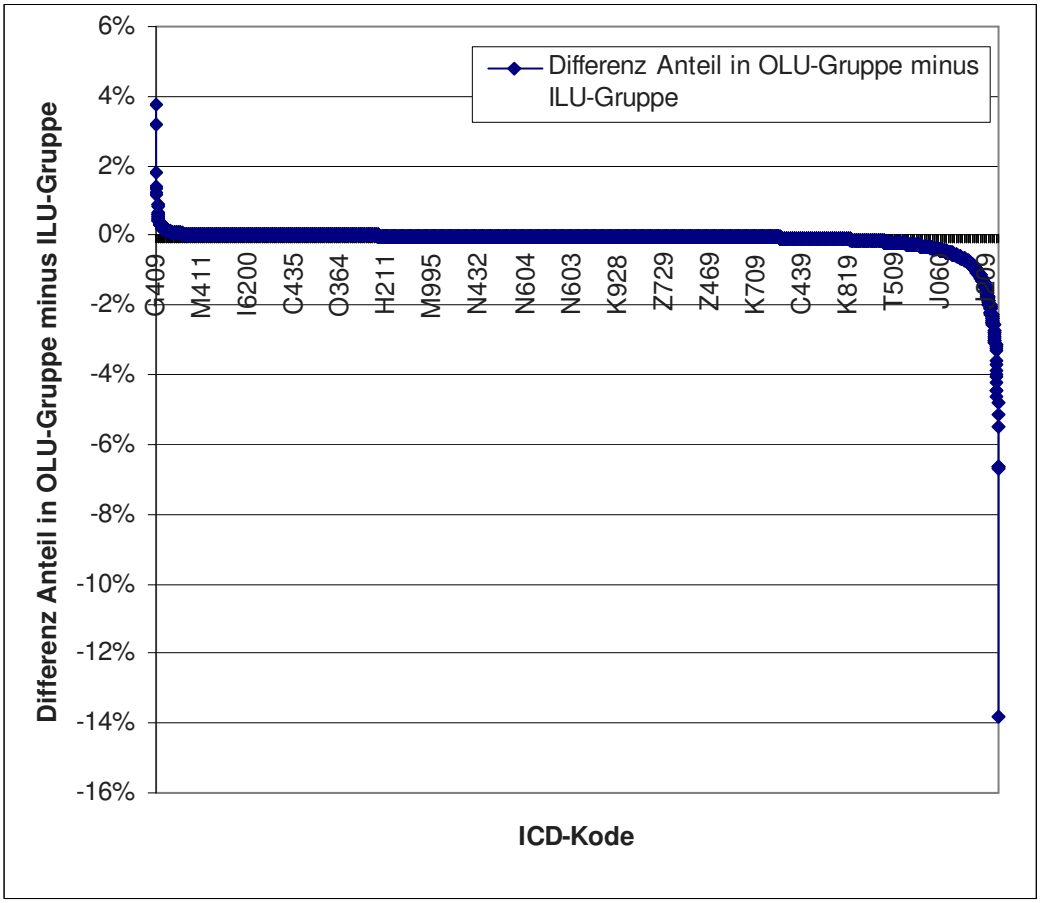


Abbildung 3.8.6.2.6.1: Verordnung von Lorazepam außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe)

Tabelle 3.8.6.2.6.2: Verordnung von Lorazepam außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Die 20 Diagnosen mit den größten Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) der Diagnosen (31% der ILU-Gruppe, 53% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	Differenz Anteil in OLU-Gruppe minus ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an ILU total	ErsterWert von Anteil an OLU-Gruppe	ErsterWert von ICD_TITEL_2010/2011
G409	3,75%	4,12%	7,87%	Epilepsie, nicht näher bezeichnet
F200	3,19%	3,87%	7,06%	Paranoide Schizophrenie
G402	1,82%	1,67%	3,49%	Lokalisationsbezogene (fokale) (partielle) symptomatische Epilepsie und epileptische Syndrome mit komplexen fokalen Anfällen
G403	1,39%	1,10%	2,49%	Generalisierte idiopathische Epilepsie und epileptische Syndrome
F799	1,34%	0,94%	2,29%	Nicht näher bezeichnete Intelligenzminderung: Ohne Angabe einer Verhaltensstörung
F205	1,21%	1,37%	2,59%	Schizophrenes Residuum
F209	1,19%	2,54%	3,73%	Schizophrenie, nicht näher bezeichnet
G406	0,88%	1,05%	1,93%	Grand-mal-Anfälle, nicht näher bezeichnet (mit oder ohne Petit mal)
G401	0,86%	0,97%	1,83%	Lokalisationsbezogene (fokale) (partielle) symptomatische Epilepsie und epileptische Syndrome mit einfachen fokalen Anfällen
R568	0,81%	1,27%	2,07%	Sonstige und nicht näher bezeichnete Krämpfe
R15	0,64%	5,77%	6,40%	Stuhlinkontinenz
F711	0,62%	0,38%	1,00%	Mittelgradige Intelligenzminderung: Deutliche Verhaltensstörung, die Beobachtung oder Behandlung erfordert
F070	0,59%	2,15%	2,74%	Organische Persönlichkeitsstörung
F721	0,58%	0,31%	0,88%	Schwere Intelligenzminderung: Deutliche Verhaltensstörung, die Beobachtung oder Behandlung erfordert
G404	0,52%	0,47%	0,99%	Sonstige generalisierte Epilepsie und epileptische Syndrome
G408	0,52%	0,91%	1,43%	Sonstige Epilepsien
F83	0,50%	0,18%	0,68%	Kombinierte umschriebene Entwicklungsstörungen
G811	0,48%	0,99%	1,46%	Spastische Hemiparese und Hemiplegie
F701	0,46%	0,42%	0,88%	Leichte Intelligenzminderung: Deutliche Verhaltensstörung, die Beobachtung oder Behandlung erfordert
G8249	0,44%	0,38%	0,82%	Spastische Tetraparese und Tetraplegie: Nicht näher bezeichnet

Seltene Krankheiten, denen der Off-Label-Use von Lorazepam spezifisch gegolten haben konnte, wurden nicht identifiziert.

3.8.6.3 Bewertung:

Lorazepam wurde formal bei etwa 50% off-label verordnet bei einem breiten Spektrum insbesondere psychischer Krankheiten. Dieser Off-Label-Use dürfte im wesentlichen unvollständigem Kodieren zuzuschreiben sein, indem die Grundkrankheit, aber nicht das phänomenologisch formulierte Anwendungsgebiet (soweit in der ICD abbildbar) kodiert wurde.

Als Mindestalter wurden 4 Jahre angenommen. Diese Altersgrenze konnte aus methodischen Gründen nicht gewürdigt werden. Etwa 0,7% der Patienten waren jünger als 14 Jahre entsprechend 6.010 bis 6.068 Patienten.

Das weibliche Geschlecht hatte einen Anteil von etwa 69% an den Versicherten, was mit der Geschlechtswendigkeit von Angststörungen und Insomnien vereinbar wäre.

3.8.6.3.1 OLU-Relevanz aus Perspektive seltener Krankheiten

Seltene Krankheiten, denen der Off-Label-Use von Lorazepam spezifisch gegolten haben konnte, wurden nicht identifiziert.

3.8.6.3.2 OLU-Relevanz aus quantitativer Perspektive

Lorazepam wurde formal bei etwa 50% off-label eingesetzt.

3.8.7 Bromazepam (N05BA08)

3.8.7.1 Anwendungsgebiete (1995/2001/2014)

Zur symptomatischen Behandlung von akuten und chronischen Spannungs-, Erregungs- und Angstzuständen.

Der Einsatz von Bromazepam als Schlafmittel ist nur dann gerechtfertigt, wenn gleichzeitig eine Tranquilisation am Tage erforderlich ist.

Die optimale Behandlungsdauer ist nicht formal festgeschrieben („Die Dauer der Anwendung muss individuell bestimmt werden. Bei akuten Krankheitsbildern sollte die Anwendung von Bromazepam Tabletten auf Einzelgaben oder wenige Tage beschränkt werden. Bei chronischen Zustandsbildern richtet sich die Dauer der Anwendung nach dem Verlauf. Nach zweiwöchiger täglicher Einnahme sollte vom Arzt durch eine schrittweise Verringerung der Dosis geklärt werden, ob eine Behandlung mit Bromazepam Tabletten weiterhin angezeigt ist. Jedoch sollte die Behandlungsdauer von 4 Wochen nicht überschritten werden.“).

Das Mindestalter wurde mit 4 Jahren angenommen („Benzodiazepine, wie z. B. Bromazepam, sollten Kindern und Jugendlichen nur nach sorgfältiger Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses verordnet werden. Die Dauer der Behandlung sollte so kurz wie möglich gehalten werden.“).

Operationalisierung der Anwendungsgebiete:

- F41.- Andere Angststörungen
- R45.- Symptome, die die Stimmung betreffen

Kritik der Operationalisierung:

Die Operationalisierbarkeit wurde nur als befriedigend bewertet wegen der nosologischen Unspezifität der Formulierung der Anwendungsgebiete.

3.8.7.2 Ergebnisse:

3.8.7.2.1 Übersicht: Verordnungen nach Altersgruppen

Mit Bromazepam wurden n=440.131 (OLU + ILU) bzw. n=377.534 (ILU + IOLU) Patienten behandelt (Tab. 3.8.7.2.1.1). Bei 99,91% der Patienten standen der Auswertung ambulant und ggf. anläßlich eines stationären Aufenthaltes im Beobachtungszeitraum kodierte Diagnosen zur Verfügung, bei dem Rest ausschließlich anläßlich eines stationären Aufenthaltes kodierte Diagnosen. Patienten mit IOLU machten etwa 80% der OLU-Patienten aus, weshalb auf gesonderte Sichtung der Diagnosen in der IOLU-Gruppe verzichtet wurde. In erster Betrachtung gemäß Operationalisierung betrug ILU 27%, OLU 73% bzw. IOLU 68%.

Tabelle 3.8.7.2.1.1: Verordnung von Bromazepam im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU)

	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU	Anteil IOLU an OLU	Anteil ambulant
	257881	119653	320478	80,47%	
total	377534		440131		
total	68,3%	27,2%	72,8%		
ambulant	261259	114789	324935	80,40%	
	376048		439724		
	69,5%	26,1%	73,9%		99,91%

Die drei Gruppen (ILU, OLU, IOLU) wiesen – soweit die Datenschutzregelung dies ermessen lässt - ähnliche Altersverteilungen auf (Tab. 3.8.7.2.1.2) mit einem Maximum in der 8. Dekade.

Tabelle 3.8.7.2.1.2: Verordnung von Bromazepam im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU
< 1			
1 < 14	57	30	67
14 < 18	355	189	411
18 < 30	7992	4547	9249
30 < 40	12753	8032	14791
40 < 50	30366	17056	35805
50 < 60	40663	21828	49257
60 < 70	47768	23160	59866
70 < 80	69476	27591	87898
80 < 90	42450	15240	55214
90 < 100	5896	1955	7786
>= 100	105	39	134
subtotal min	257881	119638	320478
subtotal max	257881	119667	320478
total min	377519		440116
total max	377548		440145
total min	68,3%	27,2%	72,8%
total max	68,3%	27,2%	72,8%

3.8.7.2.2 Übersicht: Verordnungen nach Geschlecht und Altersgruppen

Bei einem Anteil des weiblichen Geschlechts von etwa 73% („1“) war die Quote des OLU bei beiden Geschlechtern ähnlich, soweit die Datenschutzregelung dies zu ermessen erlaubte (Tab. 3.8.7.2.2.1; Abb. 3.8.7.2.2.1).

Tabelle 3.8.7.2.2.1: Verordnung von Bromazepam im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht (1=w, 2=m) (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	SEX	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU	SEX	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU
< 1	1				2	0	0	0
1 < 14	1	30	30	34	2	30	30	33
14 < 18	1	242	134	280	2	113	55	131
18 < 30	1	5695	3131	6592	2	2297	1416	2657
30 < 40	1	8866	5434	10275	2	3887	2598	4516
40 < 50	1	21492	12009	25193	2	8874	5047	10612
50 < 60	1	28857	15681	34778	2	11806	6147	14479
60 < 70	1	34297	17174	42783	2	13471	5986	17083
70 < 80	1	51247	21211	64783	2	18229	6380	23115
80 < 90	1	32699	12298	42762	2	9751	2942	12452
90 < 100	1	4986	1704	6623	2	910	251	1163
>= 100	1	95	35	123	2	30	30	30
subtotal min		188477	88812	234226		69340	30824	86242
subtotal max		188506	88841	234226		69398	30882	86271
total min		277289		323038		100164		117066
total max		277347		323067		100280		117153
total min		68,0%	27,5%	72,5%		69,2%	26,3%	73,7%
total max		68,0%	27,5%	72,5%		69,2%	26,4%	73,6%
total min								440104
total max								440220
total min				73,4%				26,6%
total max				73,4%				26,6%

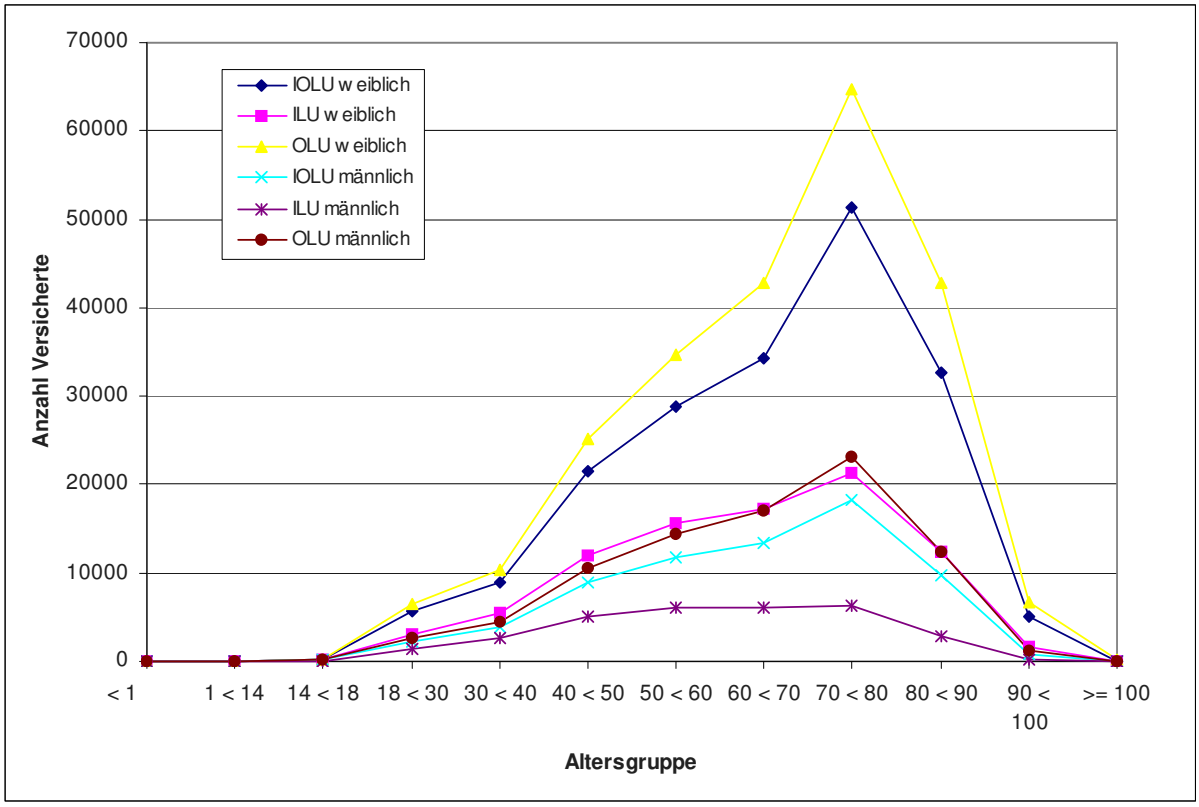


Abbildung 3.8.7.2.2.1: Verordnung von Bromazepam im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht

3.8.7.2.3 Analyse der Diagnosen in der In-Label-Gruppe

In der ILU-Gruppe fanden sich 163.488 Nennungen von 15 Kodes gemäß Operationalisierung, also dem 1,4Fachen der Größe der ILU-Gruppe entsprechend (Tab. 3.8.7.2.3.1). Ursachen können nur Mehrfachkodierungen sein, also Komorbiditäten und oder infolge zwischen Ärzten und über die Quartale variierender Kodiergewohnheiten wechselnde Kodes, auch unterschiedliche Kodes zum selben Sachverhalt. Dennoch ist sicher, daß jedem Versicherten der ILU-Gruppe mindestens einmal einer dieser In-Label-Kodes zugeordnet wurde. Führend war der unspezifische Kode F419 (Angststörung, nicht näher bezeichnet) mit etwa 28% der ILU-Gruppe.

Tabelle 3.8.7.2.3.1: Verordnung von Bromazepam im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU): Versicherte mit Nennung der Indikationen

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen	Anteil an ILU total
F410	Panikstörung [episodisch paroxysmale Angst]	25884	15,8%	21,63%
F411	Generalisierte Angststörung	28568	17,5%	23,88%
F412	Angst und depressive Störung, gemischt	27301	16,7%	22,82%
F413	Andere gemischte Angststörungen	2306	1,4%	1,93%
F418	Sonstige spezifische Angststörungen	1655	1,0%	1,38%
F419	Angststörung, nicht näher bezeichnet	33017	20,2%	27,59%
R450	Nervosität	11388	7,0%	9,52%
R451	Ruhelosigkeit und Erregung	27440	16,8%	22,93%

R452	Unglücklichsein	602	0,4%	0,50%
R453	Demoralisierung und Apathie	136	0,1%	0,11%
R454	Reizbarkeit und Wut	175	0,1%	0,15%
R455	Feindseligkeit	69	0,0%	0,06%
R456	Körperliche Gewalt	90	0,1%	0,08%
R457	Emotioneller Schock oder Stress, nicht näher bezeichnet	521	0,3%	0,44%
R458	Sonstige Symptome, die die Stimmung betreffen	4336	2,7%	3,62%
			163488	
			ILU total	119653

3.8.7.2.4 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen

Als Mindestalter wurden 4 Jahre angenommen. Diese Altersgrenze konnte aus methodischen Gründen nicht gewürdigt werden. Gemäß Tabellen 3.8.7.2.2.1 und 3.8.7.2.4.1 waren etwa 0,02% der Patienten jünger als 14 Jahre entsprechend 68 bis 97 Patienten.

Tabelle 3.8.7.2.4.1: Verordnung von Bromazepam im Alter von <18 Jahren (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	IOLU	ILU	OLU	ILU+OLU
< 1 min	0,00000%	0,00000%	0,00000%	0,000%
1 < 14 min	0,01510%	0,00023%	0,01522%	0,015%
14 < 18 min	0,09404%	0,04294%	0,09338%	0,136%
< 1 max	0,00000%	0,00000%	0,00000%	0,000%
1 < 14 max	0,01510%	0,00682%	0,01522%	0,022%
14 < 18 max	0,09403%	0,04294%	0,09338%	0,136%
AGEGROUP	IOLU	ILU	OLU	ILU+OLU
0 < 18 min	0,10913%	0,04317%	0,10861%	0,152%
0 < 18 max	0,10913%	0,04976%	0,10860%	0,158%

3.8.7.2.5 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen nach Geschlecht

Als Mindestalter wurden 4 Jahre angenommen. Diese Altersgrenze konnte aus methodischen Gründen nicht gewürdigt werden. Gemäß Tabellen 3.8.7.2.2.1 und 3.8.7.2.5.1 war der Anteil von Patienten jünger als 14 Jahre bei beiden Geschlechtern vergleichbar, soweit die Datenschutzregelung eine Einschätzung zuließ.

Tabelle 3.8.7.2.5.1: Verordnung von Bromazepam im Alter von <18 Jahren (max/min gemäß Datenschutzregelung) nach Geschlecht

AGEGROUP	SEX	IOLU	ILU	OLU	SEX	IOLU	ILU	OLU
< 1 min	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%
1 < 14 min	1	0,000%	0,000%	0,011%	2	0,001%	0,001%	0,028%
14 < 18 min	1	0,087%	0,041%	0,087%	2	0,113%	0,047%	0,112%
< 1 max	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%
1 < 14 max	1	0,011%	0,009%	0,011%	2	0,030%	0,026%	0,028%
14 < 18 max	1	0,087%	0,041%	0,087%	2	0,113%	0,047%	0,112%
AGEGROUP	SEX	IOLU	ILU	OLU	SEX	IOLU	ILU	OLU
0 < 18 min	1	0,088%	0,042%	0,097%	2	0,114%	0,048%	0,140%
0 < 18 max	1	0,098%	0,051%	0,097%	2	0,143%	0,073%	0,140%

3.8.7.2.6 Analyse der Diagnosen in der Off-Label-Gruppe

In der OLU-Gruppe waren 5.267 Diagnosen mit 7.433.477 Nennungen zu sichten. An Rang 2 fand sich der Kode F329 (Depressive Episode, nicht näher bezeichnet) mit 25,9% der OLU-Gruppe, an Rang 13 der Kode F459 (Somatoforme Störung, nicht näher bezeichnet) mit 13,8% der OLU-Gruppe (Tab. 3.8.7.2.6.1). Insgesamt fand sich ein breites Spektrum i.w. psychischer Krankheiten. Die disjunkten unter den 20 häufigsten Kodes konnten den Off-Label-Use fast vollständig (etwa 98%) erklären.

Tabelle 3.8.7.2.6.1: Verordnung von Bromazepam außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): die 20 häufigsten Diagnosen aus Kapitel F inklusive ausgewählter Kodes aus Kapitel G und M (71% der Nennungen, 152% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
F329	Depressive Episode, nicht näher bezeichnet	82912	12,1%	25,9%
F459	Somatoforme Störung, nicht näher bezeichnet	44159	6,5%	13,8%
G479	Schlafstörung, nicht näher bezeichnet	42764	6,3%	13,3%
M545	Kreuzschmerz	38289	5,6%	11,9%
M542	Zervikalneuralgie	33154	4,9%	10,3%
M544	Lumboischialgie	32279	4,7%	10,1%
G470	Ein- und Durchschlafstörungen	25347	3,7%	7,9%
F432	Anpassungsstörungen	22876	3,3%	7,1%
F321	Mittelgradige depressive Episode	22424	3,3%	7,0%
F480	Neurasthenie	18298	2,7%	5,7%
F430	Akute Belastungsreaktion	17705	2,6%	5,5%
F171	Psychische und Verhaltensstörungen durch Tabak: Schädlicher Gebrauch	16302	2,4%	5,1%
F439	Reaktion auf schwere Belastung, nicht näher bezeichnet	14481	2,1%	4,5%
F03	Nicht näher bezeichnete Demenz	12965	1,9%	4,0%
F322	Schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome	12466	1,8%	3,9%
F328	Sonstige depressive Episoden	12392	1,8%	3,9%
F339	Rezidivierende depressive Störung, nicht näher bezeichnet	10977	1,6%	3,4%
F341	Dysthymia	9820	1,4%	3,1%
F331	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig mittelgradige Episode	9199	1,3%	2,9%
F450	Somatisierungsstörung	8762	1,3%	2,7%

Beim Vergleich der Häufigkeiten (Anteil an der Gruppe) der Nennungen der ICD-Kodes der OLU-Gruppe mit den Häufigkeiten derselben Kodes der ILU-Gruppe wurden alle Kodes der OLU-Gruppe in der ILU-Gruppe angetroffen. Die angetroffenen Kodes bedeuten, daß in der ILU-Gruppe alle Diagnosen als Komorbiditäten oder Diagnosewechsel im Beobachtungszeitraum vertreten waren, die in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use hätten motiviert haben können, sofern es sich nicht um scheinbaren Off-Label-Use infolge unvollständiger Kodierung handelte. 2.468 Kodes waren in der OLU-Gruppe häufiger als in der ILU-Gruppe, 2.799 Kodes in der ILU-Gruppe (Abb. 3.8.7.2.6.1). Formallogisch kann nicht davon ausgegangen werden, nur die in der OLU-Gruppe

häufigeren Diagnosen kämen als Motiv für einen Off-Label-Use in Frage, denn z.B. eine Komorbidität in der ILU-Gruppe kann sehr wohl in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use initiiert haben. Zu den – nicht zwangsläufig disjunkten - Diagnosen mit den größten Unterschieden der Häufigkeiten gehörten keine, die den Off-Label-Use sinnvoll erklären könnten (Tab. 3.8.7.2.6.2), wobei die Unterschiede derart gering waren, daß sich diese Auswertungsstrategie als nicht ergiebig erwies.

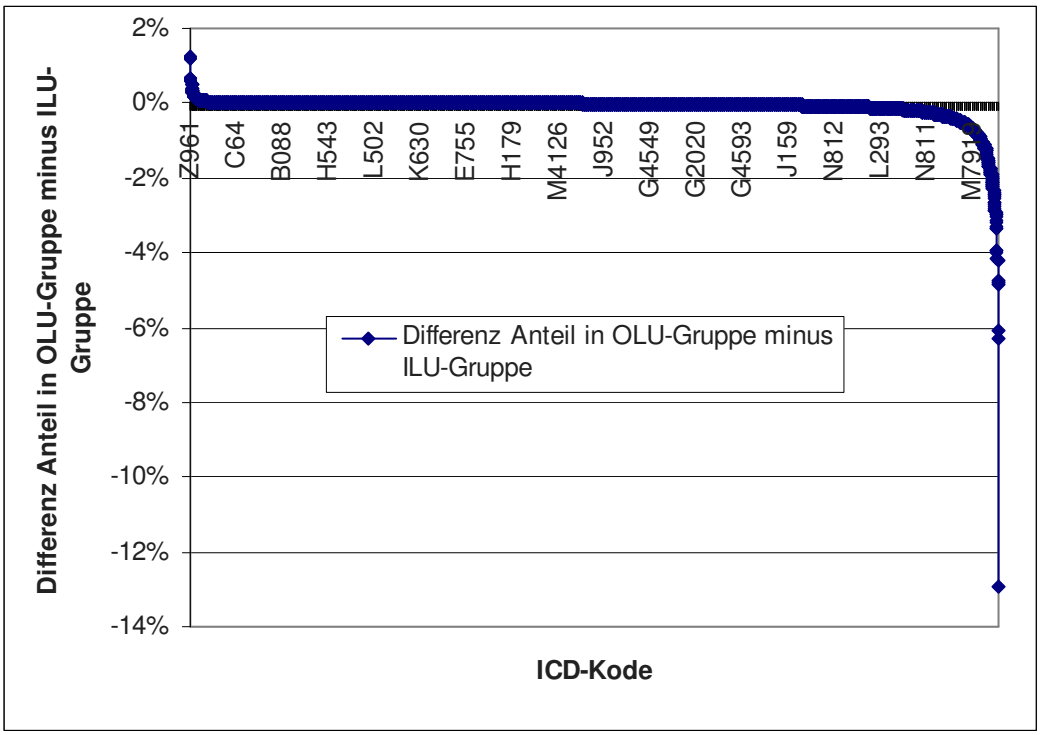


Abbildung 3.8.7.2.6.1: Verordnung von Bromazepam außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe)

Tabelle 3.8.7.2.6.2: Verordnung von Bromazepam außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Die 20 Diagnosen mit den größten Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) der Diagnosen (124% der ILU-Gruppe, 136% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	Differenz Anteil in OLU-Gruppe minus ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an ILU total	ErsterWert von Anteil an OLU-Gruppe	ErsterWert von ICD_TITEL_2010/2011
Z961	1,27%	7,64%	8,91%	Vorhandensein eines intraokularen Linsenimplantates
E1190	1,22%	15,62%	16,84%	Nicht primär insulinabhängiger Diabetes mellitus [Typ-2-Diabetes]: Ohne Komplikationen: Nicht als entgleist bezeichnet

I259	1,19%	14,70%	15,89%	Chronische ischämische Herzkrankheit, nicht näher bezeichnet
Z921	0,68%	7,25%	7,93%	Dauertherapie (gegenwärtig) mit Antikoagulanzien in der Eigenanamnese
H353	0,66%	5,57%	6,22%	Degeneration der Makula und des hinteren Poles
Z966	0,65%	5,85%	6,51%	Vorhandensein von orthopädischen Gelenkimplantaten
N40	0,60%	6,21%	6,81%	Prostatahyperplasie
I4811	0,53%	3,71%	4,24%	Vorhofflimmern: Chronisch
C61	0,49%	1,54%	2,03%	Bösartige Neubildung der Prostata
E790	0,48%	11,00%	11,48%	Hyperurikämie ohne Zeichen von entzündlicher Arthritis oder tophischer Gicht
I4819	0,40%	5,41%	5,81%	Vorhofflimmern: Nicht näher bezeichnet
M179	0,38%	14,09%	14,47%	Gonarthrose, nicht näher bezeichnet
Z950	0,36%	2,40%	2,76%	Vorhandensein eines implantierten Herzschrittmachers oder eines implantierten Kardiodefibrillators
Z951	0,35%	2,11%	2,46%	Vorhandensein eines aortokoronaren Bypasses
H264	0,35%	2,58%	2,93%	Cataracta secundaria
D62	0,33%	3,80%	4,13%	Akute Blutungsanämie
H401	0,32%	3,39%	3,72%	Primäres Weitwinkelglaukom
I739	0,30%	4,56%	4,86%	Periphere Gefäßkrankheit, nicht näher bezeichnet
N183	0,28%	4,07%	4,35%	Chronische Nierenkrankheit, Stadium 3
I2513	0,27%	2,96%	3,23%	Atherosklerotische Herzkrankheit: Drei-Gefäßerkrankung

Seltene Krankheiten, denen der Off-Label-Use von Bromazepam spezifisch gegolten haben konnte, wurden nicht identifiziert.

3.8.7.3 Bewertung:

Bromazepam wurde formal bei etwa 73% off-label verordnet bei einem breiten Spektrum insbesondere psychischer Krankheiten. Dieser Off-Label-Use dürfte im wesentlichen unvollständigem Kodieren zuzuschreiben sein, indem die Grundkrankheit, aber nicht das phänomenologisch formulierte Anwendungsgebiet (soweit in der ICD abbildbar) kodiert wurde.

Als Mindestalter wurden 4 Jahre angenommen. Diese Altersgrenze konnte aus methodischen Gründen nicht gewürdigt werden. Etwa 0,02% der Patienten waren jünger als 14 Jahre entsprechend 68 bis 97 Patienten.

Das weibliche Geschlecht hatte einen Anteil von etwa 73% an den Versicherten, was mit der Geschlechtswendigkeit von Angststörungen und Insomnien vereinbar wäre.

3.8.7.3.1 OLU-Relevanz aus Perspektive seltener Krankheiten

Seltene Krankheiten, denen der Off-Label-Use von Bromazepam spezifisch gegolten haben konnte, wurden nicht identifiziert.

3.8.7.3.2 OLU-Relevanz aus quantitativer Perspektive

Bromazepam wurde formal bei etwa 73% off-label eingesetzt.

3.8.8 Clobazam (N05BA09)

3.8.8.1 Anwendungsgebiete (1983/2010/2017)

Zur symptomatischen Behandlung von akuten und chronischen Spannungs-, Erregungs- und Angstzuständen.

Bei psychovegetativen und psychosomatischen Störungen sollte der Arzt das mögliche Vorliegen einer organischen Ursache abklären.

Vor der Behandlung von Angstzuständen, die mit Stimmungslabilität einhergehen, ist zu prüfen, ob eine depressive Erkrankung vorliegt, die einer zusätzlichen oder anderen Behandlung bedarf.

Zusatztherapie bei Patienten mit epileptischen Anfällen, die mit einer Standardbehandlung – bestehend aus einem oder mehreren Antiepileptika – nicht anfallsfrei waren.

Die optimale Behandlungsdauer ist nicht formal festgeschrieben („Bei akuten Spannungs-, Erregungs- und Angstzuständen sollte die Anwendung von Clobazam auf Einzelgaben oder wenige Tage beschränkt werden. Bei chronischen Spannungs-, Erregungs- und Angstzuständen richtet sich die Dauer der Anwendung nach dem Verlauf. Der Arzt sollte den Zustand des Patienten spätestens nach zweiwöchiger Anwendung und danach regelmäßig beurteilen, um zu entscheiden, ob die Behandlung weitergeführt werden soll, besonders wenn der Patient symptomfrei ist. Im Allgemeinen sollte die Gesamtdauer der Behandlung 8 bis 12 Wochen (einschließlich Ausschleichphase) nicht überschreiten.“).

Das Mindestalter wurde mit 6 Jahren angenommen („Für Kinder unter 6 Jahren können keine Dosierungsempfehlungen gegeben werden, da eine für diese Altersgruppe geeignete Formulierung, die eine sichere und genaue Dosierung ermöglicht, nicht zur Verfügung steht.“).

Operationalisierung der Anwendungsgebiete:

- F41.- Andere Angststörungen
- G40.- Epilepsie
- R45.- Symptome, die die Stimmung betreffen

Kritik der Operationalisierung:

Die Operationalisierbarkeit wurde nur als befriedigend bewertet wegen der nosologischen Unspezifität der Formulierung der Anwendungsgebiete.

3.8.8.2 Ergebnisse:

3.8.8.2.1 Übersicht: Verordnungen nach Altersgruppen

Mit Clobazam wurden n=34.661 (OLU + ILU) bzw. n=32.012 (ILU + IOLU) Patienten behandelt (Tab. 3.8.8.2.1.1). Bei 99,87% der Patienten standen der Auswertung ambulant und ggf. anläßlich eines stationären Aufenthaltes im Beobachtungszeitraum kodierte Diagnosen zur Verfügung, bei dem Rest ausschließlich anläßlich eines stationären Aufenthaltes kodierte Diagnosen. Patienten mit IOLU machten etwa 80% der OLU-Patienten aus, weshalb auf gesonderte Sichtung der Diagnosen in der IOLU-Gruppe verzichtet wurde. In erster Betrachtung gemäß Operationalisierung betrug ILU 62%, OLU 38% bzw. IOLU 33%.

Tabelle 3.8.8.2.1.1: Verordnung von Clobazam im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter off-label-use (OLU) und als inzidenter off-label-use (IOLU)

	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU	Anteil IOLU an OLU	Anteil ambulant
	10657	21355	13306	80,09%	
total	32012		34661		
total	33,3%	61,6%	38,4%		
ambulant	11222	20617	13999	80,16%	
	31839		34616		
	35,2%	59,6%	40,4%		99,87%

Die drei Gruppen (ILU, OLU, IOLU) wiesen – soweit die Datenschutzregelung dies ermessen lässt - unterschiedliche Altersverteilungen auf (Tab. 3.8.8.2.1.2) mit einem Maximum in der 8. Dekade der OLU- und IOLU-Gruppe gegenüber einer breiten Verteilung der ILU-Gruppe mit einem zusätzlichen Gipfel im Kindesalter.

Tabelle 3.8.8.2.1.2: Verordnung von Clobazam im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter off-label-use (OLU) und als inzidenter off-label-use (IOLU) nach Altersgruppen (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU
< 1		30	
1 < 14	30	1859	38
14 < 18	48	618	57
18 < 30	510	3040	598
30 < 40	661	2418	795
40 < 50	1415	3519	1702
50 < 60	1885	3349	2284
60 < 70	2135	2746	2718
70 < 80	2663	2612	3365
80 < 90	1187	1081	1574
90 < 100	121	103	172
>= 100	30	30	30
subtotal min	10627	21347	13304
subtotal max	10685	21405	13333
total min	31974		34651
total max	32090		34738
total min	33,2%	61,6%	38,4%
total max	33,3%	61,6%	38,4%

3.8.8.2.2 Übersicht: Verordnungen nach Geschlecht und Altersgruppen

Bei einem Anteil des weiblichen Geschlechts von etwa 62% („1“) war die Quote des OLU beim weiblichen Geschlecht um relativ etwa 40% höher, soweit die Datenschutzregelung dies zu ermessen erlaubte (Tab. 3.8.8.2.2.1; Abb. 3.8.8.2.2.1).

Tabelle 3.8.8.2.2.1: Verordnung von Clobazam im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter off-label-use (OLU) und als inzidenter off-label-use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht (1=w, 2=m) (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	SEX	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU	SEX	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU
< 1	1		30		2	0	30	0
1 < 14	1	30	850	30	2	30	1009	30
14 < 18	1	32	296	35	2	30	322	30
18 < 30	1	354	1644	410	2	156	1396	188
30 < 40	1	444	1377	528	2	217	1041	267
40 < 50	1	991	1930	1173	2	424	1589	529
50 < 60	1	1312	1888	1578	2	573	1461	706
60 < 70	1	1449	1626	1861	2	686	1120	857
70 < 80	1	1795	1626	2281	2	868	986	1084
80 < 90	1	878	751	1162	2	309	330	412
90 < 100	1	99	84	144	2	30	30	30
>= 100	1	30	30	30	2	0	0	30
subtotal min		7356	12074	9174		3236	9256	4047
subtotal max		7414	12132	9232		3323	9314	4163
total min		19430		21248		12492		13303
total max		19546		21364		12637		13477
total min		37,9%	56,8%	43,2%		25,9%	69,6%	30,4%
total max		37,9%	56,8%	43,2%		26,3%	69,1%	30,9%
total min								34551
total max								34841
total min				61,5%				38,5%
total max				61,3%				38,7%

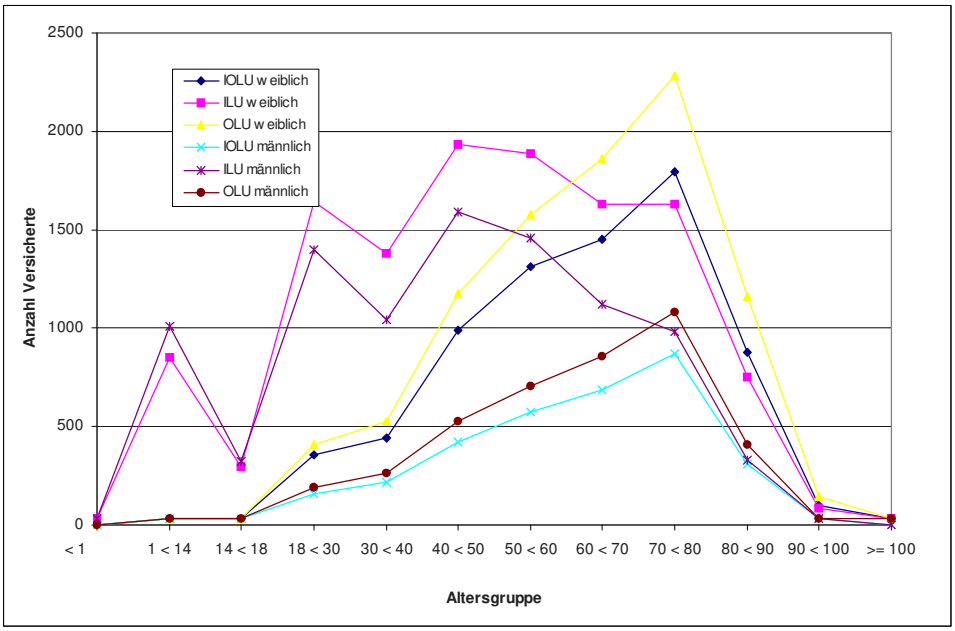


Abbildung 3.8.8.2.2.1: Verordnung von Clobazam im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter off-label-use (OLU) und als inzidenter off-label-use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht

3.8.8.2.3 Analyse der Diagnosen in der In-Label-Gruppe

In der ILU-Gruppe fanden sich 52.625 Nennungen von 30 Kodes gemäß Operationalisierung, also dem 2,5Fachen der Größe der ILU-Gruppe entsprechend (Tab. 3.8.8.2.3.1). Ursachen können nur Mehrfachkodierungen sein, also Komorbiditäten und oder infolge zwischen Ärzten und über die Quartale variierender Kodiergewohnheiten wechselnde Kodes, auch unterschiedliche Kodes zum selben Sachverhalt. Dennoch ist sicher, daß jedem Versicherten der ILU-Gruppe mindestens einmal einer dieser In-Label-Kodes zugeordnet wurde. Führend war der unspezifische Kode G409 (Epilepsie, nicht näher bezeichnet) mit etwa 60% der ILU-Gruppe.

Tabelle 3.8.8.2.3.1: Verordnung von Clobazam im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU): Versicherte mit Nennung der Indikationen

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen	Anteil an ILU total
F410	Panikstörung [episodisch paroxysmale Angst]	1806	3,4%	8,46%
F411	Generalisierte Angststörung	2102	4,0%	9,84%
F412	Angst und depressive Störung, gemischt	2043	3,9%	9,57%
F413	Andere gemischte Angststörungen	182	0,3%	0,85%
F418	Sonstige spezifische Angststörungen	138	0,3%	0,65%
F419	Angststörung, nicht näher bezeichnet	2235	4,2%	10,47%
G400	Lokalisationsbezogene (fokale) (partielle) idiopathische Epilepsie und epileptische Syndrome mit fokal beginnenden Anfällen	405	0,8%	1,90%
G4000	Pseudo-Lennox-Syndrom	210	0,4%	0,98%
G4001	CSWS [Continuous spikes and waves during slow-wave sleep]	77	0,1%	0,36%
G4002	Benigne psychomotorische Epilepsie [terror fits]	69	0,1%	0,32%
G4008	Sonstige lokalisationsbezogene (fokale) (partielle) idiopathische Epilepsie und epileptische Syndrome mit fokal beginnenden Anfällen	660	1,3%	3,09%
G4009	Lokalisationsbezogene (fokale) (partielle) idiopathische Epilepsie und epileptische Syndrome mit fokal beginnenden Anfällen, nicht näher bezeichnet	540	1,0%	2,53%
G401	Lokalisationsbezogene (fokale) (partielle) symptomatische Epilepsie und epileptische Syndrome mit einfachen fokalen Anfällen	3755	7,1%	17,58%
G402	Lokalisationsbezogene (fokale) (partielle) symptomatische Epilepsie und epileptische Syndrome mit komplexen fokalen Anfällen	7672	14,6%	35,93%
G403	Generalisierte idiopathische Epilepsie und epileptische Syndrome	4874	9,3%	22,82%
G404	Sonstige generalisierte Epilepsie und epileptische Syndrome	2182	4,1%	10,22%
G405	Spezielle epileptische Syndrome	597	1,1%	2,80%
G406	Grand-mal-Anfälle, nicht näher bezeichnet (mit oder ohne Petit mal)	3852	7,3%	18,04%
G407	Petit-mal-Anfälle, nicht näher bezeichnet, ohne Grand-mal-Anfälle	480	0,9%	2,25%
G408	Sonstige Epilepsien	2764	5,3%	12,94%

G409	Epilepsie, nicht näher bezeichnet	12754	24,2%	59,72%
R450	Nervosität	729	1,4%	3,41%
R451	Ruhelosigkeit und Erregung	1975	3,8%	9,25%
R452	Unglücklichsein	30	0,1%	0,14%
R453	Demoralisierung und Apathie	30	0,1%	0,14%
R454	Reizbarkeit und Wut	58	0,1%	0,27%
R455	Feindseligkeit	30	0,1%	0,14%
R456	Körperliche Gewalt	30	0,1%	0,14%
R457	Emotioneller Schock oder Stress, nicht näher bezeichnet	30	0,1%	0,14%
R458	Sonstige Symptome, die die Stimmung betreffen	316	0,6%	1,48%
			52625	
			ILU total	21355

3.8.8.2.4 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen

Als Mindestalter wurden 6 Jahre angenommen. Diese Altersgrenze konnte aus methodischen Gründen nicht gewürdigt werden. Gemäß Tabellen 3.8.8.2.2.1 und 3.8.8.2.4.1 waren etwa 5,5% der Patienten jünger als 14 Jahre entsprechend 1.898 bis 1.927 Patienten.

Tabelle 3.8.8.2.4.1: Verordnung von Clobazam im Alter von <18 Jahren (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	IOLU	ILU	OLU	ILU+OLU
< 1 min	0,00000%	0,00289%	0,00000%	0,003%
1 < 14 min	0,00313%	5,36492%	0,10966%	5,475%
14 < 18 min	0,15012%	1,78350%	0,16450%	1,948%
< 1 max	0,00000%	0,08636%	0,00000%	0,086%
1 < 14 max	0,09349%	5,35149%	0,10939%	5,461%
14 < 18 max	0,14958%	1,77903%	0,16409%	1,943%
AGEGROUP	IOLU	ILU	OLU	ILU+OLU
0 < 18 min	0,15325%	7,15131%	0,27416%	7,425%
0 < 18 max	0,24307%	7,21688%	0,27348%	7,490%

3.8.8.2.5 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen nach Geschlecht

Als Mindestalter wurden 6 Jahre angenommen. Diese Altersgrenze konnte aus methodischen Gründen nicht gewürdigt werden. Gemäß Tabellen 3.8.8.2.2.1 und 3.8.8.2.5.1 war der Anteil von Patienten jünger als 14 Jahre beim männlichen Geschlecht etwa 2fach höher, soweit die Datenschutzregelung eine Einschätzung zuließ.

Tabelle 3.8.8.2.5.1: Verordnung von Clobazam im Alter von <18 Jahren (max/min gemäß Datenschutzregelung) nach Geschlecht

AGEGROUP	SEX	IOLU	ILU	OLU	SEX	IOLU	ILU	OLU
< 1 min	1	0,000%	0,005%	0,000%	2	0,000%	0,008%	0,000%
1 < 14 min	1	0,005%	4,000%	0,005%	2	0,008%	7,585%	0,008%
14 < 18 min	1	0,165%	1,393%	0,165%	2	0,008%	2,421%	0,008%
< 1 max	1	0,000%	0,140%	0,000%	2	0,000%	0,223%	0,000%
1 < 14 max	1	0,153%	3,979%	0,140%	2	0,237%	7,487%	0,223%
14 < 18 max	1	0,164%	1,386%	0,164%	2	0,237%	2,389%	0,223%

AGEGROUP	SEX	IOLU	ILU	OLU	SEX	IOLU	ILU	OLU
0 < 18 min	1	0,170%	5,398%	0,169%	2	0,016%	10,013%	0,015%
0 < 18 max	1	0,317%	5,505%	0,304%	2	0,475%	10,099%	0,445%

3.8.8.2.6 Analyse der Diagnosen in der Off-Label-Gruppe

In der OLU-Gruppe waren 1.094 Diagnosen mit 221.626 Nennungen zu sichten. An Rang 2 fand sich der Kode F329 (Depressive Episode, nicht näher bezeichnet) mit 26,1% der OLU-Gruppe, an Rang 7 der Kode F459 (Somatoforme Störung, nicht näher bezeichnet) mit 15,5% der OLU-Gruppe (Tab. 3.8.8.2.6.1). Insgesamt fand sich ein breites Spektrum i.w. psychischer Krankheiten. Die disjunkten unter den 20 häufigsten Kodes konnten den Off-Label-Use nicht vollständig (etwa 82%) erklären.

Tabelle 3.8.8.2.6.1: Verordnung von Clobazam außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als off-label-use (OLU): die 20 häufigsten Diagnosen aus Kapitel F inklusive ausgewählter Kodes aus Kapitel G, M und R (75% der Nennungen, 144% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
F329	Depressive Episode, nicht näher bezeichnet	3476	13,5%	26,1%
F459	Somatoforme Störung, nicht näher bezeichnet	2061	8,0%	15,5%
M545	Kreuzschmerz	1385	5,4%	10,4%
M542	Zervikalneuralgie	1307	5,1%	9,8%
M544	Lumboischialgie	1155	4,5%	8,7%
G479	Schlafstörung, nicht näher bezeichnet	1059	4,1%	8,0%
F432	Anpassungsstörungen	988	3,9%	7,4%
F321	Mittelgradige depressive Episode	913	3,6%	6,9%
F480	Neurasthenie	806	3,1%	6,1%
G470	Ein- und Durchschlafstörungen	709	2,8%	5,3%
F430	Akute Belastungsreaktion	664	2,6%	5,0%
F439	Reaktion auf schwere Belastung, nicht näher bezeichnet	650	2,5%	4,9%
F171	Psychische und Verhaltensstörungen durch Tabak: Schädlicher Gebrauch	626	2,4%	4,7%
F322	Schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome	567	2,2%	4,3%
F339	Rezidivierende depressive Störung, nicht näher bezeichnet	535	2,1%	4,0%
F328	Sonstige depressive Episoden	529	2,1%	4,0%
F341	Dysthymia	490	1,9%	3,7%
F331	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig mittelgradige Episode	454	1,8%	3,4%
F450	Somatisierungsstörung	424	1,7%	3,2%
F03	Nicht näher bezeichnete Demenz	405	1,6%	3,0%

Beim Vergleich der Häufigkeiten (Anteil an der Gruppe) der Nennungen der ICD-Kodes der OLU-Gruppe mit den Häufigkeiten derselben Kodes der ILU-Gruppe wurden 25 Kodes der OLU-Gruppe in der ILU-Gruppe nicht angetroffen. Die angetroffenen Kodes bedeuten, daß in der ILU-Gruppe alle Diagnosen als Komorbiditäten oder Diagnosewechsel im Beobachtungszeitraum vertreten

waren, die in der OLU-Gruppe den off-label-use hätten motiviert haben können, sofern es sich nicht um scheinbaren off-label-use infolge unvollständiger Kodierung handelte. 565 Kodes waren in der OLU-Gruppe häufiger als in der ILU-Gruppe, 529 Kodes in der ILU-Gruppe (Abb. 3.8.8.2.6.1). Formallogisch kann nicht davon ausgegangen werden, nur die in der OLU-Gruppe häufigeren Diagnosen kämen als Motiv für einen off-label-use in Frage, denn z.B. eine Komorbidität in der ILU-Gruppe kann sehr wohl in der OLU-Gruppe den off-label-use initiiert haben. Zu den – nicht zwangsläufig disjunkten - Diagnosen mit den größten Unterschieden der Häufigkeiten gehörten Depressionen, die den Off-Label-Use sinnvoll erklären könnten (Tab. 3.8.8.2.6.2), wobei die Unterschiede derart gering waren, daß sich diese Auswertungsstrategie als wenig ergiebig erwies.

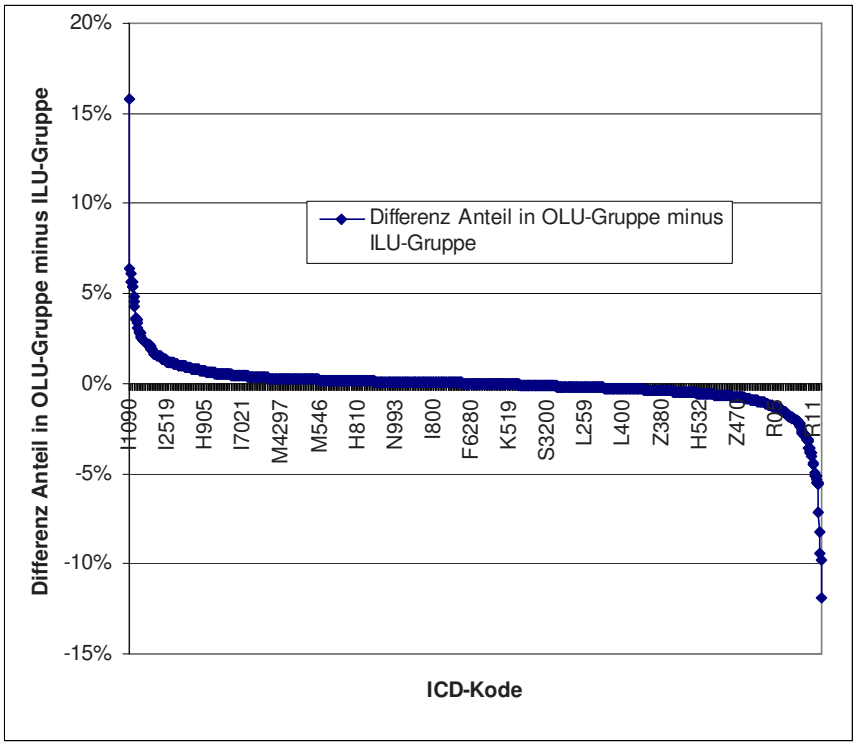


Abbildung 3.8.8.2.6.1: Verordnung von Clobazam außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als off-label-use (OLU): Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe)

Tabelle 3.8.8.2.6.2: Verordnung von Clobazam außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als off-label-use (OLU): Die 20 Diagnosen mit den größten Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) der Diagnosen (191% der ILU-Gruppe, 286% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	Differenz Anteil in OLU-Gruppe minus ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an ILU total	ErsterWert von Anteil an OLU-Gruppe	ErsterWert von ICD_TITEL_2010/2011
I1090	15,82%	30,15%	45,97%	Essentielle Hypertonie, nicht näher bezeichnet: Ohne Angabe einer hypertensiven Krise
H524	6,43%	10,62%	17,04%	Presbyopie
F329	6,08%	20,04%	26,12%	Depressive Episode, nicht näher bezeichnet
F459	5,68%	9,81%	15,49%	Somatoforme Störung, nicht näher bezeichnet
E780	5,63%	14,06%	19,68%	Reine Hypercholesterinämie
I259	5,42%	6,93%	12,35%	Chronische ischämische Herzkrankheit, nicht näher bezeichnet
M179	5,35%	6,48%	11,83%	Gonarthrose, nicht näher bezeichnet
E1190	4,87%	9,27%	14,14%	Nicht primär insulinabhängiger Diabetes mellitus [Typ-2-Diabetes]: Ohne Komplikationen: Nicht als entgleist bezeichnet
I839	4,52%	6,64%	11,16%	Varizen der unteren Extremitäten ohne Ulzeration oder Entzündung
E785	4,28%	10,68%	14,96%	Hyperlipidämie, nicht näher bezeichnet
E049	3,63%	6,49%	10,12%	Nichttoxische Struma, nicht näher bezeichnet
N959	3,57%	3,82%	7,39%	Klimakterische Störung, nicht näher bezeichnet
E790	3,56%	6,42%	9,98%	Hyperurikämie ohne Zeichen von entzündlicher Arthritis oder tophischer Gicht
Z961	3,40%	3,37%	6,77%	Vorhandensein eines intraokularen Linsenimplantates
M512	3,11%	5,02%	8,13%	Sonstige näher bezeichnete Bandscheibenverlagerung
H520	2,88%	10,77%	13,66%	Hypermetropie
H522	2,85%	14,77%	17,62%	Astigmatismus
H269	2,84%	4,50%	7,34%	Katarakt, nicht näher bezeichnet
M169	2,61%	4,12%	6,73%	Koxarthrose, nicht näher bezeichnet
M542	2,54%	7,29%	9,82%	Zervikalneuralgie

Seltene Krankheiten, denen der Off-Label-Use von Clobazam spezifisch gegolten haben konnte, wurden nicht identifiziert.

3.8.8.3 Bewertung:

Clobazam wurde formal bei etwa 38% off-label verordnet bei einem breiten Spektrum insbesondere psychischer Krankheiten. Dieser Off-Label-Use dürfte im wesentlichen unvollständigem Kodieren zuzuschreiben sein, indem die Grundkrankheit, aber nicht das phänomenologisch formulierte Anwendungsgebiet (soweit in der ICD abbildbar) kodiert wurde.

Als Mindestalter wurden 6 Jahre angenommen. Diese Altersgrenze konnte aus methodischen Gründen nicht gewürdigt werden. Etwa 5% der Patienten waren jünger als 14 Jahre entsprechend 1.898 bis 1.927 Patienten.

Das weibliche Geschlecht hatte einen Anteil von etwa 62% an den Versicherten, was mit der Geschlechtswendigkeit von Angststörungen vereinbar wäre.

3.8.8.3.1 OLU-Relevanz aus Perspektive seltener Krankheiten

Seltene Krankheiten, denen der Off-Label-Use von Clobazam spezifisch gegolten haben konnte, wurden nicht identifiziert.

3.8.8.3.2 OLU-Relevanz aus quantitativer Perspektive

Clobazam wurde formal bei etwa 38% off-label eingesetzt.

3.8.9 Prazepam (N05BA11)

3.8.9.1 Anwendungsgebiete (1980/2005/2012/2017)

Zur symptomatischen Behandlung von akuten und chronischen Spannungs-, Erregungs- und Angstzuständen.

Die optimale Behandlungsdauer ist nicht formal festgeschrieben („Die Anwendungsdauer ist bei akuten Spannungs-, Erregungs- und Angstzuständen auf Einzelgaben oder auf wenige Tage zu beschränken. Bei chronischen Spannungs-, Erregungs- und Angstzuständen richtet sich die Behandlungsdauer nach dem Krankheitsverlauf. ln solchen Fällen sollte der behandelnde Arzt nach 2-wöchiger täglicher Einnahme durch schrittweise Verringerung der Dosis überprüfen, ob eine Behandlung mit Prazepam weiterhin angezeigt ist. Jedoch sollte die Behandlungsdauer 4 Wochen nicht überschreiten.“).

Das Mindestalter wurde mit 18 Jahren angenommen („darf nicht angewendet werden bei ... Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren.“).

Operationalisierung der Anwendungsgebiete:

- F41.- Andere Angststörungen
- R45.- Symptome, die die Stimmung betreffen

Kritik der Operationalisierung:

Die Operationalisierbarkeit wurde nur als gut bewertet wegen der nosologischen Unspezifität der Formulierung der Anwendungsgebiete.

3.8.9.2 Ergebnisse:

3.8.9.2.1 Übersicht: Verordnungen nach Altersgruppen

Mit Prazepam wurden n=12.074 (OLU + ILU) bzw. n=9.933 (ILU + IOLU) Patienten behandelt (Tab. 3.8.9.2.1.1). Bei 99,83% der Patienten standen der Auswertung ambulant und ggf. anläßlich eines stationären Aufenthaltes im Beobachtungszeitraum kodierte Diagnosen zur Verfügung, bei dem Rest ausschließlich anläßlich eines stationären Aufenthaltes kodierte Diagnosen. Patienten mit IOLU machten etwa 75% der OLU-Patienten aus, weshalb auf gesonderte Sichtung der Diagnosen in der IOLU-Gruppe verzichtet wurde. In erster Betrachtung gemäß Operationalisierung betrug ILU 29%, OLU 71% bzw. IOLU 65%.

Tabelle 3.8.9.2.1.1: Verordnung von Prazepam im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter off-label-use (OLU) und als inzidenter off-label-use (IOLU)

	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU	Anteil IOLU an OLU	Anteil ambulant
	6416	3517	8557	74,98%	
total	9933		12074		
total	64,6%	29,1%	70,9%		
ambulant	6482	3406	8647	74,96%	
	9888		12053		
	65,6%	28,3%	71,7%		99,83%

Die drei Gruppen (ILU, OLU, IOLU) wiesen – soweit die Datenschutzregelung dies ermessen lässt - ähnliche Altersverteilungen auf (Tab. 3.8.9.2.1.2) mit einem Gipfel in der 8. Dekade.

Tabelle 3.8.9.2.1.2: Verordnung von Prazepam im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter off-label-use (OLU) und als inzidenter off-label-use (IOLU) nach Altersgruppen (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU
< 1			
1 < 14	30	30	30
14 < 18	30	30	30
18 < 30	133	68	163
30 < 40	218	147	248
40 < 50	472	298	571
50 < 60	806	599	991
60 < 70	1409	885	1874
70 < 80	2175	1031	2966
80 < 90	1080	450	1555
90 < 100	107	34	172
>= 100		30	
subtotal min	6402	3515	8542
subtotal max	6460	3602	8600
total min	9917		12057
total max	10062		12202
total min	64,6%	29,2%	70,8%
total max	64,2%	29,5%	70,5%

3.8.9.2.2 Übersicht: Verordnungen nach Geschlecht und Altersgruppen

Bei einem Anteil des weiblichen Geschlechts von etwa 72% („1“) war die Quote des OLU bei beiden Geschlechtern vergleichbar, soweit die Datenschutzregelung dies zu ermessen erlaubte (Tab. 3.8.9.2.2.1; Abb. 3.8.9.2.2.1).

Tabelle 3.8.9.2.2.1: Verordnung von Prazepam im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter off-label-use (OLU) und als inzidenter off-label-use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht (1=w, 2=m) (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	SEX	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU	SEX	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU
< 1	1				2	0	0	0
1 < 14	1	30		30	2	30	30	30
14 < 18	1	30	30	30	2	30	30	30
18 < 30	1	92	45	113	2	41	30	50
30 < 40	1	135	88	157	2	83	59	91
40 < 50	1	333	194	394	2	139	104	177
50 < 60	1	566	412	686	2	240	187	305
60 < 70	1	985	640	1321	2	424	245	553
70 < 80	1	1539	812	2113	2	636	219	853
80 < 90	1	794	336	1164	2	286	114	391

90 < 100	1	86	30	143	2	30	30	30
>= 100	1				2	0	30	0
subtotal min		4532	2529	6093		1852	933	2423
subtotal max		4590	2587	6151		1939	1078	2510
total min		7061		8622		2785		3356
total max		7177		8738		3017		3588
total min		64,2%	29,3%	70,7%		66,5%	27,8%	72,2%
total max		64,0%	29,6%	70,4%		64,3%	30,0%	70,0%
total min								11978
total max								12326
total min				72,0%				28,0%
total max				70,9%				29,1%

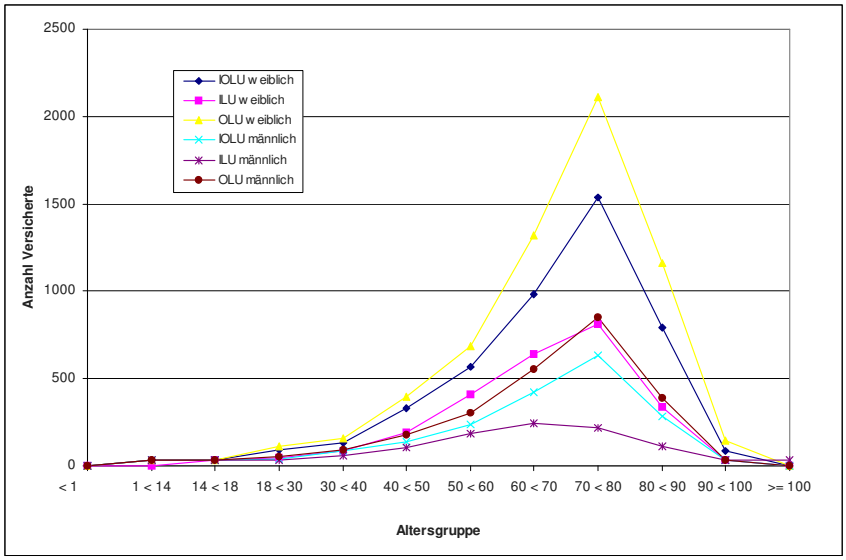


Abbildung 3.8.9.2.2.1: Verordnung von Prazepam im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter off-label-use (OLU) und als inzidenter off-label-use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht

3.8.9.2.3 Analyse der Diagnosen in der In-Label-Gruppe

In der ILU-Gruppe fanden sich 4.868 Nennungen von 14 Kodes gemäß Operationalisierung, also dem 1,4Fachen der Größe der ILU-Gruppe entsprechend (Tab. 3.8.9.2.3.1). Ursachen können nur Mehrfachkodierungen sein, also Komorbiditäten und oder infolge zwischen Ärzten und über die Quartale variierender Kodiergewohnheiten wechselnde Kodes, auch unterschiedliche Kodes zum selben Sachverhalt. Dennoch ist sicher, daß jedem Versicherten der ILU-Gruppe mindestens einmal einer dieser In-Label-Kodes zugeordnet wurde. Führend war der unspezifische Kode F419 (Angststörung, nicht näher bezeichnet) mit etwa 29% der ILU-Gruppe.

Tabelle 3.8.9.2.3.1: Verordnung von Prazepam im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU): Versicherte mit Nennung der Indikationen

ICD CODE	ICD_TITEL_2010/2011	CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen	Anteil an ILU total
F410	Panikstörung [episodisch paroxysmale Angst]	576	11,8%	16,38%
F411	Generalisierte Angststörung	996	20,5%	28,32%
F412	Angst und depressive Störung, gemischt	743	15,3%	21,13%
F413	Andere gemischte Angststörungen	91	1,9%	2,59%
F418	Sonstige spezifische Angststörungen	47	1,0%	1,34%
F419	Angststörung, nicht näher bezeichnet	1027	21,1%	29,20%
R450	Nervosität	352	7,2%	10,01%
R451	Ruhelosigkeit und Erregung	735	15,1%	20,90%
R452	Unglücklichsein	30	0,6%	0,85%
R453	Demoralisierung und Apathie	30	0,6%	0,85%
R454	Reizbarkeit und Wut	30	0,6%	0,85%
R456	Körperliche Gewalt	30	0,6%	0,85%
R457	Emotioneller Schock oder Stress, nicht näher bezeichnet	30	0,6%	0,85%
R458	Sonstige Symptome, die die Stimmung betreffen	151	3,1%	4,29%
			4868	
			ILU total	3517

3.8.9.2.4 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen

Als Mindestalter wurden 18 Jahre angenommen. Gemäß Tabellen 3.8.9.2.2.1 und 3.8.9.2.4.1 waren etwa 0,3% bis 1% der Patienten jünger als 18 Jahre entsprechend 4 bis 120 Patienten.

Tabelle 3.8.9.2.4.1: Verordnung von Prazepam im Alter von <18 Jahren (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	IOLU	ILU	OLU	ILU+OLU
< 1 min	0,00000%	0,00000%	0,00000%	0,000%
1 < 14 min	0,01008%	0,00829%	0,00829%	0,017%
14 < 18 min	0,01008%	0,00829%	0,00829%	0,017%
< 1 max	0,00000%	0,00000%	0,00000%	0,000%
1 < 14 max	0,29815%	0,24586%	0,24586%	0,492%
14 < 18 max	0,29815%	0,24586%	0,24586%	0,492%
AGEGROUP	IOLU	ILU	OLU	ILU+OLU
0 < 18 min	0,02017%	0,01659%	0,01659%	0,033%
0 < 18 max	0,59630%	0,49172%	0,49172%	0,983%

3.8.9.2.5 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen nach Geschlecht

Als Mindestalter wurden 18 Jahre angenommen. Gemäß Tabellen 3.8.9.2.2.1 und 3.8.9.2.5.1 war der Anteil von Patienten jünger als 18 Jahre beim männlichen Geschlecht etwa 2fach höher, soweit die Datenschutzregelung eine Einschätzung zuließ.

Tabelle 3.8.9.2.5.1: Verordnung von Prazepam im Alter von <18 Jahren (max/min gemäß Datenschutzregelung) nach Geschlecht

AGEGROUP	SEX	IOLU	ILU	OLU	SEX	IOLU	ILU	OLU
< 1 min	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%
1 < 14 min	1	0,014%	0,000%	0,012%	2	0,036%	0,030%	0,030%
14 < 18 min	1	0,014%	0,012%	0,012%	2	0,036%	0,030%	0,030%
< 1 max	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%
1 < 14 max	1	0,418%	0,000%	0,343%	2	0,994%	0,836%	0,836%
14 < 18 max	1	0,418%	0,343%	0,343%	2	0,994%	0,836%	0,836%
AGEGROUP	SEX	IOLU	ILU	OLU	SEX	IOLU	ILU	OLU
0 < 18 min	1	0,028%	0,012%	0,023%	2	0,072%	0,060%	0,060%
0 < 18 max	1	0,836%	0,343%	0,687%	2	1,989%	1,672%	1,672%

3.8.9.2.6 Analyse der Diagnosen in der Off-Label-Gruppe

In der OLU-Gruppe waren 916 Diagnosen mit 162.779 Nennungen zu sichten. An Rang 2 fand sich der Kode F329 (Depressive Episode, nicht näher bezeichnet) mit 27,5% der OLU-Gruppe, an Rang 11 der Kode F459 (Somatoforme Störung, nicht näher bezeichnet) mit 16,4% der OLU-Gruppe (Tab. 3.8.9.2.6.1). Insgesamt fand sich ein breites Spektrum i.w. psychischer Krankheiten. Die disjunkten unter den 52 häufigsten Kodes konnten den Off-Label-Use fast vollständig (etwa 80%) erklären.

Tabelle 3.8.9.2.6.1: Verordnung von Prazepam außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als off-label-use (OLU): die Diagnosen aus Kapitel F inklusive ausgewählter Kodes aus Kapitel G und M (100% der Nennungen, 172% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
F329	Depressive Episode, nicht näher bezeichnet	2356	16,0%	27,5%
F459	Somatoforme Störung, nicht näher bezeichnet	1406	9,6%	16,4%
M545	Kreuzschmerz	1125	7,6%	13,1%
M542	Zervikalneuralgie	991	6,7%	11,6%
M544	Lumboischialgie	940	6,4%	11,0%
F321	Mittelgradige depressive Episode	505	3,4%	5,9%
G470	Ein- und Durchschlafstörungen	481	3,3%	5,6%
F480	Neurasthenie	431	2,9%	5,0%
F432	Anpassungsstörungen	420	2,9%	4,9%
G439	Migräne, nicht näher bezeichnet	414	2,8%	4,8%
F328	Sonstige depressive Episoden	404	2,7%	4,7%
F339	Rezidivierende depressive Störung, nicht näher bezeichnet	354	2,4%	4,1%
F171	Psychische und Verhaltensstörungen durch Tabak: Schädlicher Gebrauch	350	2,4%	4,1%
F430	Akute Belastungsreaktion	328	2,2%	3,8%
F322	Schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome	284	1,9%	3,3%
F341	Dysthymia	270	1,8%	3,2%
F03	Nicht näher bezeichnete Demenz	266	1,8%	3,1%

F439	Reaktion auf schwere Belastung, nicht näher bezeichnet	262	1,8%	3,1%
F320	Leichte depressive Episode	257	1,7%	3,0%
F450	Somatisierungsstörung	247	1,7%	2,9%
F331	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig mittelgradige Episode	211	1,4%	2,5%
F332	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode ohne psychotische Symptome	190	1,3%	2,2%
F458	Sonstige somatoforme Störungen	189	1,3%	2,2%
G2581	Syndrom der unruhigen Beine [Restless-Legs-Syndrom]	158	1,1%	1,8%
F102	Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol: Abhängigkeitssyndrom	131	0,9%	1,5%
F172	Psychische und Verhaltensstörungen durch Tabak: Abhängigkeitssyndrom	117	0,8%	1,4%
F522	Versagen genitaler Reaktionen	113	0,8%	1,3%
F99	Psychische Störung ohne nähere Angabe	110	0,7%	1,3%
F452	Hypochondrische Störung	99	0,7%	1,2%
M543	Ischialgie	95	0,6%	1,1%
F519	Nichtorganische Schlafstörung, nicht näher bezeichnet	92	0,6%	1,1%
F069	Nicht näher bezeichnete organische psychische Störung aufgrund einer Schädigung oder Funktionsstörung des Gehirns oder einer körperlichen Krankheit	91	0,6%	1,1%
F101	Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol: Schädlicher Gebrauch	89	0,6%	1,0%
F132	Psychische und Verhaltensstörungen durch Sedativa oder Hypnotika: Abhängigkeitssyndrom	87	0,6%	1,0%
F4541	Chronische Schmerzstörung mit somatischen und psychischen Faktoren	75	0,5%	0,9%
F409	Phobische Störung, nicht näher bezeichnet	61	0,4%	0,7%
F451	Undifferenzierte Somatisierungsstörung	60	0,4%	0,7%
F438	Sonstige Reaktionen auf schwere Belastung	55	0,4%	0,6%
F510	Nichtorganische Insomnie	55	0,4%	0,6%
F330	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig leichte Episode	53	0,4%	0,6%
F131	Psychische und Verhaltensstörungen durch Sedativa oder Hypnotika: Schädlicher Gebrauch	51	0,3%	0,6%
F4530	Somatoforme autonome Funktionsstörung: Herz und Kreislaufsystem	50	0,3%	0,6%
F489	Neurotische Störung, nicht näher bezeichnet	50	0,3%	0,6%
F4539	Somatoforme autonome Funktionsstörung: Nicht näher bezeichnetes Organ oder System	47	0,3%	0,5%
F29	Nicht näher bezeichnete nichtorganische Psychose	45	0,3%	0,5%
F338	Sonstige rezidivierende depressive Störungen	45	0,3%	0,5%
F4540	Anhaltende somatoforme Schmerzstörung	38	0,3%	0,4%

F402	Spezifische (isolierte) Phobien	36	0,2%	0,4%
F333	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode mit psychotischen Symptomen	33	0,2%	0,4%
F54	Psychologische Faktoren oder Verhaltensfaktoren bei anderenorts klassifizierten Krankheiten	32	0,2%	0,4%
F001	Demenz bei Alzheimer-Krankheit, mit spätem Beginn (Typ 1)	31	0,2%	0,4%
F431	Posttraumatische Belastungsstörung	31	0,2%	0,4%

Beim Vergleich der Häufigkeiten (Anteil an der Gruppe) der Nennungen der ICD-Kodes der OLU-Gruppe mit den Häufigkeiten derselben Kodes der ILU-Gruppe wurden 351 Kodes der OLU-Gruppe in der ILU-Gruppe nicht angetroffen. Die angetroffenen Kodes bedeuten, daß in der ILU-Gruppe alle Diagnosen als Komorbiditäten oder Diagnosewechsel im Beobachtungszeitraum vertreten waren, die in der OLU-Gruppe den off-label-use hätten motiviert haben können, sofern es sich nicht um scheinbaren off-label-use infolge unvollständiger Kodierung handelte. 520 Kodes waren in der OLU-Gruppe häufiger als in der ILU-Gruppe, 396 Kodes in der ILU-Gruppe (Abb. 3.8.9.2.6.1). Formallogisch kann nicht davon ausgegangen werden, nur die in der OLU-Gruppe häufigeren Diagnosen kämen als Motiv für einen off-label-use in Frage, denn z.B. eine Komorbidität in der ILU-Gruppe kann sehr wohl in der OLU-Gruppe den off-label-use initiiert haben. Zu den – nicht zwangsläufig disjunkten - Diagnosen mit den größten Unterschieden der Häufigkeiten gehörten keine, die den Off-Label-Use sinnvoll erklären könnten (Tab. 3.8.9.2.6.2), wobei die Unterschiede derart gering waren, daß sich diese Auswertungsstrategie als nicht ergiebig erwies.

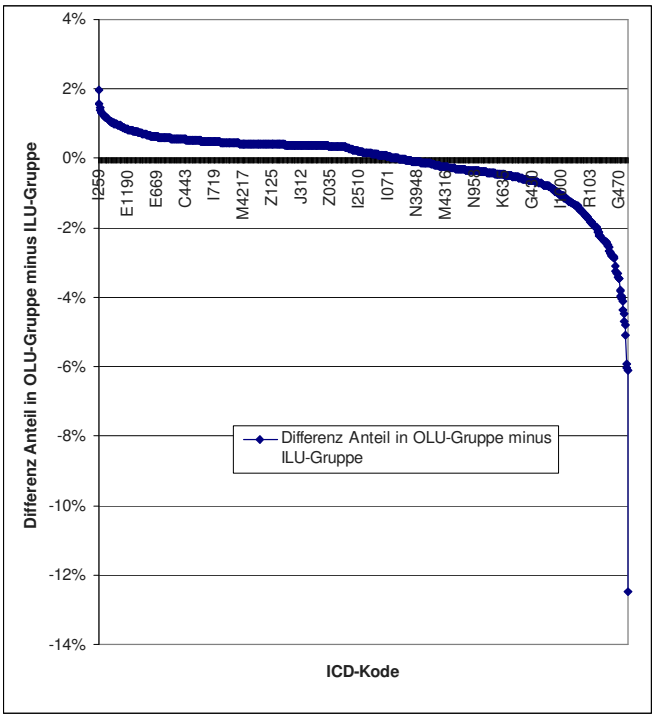


Abbildung 3.8.9.2.6.1: Verordnung von Prazepam außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als off-label-use (OLU): Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe)

Tabelle 3.8.9.2.6.2: Verordnung von Prazepam außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als off-label-use (OLU): Die 10 Diagnosen mit den größten Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) der Diagnosen (15% der ILU-Gruppe, 29% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	Differenz Anteil in OLU-Gruppe minus ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an ILU total	ErsterWert von Anteil an OLU-Gruppe	ErsterWert von ICD_TITEL_2010/2011
I259	1,97%	14,10%	16,07%	Chronische ischämische Herzkrankheit, nicht näher bezeichnet
I7020	1,59%	0,00%	1,59%	Atherosklerose der Extremitätenarterien: Sonstige und nicht näher bezeichnet
G4739	1,46%	0,00%	1,46%	Schlafapnoe, nicht näher bezeichnet
I5014	1,38%	0,00%	1,38%	Linksherzinsuffizienz: Mit Beschwerden in Ruhe
G4592	1,33%	0,00%	1,33%	Zerebrale transitorische Ischämie, nicht näher bezeichnet: Komplette Rückbildung innerhalb von 1 bis 24 Stunden
N1889	1,31%	0,00%	1,31%	Sonstige chronische Nierenkrankheit, Stadium nicht näher bezeichnet
I350	1,30%	0,00%	1,30%	Aortenklappenstenose
Z951	1,30%	1,00%	2,29%	Vorhandensein eines aortokoronaren Bypasses
R33	1,24%	0,00%	1,24%	Harnverhaltung
I250	1,20%	0,00%	1,20%	Atherosklerotische Herz-Kreislauf-Krankheit, so beschrieben

Seltene Krankheiten, denen der Off-Label-Use von Prazepam spezifisch gegolten haben konnte, wurden nicht identifiziert.

3.8.9.3 Bewertung:

Prazepam wurde formal bei etwa 71% off-label verordnet bei einem breiten Spektrum insbesondere psychischer Krankheiten. Dieser Off-Label-Use dürfte im wesentlichen unvollständigem Kodieren zuzuschreiben sein, indem die Grundkrankheit, aber nicht das phänomenologisch formulierte Anwendungsgebiet (soweit in der ICD abbildbar) kodiert wurde.

Als Mindestalter wurden 18 Jahre angenommen. Etwa 0,03% bis 1% der Patienten waren jünger als 18 Jahre entsprechend 4 bis 120 Patienten.

Das weibliche Geschlecht hatte einen Anteil von etwa 72% an den Versicherten, was mit der Geschlechtswendigkeit von Angststörungen vereinbar wäre.

3.8.9.3.1 OLU-Relevanz aus Perspektive seltener Krankheiten

Seltene Krankheiten, denen der Off-Label-Use von Prazepam spezifisch gegolten haben konnte, wurden nicht identifiziert.

3.8.9.3.2 OLU-Relevanz aus quantitativer Perspektive

Prazepam wurde formal bei etwa 71% off-label eingesetzt.

3.8.10 Alprazolam (N05BA12)

3.8.10.1 Anwendungsgebiete (1995/2017)

Zur symptomatischen Behandlung von akuten und chronischen Spannungs-, Erregungs- und Angstzuständen.

Die optimale Behandlungsdauer ist nicht formal festgeschrieben („Die Dauer der Behandlung sollte, abhängig von der Indikation, so kurz wie möglich sein. Sie sollte, einschließlich der schrittweisen Absetzphase, 8 bis 12 Wochen nicht überschreiten. Eine Verlängerung der Behandlung darf nur nach erneuter Beurteilung des Zustandes des Patienten stattfinden.“).

Das Mindestalter wurde mit 18 Jahren angenommen („Die Sicherheit und Wirksamkeit von Alprazolam bei Kindern und Jugendlichen im Alter bis 18 Jahren ist nicht erwiesen. Daher wird die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen bis 18 Jahren nicht empfohlen.“).

Operationalisierung der Anwendungsgebiete:

- F41.- Andere Angststörungen
- R45.- Symptome, die die Stimmung betreffen

Kritik der Operationalisierung:

Die Operationalisierbarkeit wurde nur als gut bewertet wegen der nosologischen Unspezifität der Formulierung der Anwendungsgebiete.

3.8.10.2 Ergebnisse:

3.8.10.2.1 Übersicht: Verordnungen nach Altersgruppen

Mit Alprazolam wurden n=123.885 (OLU + ILU) bzw. n=109.949 (ILU + IOLU) Patienten behandelt (Tab. 3.8.10.2.1.1). Bei 99,92% der Patienten standen der Auswertung ambulant und ggf. anläßlich eines stationären Aufenthaltes im Beobachtungszeitraum kodierte Diagnosen zur Verfügung, bei dem Rest ausschließlich anläßlich eines stationären Aufenthaltes kodierte Diagnosen. Patienten mit IOLU machten etwa 78% der OLU-Patienten aus, weshalb auf gesonderte Sichtung der Diagnosen in der IOLU-Gruppe verzichtet wurde. In erster Betrachtung gemäß Operationalisierung betrug ILU 49%, OLU 51% bzw. IOLU 45%.

Tabelle 3.8.10.2.1.1: Verordnung von Alprazolam im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU)

	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU	Anteil IOLU an OLU	Anteil ambulant
	48958	60991	62894	77,84%	
total	109949		123885		
total	44,5%	49,2%	50,8%		
ambulant	50200	59244	64541	77,78%	
	109444		123785		
	45,9%	47,9%	52,1%		99,92%

Die drei Gruppen (ILU, OLU, IOLU) wiesen – soweit die Datenschutzregelung dies ermessen lässt - ähnliche Altersverteilungen auf (Tab. 3.8.10.2.1.2) mit Häufungen in der 5. bis 8. Dekade.

Tabelle 3.8.10.2.1.2: Verordnung von Alprazolam im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU
< 1			
1 < 14	30	30	30
14 < 18	102	109	121
18 < 30	2844	4144	3356
30 < 40	4284	6815	5083
40 < 50	8697	12835	10557
50 < 60	10357	13700	12955
60 < 70	8799	9900	11479
70 < 80	9098	9121	12309
80 < 90	4188	3917	6146
90 < 100	563	441	857
>= 100	30	30	30
subtotal min	48934	60984	62865
subtotal max	48992	61042	62923
total min	109918		123849
total max	110034		123965
total min	44,5%	49,2%	50,8%
total max	44,5%	49,2%	50,8%

3.8.10.2.2 Übersicht: Verordnungen nach Geschlecht und Altersgruppen

Bei einem Anteil des weiblichen Geschlechts von etwa 70% („1“) war die Quote des OLU bei beiden Geschlechtern vergleichbar, soweit die Datenschutzregelung dies zu ermessen erlaubte (Tab. 3.8.10.2.2.1; Abb. 3.8.10.2.2.1).

Tabelle 3.8.10.2.2.1: Verordnung von Alprazolam im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht (1=w, 2=m) (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	SEX	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU	SEX	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU
< 1	1				2	0	0	0
1 < 14	1	30	30	30	2	30	30	30
14 < 18	1	75	71	85	2	30	38	36
18 < 30	1	1925	2729	2284	2	919	1415	1072
30 < 40	1	2852	4444	3369	2	1432	2371	1714
40 < 50	1	5991	8675	7225	2	2706	4160	3332
50 < 60	1	7205	9467	8934	2	3152	4233	4021
60 < 70	1	6096	7121	7926	2	2703	2779	3553
70 < 80	1	6515	6899	8880	2	2583	2222	3429
80 < 90	1	3206	3189	4789	2	982	728	1357

90 < 100	1	481	393	741	2	82	48	116
>= 100	1	30	30	30	2	0	0	0
subtotal min		34348	42990	44235		14561	17995	18631
subtotal max		34406	43048	44293		14619	18024	18660
total min		77338		87225		32556		36626
total max		77454		87341		32643		36684
total min		44,4%	49,3%	50,7%		44,7%	49,1%	50,9%
total max		44,4%	49,3%	50,7%		44,8%	49,1%	50,9%
total min								123851
total max								124025
total min				70,4%				29,6%
total max				70,4%				29,6%

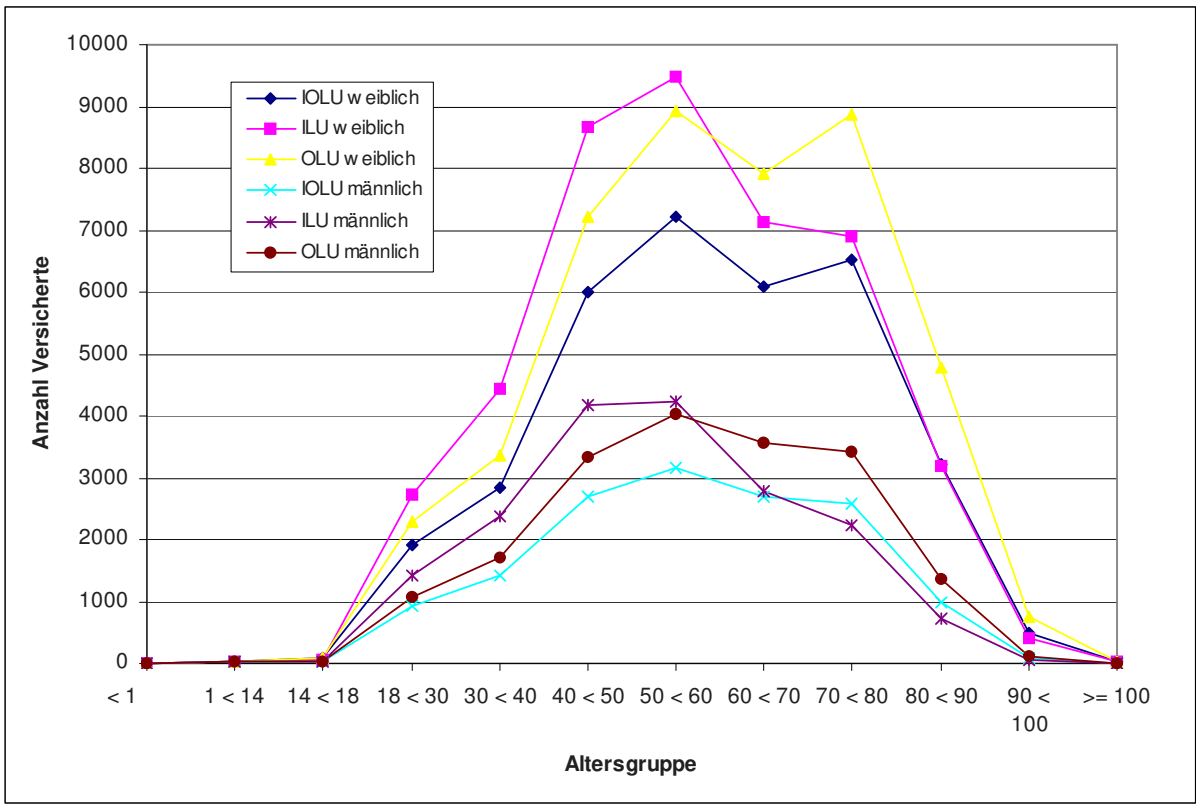


Abbildung 3.8.10.2.2.1: Verordnung von Alprazolam im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht

3.8.10.2.3 Analyse der Diagnosen in der In-Label-Gruppe

In der ILU-Gruppe fanden sich 95.824 Nennungen von 15 Kodes gemäß Operationalisierung, also dem 1,6Fachen der Größe der ILU-Gruppe entsprechend (Tab. 3.8.10.2.3.1). Ursachen können nur Mehrfachkodierungen sein, also Komorbiditäten und oder infolge zwischen Ärzten und über die Quartale variierender Kodiergewohnheiten wechselnde Kodes, auch unterschiedliche Kodes zum selben Sachverhalt. Dennoch ist sicher, daß jedem Versicherten der ILU-Gruppe mindestens einmal einer dieser In-Label-Kodes zugeordnet wurde. Führend war der Kode F410 (Panikstörung [episodisch paroxysmale Angst]) mit etwa 36% der ILU-Gruppe.

Tabelle 3.8.10.2.3.1: Verordnung von Alprazolam im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU): Versicherte mit Nennung der Indikationen

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen	Anteil an ILU total
F410	Panikstörung [episodisch paroxysmale Angst]	21730	22,7%	35,63%
F411	Generalisierte Angststörung	19868	20,7%	32,58%
F412	Angst und depressive Störung, gemischt	20579	21,5%	33,74%
F413	Andere gemischte Angststörungen	1388	1,4%	2,28%
F418	Sonstige spezifische Angststörungen	1049	1,1%	1,72%
F419	Angststörung, nicht näher bezeichnet	19860	20,7%	32,56%
R450	Nervosität	2453	2,6%	4,02%
R451	Ruhelosigkeit und Erregung	7112	7,4%	11,66%
R452	Unglücklichsein	144	0,2%	0,24%
R453	Demoralisierung und Apathie	36	0,0%	0,06%
R454	Reizbarkeit und Wut	67	0,1%	0,11%
R455	Feindseligkeit	30	0,0%	0,05%
R456	Körperliche Gewalt	30	0,0%	0,05%
R457	Emotioneller Schock oder Stress, nicht näher bezeichnet	141	0,1%	0,23%
R458	Sonstige Symptome, die die Stimmung betreffen	1337	1,4%	2,19%

3.8.10.2.4 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen

Als Mindestalter wurden 18 Jahre angenommen. Gemäß Tabellen 3.8.10.2.2.1 und 3.8.10.2.4.1 waren etwa 0,2% der Patienten jünger als 18 Jahre entsprechend 232 bis 290 Patienten.

Tabelle 3.8.10.2.4.1: Verordnung von Alprazolam im Alter von <18 Jahren (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	IOLU	ILU	OLU	ILU+OLU
< 1 min	0,00000%	0,00000%	0,00000%	0,000%
1 < 14 min	0,00091%	0,00081%	0,00081%	0,002%
14 < 18 min	0,09280%	0,08801%	0,09770%	0,186%
< 1 max	0,00000%	0,00000%	0,00000%	0,000%
1 < 14 max	0,02726%	0,02420%	0,02420%	0,048%
14 < 18 max	0,09270%	0,08793%	0,09761%	0,186%
AGEGROUP	IOLU	ILU	OLU	ILU+OLU
0 < 18 min	0,09371%	0,08882%	0,09851%	0,187%
0 < 18 max	0,11996%	0,11213%	0,12181%	0,234%

3.8.10.2.5 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen nach Geschlecht

Als Mindestalter wurden 18 Jahre angenommen. Gemäß Tabellen 3.8.10.2.2.1 und 3.8.10.2.5.1 war der Anteil von Patienten jünger als 18 Jahre bei beiden Geschlechtern vergleichbar, soweit die Datenschutzregelung eine Einschätzung zuließ.

Tabelle 3.8.10.2.5.1: Verordnung von Alprazolam im Alter von <18 Jahren (max/min gemäß Datenschutzregelung) nach Geschlecht

AGEGROUP	SEX	IOLU	ILU	OLU	SEX	IOLU	ILU	OLU
< 1 min	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%
1 < 14 min	1	0,001%	0,001%	0,001%	2	0,003%	0,003%	0,003%
14 < 18 min	1	0,097%	0,081%	0,097%	2	0,003%	0,104%	0,098%
< 1 max	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%
1 < 14 max	1	0,039%	0,034%	0,034%	2	0,092%	0,082%	0,082%
14 < 18 max	1	0,097%	0,081%	0,097%	2	0,092%	0,104%	0,098%
AGEGROUP	SEX	IOLU	ILU	OLU	SEX	IOLU	ILU	OLU
0 < 18 min	1	0,098%	0,083%	0,099%	2	0,006%	0,106%	0,101%
0 < 18 max	1	0,136%	0,116%	0,132%	2	0,184%	0,185%	0,180%

3.8.10.2.6 Analyse der Diagnosen in der Off-Label-Gruppe

In der OLU-Gruppe waren 2.779 Diagnosen mit 1.263.018 Nennungen zu sichten. An Rang 2 fand sich der Kode F329 (Depressive Episode, nicht näher bezeichnet) mit 33,3% der OLU-Gruppe, an Rang 9 der Kode F459 (Somatoforme Störung, nicht näher bezeichnet) mit 13,8% der OLU-Gruppe (Tab. 3.8.10.2.6.1). Insgesamt fand sich ein breites Spektrum i.w. psychischer Krankheiten. Die disjunkten unter den 20 häufigsten Kodes konnten den Off-Label-Use fast vollständig (etwa 100%) erklären, sofern man die Möglichkeit wechselnder Kodierungen im Beobachtungszeitraum ignorierte.

Tabelle 3.8.10.2.6.1: Verordnung von Alprazolam außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): die 20 häufigsten Diagnosen aus Kapitel F inklusive ausgewählter Kodes aus Kapitel G und M (61% der Nennungen, 182% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
F329	Depressive Episode, nicht näher bezeichnet	20946	11,1%	33,3%
F459	Somatoforme Störung, nicht näher bezeichnet	8663	4,6%	13,8%
F321	Mittelgradige depressive Episode	8140	4,3%	12,9%
M545	Kreuzschmerz	7006	3,7%	11,1%
M542	Zervikalneuralgie	6967	3,7%	11,1%
F432	Anpassungsstörungen	6078	3,2%	9,7%
M544	Lumboischialgie	5893	3,1%	9,4%
F322	Schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome	5768	3,1%	9,2%
F331	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig mittelgradige Episode	4926	2,6%	7,8%
G479	Schlafstörung, nicht näher bezeichnet	4753	2,5%	7,6%
F430	Akute Belastungsreaktion	4177	2,2%	6,6%
F341	Dysthymia	4099	2,2%	6,5%
F332	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode ohne psychotische Symptome	3728	2,0%	5,9%
F339	Rezidivierende depressive Störung, nicht näher bezeichnet	3689	2,0%	5,9%
G439	Migräne, nicht näher bezeichnet	3366	1,8%	5,4%

F480	Neurasthenie	3350	1,8%	5,3%
F328	Sonstige depressive Episoden	3254	1,7%	5,2%
G470	Ein- und Durchschlafstörungen	3206	1,7%	5,1%
F171	Psychische und Verhaltensstörungen durch Tabak: Schädlicher Gebrauch	3109	1,7%	4,9%
F450	Somatisierungsstörung	3072	1,6%	4,9%

Beim Vergleich der Häufigkeiten (Anteil an der Gruppe) der Nennungen der ICD-Kodes der OLU-Gruppe mit den Häufigkeiten derselben Kodes der ILU-Gruppe wurden 82 Kodes der OLU-Gruppe in der ILU-Gruppe nicht angetroffen. Die angetroffenen Kodes bedeuten, daß in der ILU-Gruppe alle Diagnosen als Komorbiditäten oder Diagnosewechsel im Beobachtungszeitraum vertreten waren, die in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use hätten motiviert haben können, sofern es sich nicht um scheinbaren Off-Label-Use infolge unvollständiger Kodierung handelte. 830 Kodes waren in der OLU-Gruppe häufiger als in der ILU-Gruppe, 1.949 Kodes in der ILU-Gruppe (Abb. 3.8.10.2.6.1). Formallogisch kann nicht davon ausgegangen werden, nur die in der OLU-Gruppe häufigeren Diagnosen kämen als Motiv für einen Off-Label-Use in Frage, denn z.B. eine Komorbidität in der ILU-Gruppe kann sehr wohl in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use initiiert haben. Zu den – nicht zwangsläufig disjunkten - Diagnosen mit den größten Unterschieden der Häufigkeiten gehörten Schizophrenien, die den Off-Label-Use sinnvoll erklären könnten (Tab. 3.8.10.2.6.2), wobei die Unterschiede derart gering waren, daß sich diese Auswertungsstrategie als nicht ergiebig erwies.

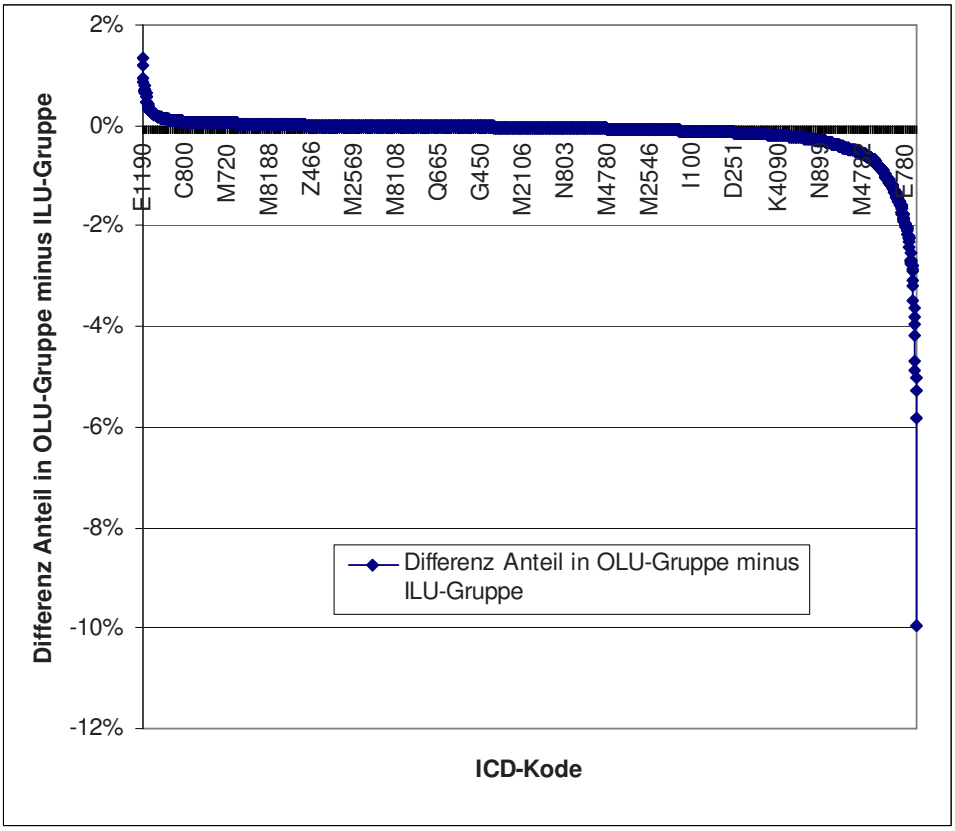


Abbildung 3.8.10.2.6.1: Verordnung von Alprazolam außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe)

Tabelle 3.8.10.2.6.2: Verordnung von Alprazolam außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Die 10 Diagnosen mit den größten Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) der Diagnosen (57% der ILU-Gruppe, 65% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	Differenz Anteil in OLU-Gruppe minus ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an ILU total	ErsterWert von Anteil an OLU-Gruppe	ErsterWert von ICD_TITEL_2010/2011
E1190	1,33%	14,05%	15,38%	Nicht primär insulinabhängiger Diabetes mellitus [Typ-2-Diabetes]: Ohne Komplikationen: Nicht als entgleist bezeichnet
I259	1,18%	11,29%	12,47%	Chronische ischämische Herzkrankheit, nicht näher bezeichnet
N40	0,94%	5,27%	6,21%	Prostatahyperplasie
Z961	0,85%	4,55%	5,40%	Vorhandensein eines intraokularen Linsenimplantates
F200	0,78%	1,75%	2,53%	Paranoide Schizophrenie
R32	0,71%	5,12%	5,83%	Nicht näher bezeichnete Harninkontinenz
I509	0,69%	5,04%	5,73%	Herzinsuffizienz, nicht näher bezeichnet
F03	0,68%	3,48%	4,16%	Nicht näher bezeichnete Demenz
Z966	0,68%	3,74%	4,42%	Vorhandensein von orthopädischen Gelenkimplantaten
I4811	0,64%	2,31%	2,96%	Vorhofflimmern: Chronisch

Seltene Krankheiten, denen der Off-Label-Use von Alprazolam spezifisch gegolten haben konnte, wurden nicht identifiziert.

3.8.10.3 Bewertung:

Alprazolam wurde formal bei etwa 50% off-label verordnet bei einem breiten Spektrum insbesondere psychischer Krankheiten. Dieser Off-Label-Use dürfte im wesentlichen unvollständigem Kodieren zuzuschreiben sein, indem die Grundkrankheit, aber nicht das phänomenologisch formulierte Anwendungsgebiet (soweit in der ICD abbildbar) kodiert wurde.

Als Mindestalter wurden 18 Jahre angenommen. Etwa 0,2% der Patienten waren jünger als 18 Jahre entsprechend 232 bis 290 Patienten.

Das weibliche Geschlecht hatte einen Anteil von etwa 70% an den Versicherten, was mit der Geschlechtswendigkeit von Angststörungen vereinbar wäre.

3.8.10.3.1 OLU-Relevanz aus Perspektive seltener Krankheiten

Seltene Krankheiten, denen der Off-Label-Use von Alprazolam spezifisch gegolten haben konnte, wurden nicht identifiziert.

3.8.10.3.2 OLU-Relevanz aus quantitativer Perspektive

Alprazolam wurde formal bei etwa 50% off-label eingesetzt.

3.8.11 Buspiron (N05BE01)

3.8.11.1 Anwendungsgebiete (1984/2007)

Zur symptomatischen Behandlung von Angstzuständen mit folgender Leitsymptomatik: Angst, innere Unruhe, Spannungszustände.

Die optimale Behandlungsdauer ist nicht formal festgeschrieben („Eine notwendige Langzeitbehandlung sollte ärztlich intensiv überwacht werden. Die Notwendigkeit dazu muss durch Absetzversuche in größeren Abständen (Monaten) immer wieder überprüft werden.“).

Das Mindestalter wurde mit 18 Jahren angenommen („sollte vorerst bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht angewendet werden, da in dieser Altersgruppe keine Erfahrungen vorliegen.“).

Operationalisierung der Anwendungsgebiete:

- F41.- Andere Angststörungen
- R45.- Symptome, die die Stimmung betreffen

Kritik der Operationalisierung:

Die Operationalisierbarkeit wurde als sehr gut bewertet.

3.8.11.2 Ergebnisse:

3.8.11.2.1 Übersicht: Verordnungen nach Altersgruppen

Mit Buspiron wurden n=15.187 (OLU + ILU) bzw. n=13.551 (ILU + IOLU) Patienten behandelt (Tab. 3.8.11.2.1.1). Bei 99,90% der Patienten standen der Auswertung ambulant und ggf. anläßlich eines stationären Aufenthaltes im Beobachtungszeitraum kodierte Diagnosen zur Verfügung, bei dem Rest ausschließlich anläßlich eines stationären Aufenthaltes kodierte Diagnosen. Patienten mit IOLU machten etwa 70% der OLU-Patienten aus, weshalb auf gesonderte Sichtung der Diagnosen in der IOLU-Gruppe verzichtet wurde. In erster Betrachtung gemäß Operationalisierung betrug ILU 65%, OLU 35% bzw. IOLU 28%.

Tabelle 3.8.11.2.1.1: Verordnung von Buspiron im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU)

	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU	Anteil IOLU an OLU	Anteil ambulant
	3733	9818	5369	69,53%	
total	13551		15187		
total	27,5%	64,6%	35,4%		
ambulant	3974	9482	5690	69,84%	
	13456		15172		
	29,5%	62,5%	37,5%		99,90%

Die drei Gruppen (ILU, OLU, IOLU) wiesen – soweit die Datenschutzregelung dies ermessen lässt - ähnliche Altersverteilungen auf (Tab. 3.8.11.2.1.2) mit Gipfeln in der 6. Dekade.

Tabelle 3.8.11.2.1.2: Verordnung von Buspiron im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU
< 1	30		30
1 < 14	30	30	30
14 < 18	30	30	30
18 < 30	264	677	350
30 < 40	399	1162	545
40 < 50	753	2199	1064
50 < 60	884	2458	1279
60 < 70	589	1554	872
70 < 80	516	1184	742
80 < 90	253	489	410
90 < 100	30	52	55
>= 100		30	
subtotal min	3662	9778	5320
subtotal max	3778	9865	5407
total min	13440		15098
total max	13643		15272
total min	27,2%	64,8%	35,2%
total max	27,7%	64,6%	35,4%

3.8.11.2.2 Übersicht: Verordnungen nach Geschlecht und Altersgruppen

Bei einem Anteil des weiblichen Geschlechts von etwa 65% („1“) war die Quote des OLU beim männlichen Geschlecht um relativ etwa 10% höher, soweit die Datenschutzregelung dies zu ermessen erlaubte (Tab. 3.8.11.2.2.1; Abb. 3.8.11.2.2.1).

Tabelle 3.8.11.2.2.1: Verordnung von Buspiron im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht (1=w, 2=m) (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	SEX	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU	SEX	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU
< 1	1				2	30	0	30
1 < 14	1	30	30	30	2	30	30	30
14 < 18	1	30	30	30	2	30	30	30
18 < 30	1	159	404	206	2	105	273	144
30 < 40	1	204	692	280	2	195	470	265
40 < 50	1	461	1373	615	2	292	826	449
50 < 60	1	552	1629	803	2	332	829	476
60 < 70	1	364	1049	541	2	225	505	331
70 < 80	1	372	895	539	2	144	289	203
80 < 90	1	203	411	328	2	50	78	82
90 < 100	1	30	46	50	2	30	30	30
>= 100	1		30		2	0	0	0
subtotal min		2318	6502	3364		1347	3273	1954
subtotal max		2405	6589	3422		1463	3360	2070

total min		8820		9866		4620		5227
total max		8994		10011		4823		5430
total min		26,3%	65,9%	34,1%		29,2%	62,6%	37,4%
total max		26,7%	65,8%	34,2%		30,3%	61,9%	38,1%
total min								15093
total max								15441
total min				65,4%				34,6%
total max				64,8%				35,2%

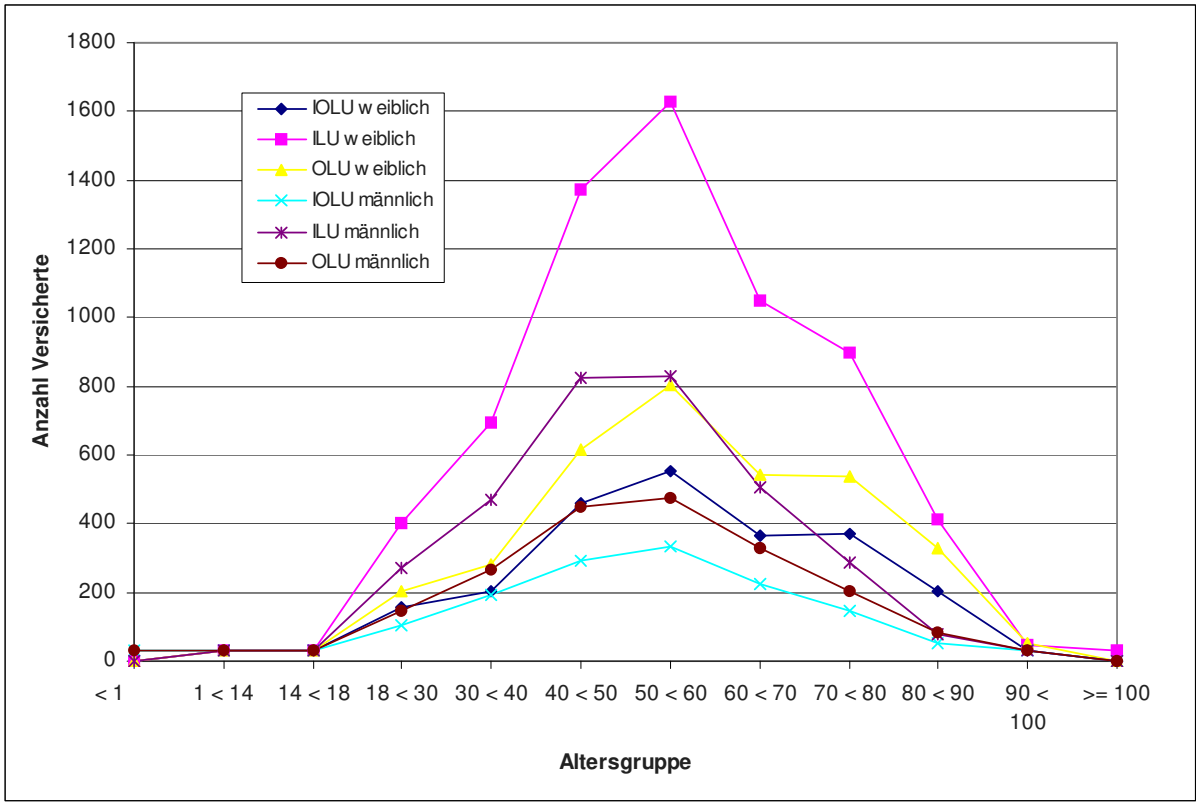


Abbildung 3.8.11.2.2.1: Verordnung von Buspiron im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht

3.8.11.2.3 Analyse der Diagnosen in der In-Label-Gruppe

In der ILU-Gruppe fanden sich 16.852 Nennungen von 15 Kodes gemäß Operationalisierung, also dem 1,7Fachen der Größe der ILU-Gruppe entsprechend (Tab. 3.8.11.2.3.1). Ursachen können nur Mehrfachkodierungen sein, also Komorbiditäten und oder infolge zwischen Ärzten und über die Quartale variierender Kodiergewohnheiten wechselnde Kodes, auch unterschiedliche Kodes zum selben Sachverhalt. Dennoch ist sicher, daß jedem Versicherten der ILU-Gruppe mindestens einmal einer dieser In-Label-Kodes zugeordnet wurde. Führend war der Kode F411 (Generalisierte Angststörung) mit etwa 42% der ILU-Gruppe.

Tabelle 3.8.11.2.3.1: Verordnung von Buspiron im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU): Versicherte mit Nennung der Indikationen

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen	Anteil an ILU total
F410	Panikstörung [episodisch paroxysmale Angst]	3415	20,3%	34,78%
F411	Generalisierte Angststörung	4143	24,6%	42,20%
F412	Angst und depressive Störung, gemischt	3908	23,2%	39,80%
F413	Andere gemischte Angststörungen	278	1,6%	2,83%
F418	Sonstige spezifische Angststörungen	229	1,4%	2,33%
F419	Angststörung, nicht näher bezeichnet	3379	20,1%	34,42%
R450	Nervosität	267	1,6%	2,72%
R451	Ruhelosigkeit und Erregung	855	5,1%	8,71%
R452	Unglücklichsein	30	0,2%	0,31%
R453	Demoralisierung und Apathie	30	0,2%	0,31%
R454	Reizbarkeit und Wut	30	0,2%	0,31%
R455	Feindseligkeit	30	0,2%	0,31%
R456	Körperliche Gewalt	30	0,2%	0,31%
R457	Emotioneller Schock oder Stress, nicht näher bezeichnet	30	0,2%	0,31%
R458	Sonstige Symptome, die die Stimmung betreffen	198	1,2%	2,02%
			16852	
			ILU total	9818

3.8.11.2.4 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen

Als Mindestalter wurden 18 Jahre angenommen. Gemäß Tabellen 3.8.11.2.2.1 und 3.8.11.2.4.1 waren etwa 0,03% bis 1% der Patienten jünger als 18 Jahre entsprechend 5 bis 150 Patienten.

Tabelle 3.8.11.2.4.1: Verordnung von Buspiron im Alter von <18 Jahren (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	IOLU	ILU	OLU	ILU+OLU
< 1 min	0,00744%	0,00000%	0,00662%	0,007%
1 < 14 min	0,00744%	0,00662%	0,00662%	0,013%
14 < 18 min	0,00744%	0,00662%	0,00662%	0,013%
< 1 max	0,21989%	0,00000%	0,19644%	0,196%
1 < 14 max	0,21989%	0,19644%	0,19644%	0,393%
14 < 18 max	0,21989%	0,19644%	0,19644%	0,393%
AGEGROUP	IOLU	ILU	OLU	ILU+OLU
0 < 18 min	0,02232%	0,01325%	0,01987%	0,033%
0 < 18 max	0,65968%	0,39288%	0,58931%	0,982%

3.8.11.2.5 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen nach Geschlecht

Als Mindestalter wurden 18 Jahre angenommen. Gemäß Tabellen 3.8.11.2.2.1 und 3.8.11.2.5.1 war der Anteil von Patienten jünger als 18 Jahre beim männlichen Geschlecht etwa 2fach höher, soweit die Datenschutzregelung eine Einschätzung zuließ.

Tabelle 3.8.11.2.5.1: Verordnung von Buspiron im Alter von <18 Jahren (max/min gemäß Datenschutzregelung) nach Geschlecht

AGEGROUP	SEX	IOLU	ILU	OLU	SEX	IOLU	ILU	OLU
< 1 min	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,022%	0,000%	0,019%
1 < 14 min	1	0,011%	0,010%	0,010%	2	0,022%	0,019%	0,019%
14 < 18 min	1	0,011%	0,010%	0,010%	2	0,022%	0,019%	0,019%
< 1 max	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,622%	0,000%	0,552%
1 < 14 max	1	0,334%	0,300%	0,300%	2	0,622%	0,552%	0,552%
14 < 18 max	1	0,334%	0,300%	0,300%	2	0,622%	0,552%	0,552%
AGEGROUP	SEX	IOLU	ILU	OLU	SEX	IOLU	ILU	OLU
0 < 18 min	1	0,023%	0,020%	0,020%	2	0,065%	0,038%	0,057%
0 < 18 max	1	0,667%	0,599%	0,599%	2	1,866%	1,105%	1,657%

3.8.11.2.6 Analyse der Diagnosen in der Off-Label-Gruppe

In der OLU-Gruppe waren 594 Diagnosen mit 81.720 Nennungen zu sichten. An Rang 1 fand sich der Kode F329 (Depressive Episode, nicht näher bezeichnet) mit 41,2% der OLU-Gruppe, an Rang 14 der Kode F459 (Somatoforme Störung, nicht näher bezeichnet) mit 12,6% der OLU-Gruppe (Tab. 3.8.11.2.6.1). Insgesamt fand sich ein breites Spektrum i.w. psychischer Krankheiten. Die disjunkten unter den 20 häufigsten Kodes konnten den Off-Label-Use vollständig (etwa 120%) erklären, sofern man die Möglichkeit wechselnder Kodierungen im Beobachtungszeitraum ignorierte.

Tabelle 3.8.11.2.6.1: Verordnung von Buspiron außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): die 20 häufigsten Diagnosen aus Kapitel F inklusive ausgewählter Kodes aus Kapitel G und M (60% der Nennungen, 223% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
F329	Depressive Episode, nicht näher bezeichnet	2211	11,0%	41,2%
F321	Mittelgradige depressive Episode	941	4,7%	17,5%
F322	Schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome	791	3,9%	14,7%
F331	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig mittelgradige Episode	760	3,8%	14,2%
F459	Somatoforme Störung, nicht näher bezeichnet	674	3,4%	12,6%
F332	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode ohne psychotische Symptome	671	3,3%	12,5%
M545	Kreuzschmerz	651	3,2%	12,1%
M542	Zervikalneuralgie	590	2,9%	11,0%
F341	Dysthymia	553	2,8%	10,3%
F432	Anpassungsstörungen	542	2,7%	10,1%
M544	Lumboischialgie	451	2,2%	8,4%
F200	Paranoide Schizophrenie	432	2,2%	8,0%
F339	Rezidivierende depressive Störung, nicht näher bezeichnet	397	2,0%	7,4%
F171	Psychische und Verhaltensstörungen durch Tabak: Schädlicher Gebrauch	390	1,9%	7,3%
F450	Somatisierungsstörung	361	1,8%	6,7%

F102	Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol: Abhängigkeitssyndrom	323	1,6%	6,0%
F03	Nicht näher bezeichnete Demenz	319	1,6%	5,9%
G479	Schlafstörung, nicht näher bezeichnet	317	1,6%	5,9%
F328	Sonstige depressive Episoden	300	1,5%	5,6%
F29	Nicht näher bezeichnete nichtorganische Psychose	275	1,4%	5,1%

Beim Vergleich der Häufigkeiten (Anteil an der Gruppe) der Nennungen der ICD-Kodes der OLU-Gruppe mit den Häufigkeiten derselben Kodes der ILU-Gruppe wurden 4 Kodes der OLU-Gruppe in der ILU-Gruppe nicht angetroffen. Die angetroffenen Kodes bedeuten, daß in der ILU-Gruppe alle Diagnosen als Komorbiditäten oder Diagnosewechsel im Beobachtungszeitraum vertreten waren, die in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use hätten motiviert haben können, sofern es sich nicht um scheinbaren Off-Label-Use infolge unvollständiger Kodierung handelte. 141 Kodes waren in der OLU-Gruppe häufiger als in der ILU-Gruppe, 453 Kodes in der ILU-Gruppe (Abb. 3.8.11.2.6.1). Formallogisch kann nicht davon ausgegangen werden, nur die in der OLU-Gruppe häufigeren Diagnosen kämen als Motiv für einen Off-Label-Use in Frage, denn z.B. eine Komorbidität in der ILU-Gruppe kann sehr wohl in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use initiiert haben. Zu den – nicht zwangsläufig disjunkten - Diagnosen mit den größten Unterschieden der Häufigkeiten gehörten Schizophrenien, schizoaffektive Störungen und bipolare Depressionen, die den Off-Label-Use sinnvoll erklären könnten (Tab. 3.8.11.2.6.2), wobei die Unterschiede derart gering waren, daß sich diese Auswertungsstrategie als wenig ergiebig erwies.

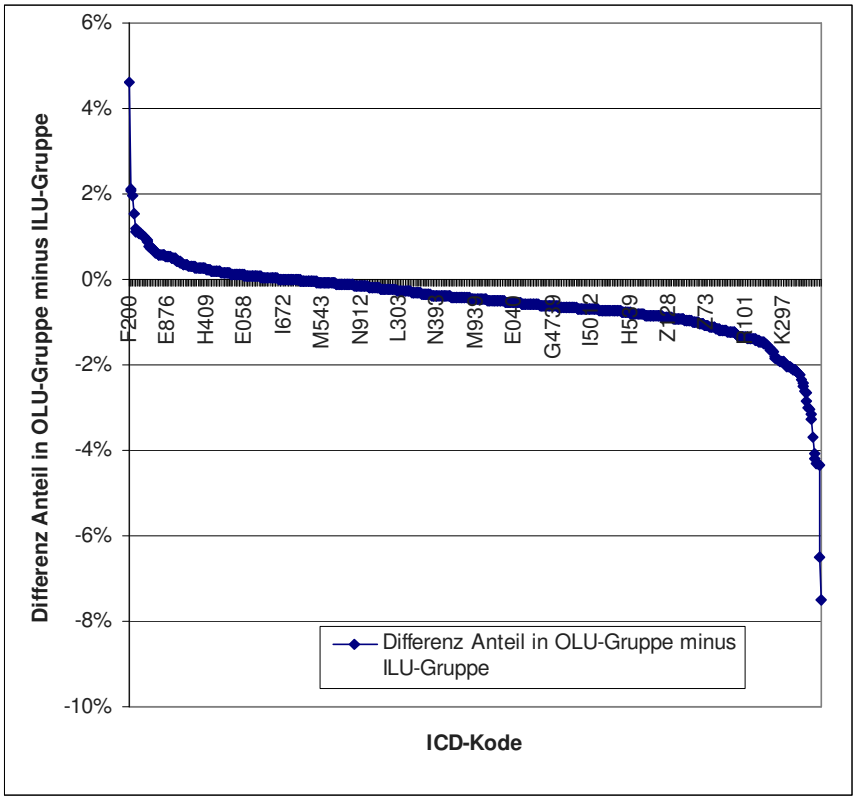


Abbildung 3.8.11.2.6.1: Verordnung von Buspiron außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe)

Tabelle 3.8.11.2.6.2: Verordnung von Buspiron außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Die 20 Diagnosen mit den größten Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) der Diagnosen (54% der ILU-Gruppe, 81% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	Differenz Anteil in OLU-Gruppe minus ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an ILU total	ErsterWert von Anteil an OLU-Gruppe	ErsterWert von ICD_TITEL_2010/2011
F200	4,60%	3,44%	8,05%	Paranoide Schizophrenie
F209	2,12%	2,29%	4,41%	Schizophrenie, nicht näher bezeichnet
R32	2,09%	5,88%	7,97%	Nicht näher bezeichnete Harninkontinenz
F03	1,98%	3,96%	5,94%	Nicht näher bezeichnete Demenz
F205	1,55%	1,38%	2,92%	Schizophrenes Residuum
F251	1,18%	1,20%	2,38%	Schizoaffektive Störung, gegenwärtig depressiv
R15	1,13%	2,22%	3,35%	Stuhlinkontinenz
E1190	1,11%	14,58%	15,68%	Nicht primär insulinabhängiger Diabetes mellitus [Typ-2-Diabetes]: Ohne Komplikationen: Nicht als entgleist bezeichnet
R270	1,09%	0,49%	1,58%	Ataxie, nicht näher bezeichnet
F29	1,07%	4,05%	5,12%	Nicht näher bezeichnete nichtorganische Psychose
F259	1,06%	1,17%	2,24%	Schizoaffektive Störung, nicht näher bezeichnet
F070	1,05%	1,52%	2,57%	Organische Persönlichkeitsstörung
F701	1,01%	0,43%	1,43%	Leichte Intelligenzminderung: Deutliche Verhaltensstörung, die Beobachtung oder Behandlung erfordert
F313	1,00%	0,69%	1,69%	Bipolare affektive Störung, gegenwärtig leichte oder mittelgradige depressive Episode
G2090	0,97%	1,67%	2,64%	Primäres Parkinson-Syndrom, nicht näher bezeichnet: Ohne Wirkungsfluktuation
Z741	0,91%	2,40%	3,32%	Probleme mit Bezug auf: Notwendigkeit der Hilfestellung bei der Körperpflege
F799	0,90%	1,13%	2,03%	Nicht näher bezeichnete Intelligenzminderung: Ohne Angabe einer Verhaltensstörung
F220	0,78%	1,62%	2,40%	Wahnhafte Störung
E86	0,75%	2,82%	3,58%	Volumenmangel
G359	0,74%	0,73%	1,47%	Multiple Sklerose, nicht näher bezeichnet

Seltene Krankheiten, denen der Off-Label-Use von Buspiron spezifisch gegolten haben konnte, wurden nicht identifiziert.

3.8.11.3 Bewertung:

Buspiron wurde formal bei etwa 35% off-label verordnet bei einem breiten Spektrum psychischer Krankheiten. Dieser Off-Label-Use dürfte im wesentlichen unvollständigem Kodieren zuzuschreiben sein, indem die Grundkrankheit, aber nicht das phänomenologisch formulierte Anwendungsgebiet (soweit in der ICD abbildbar) kodiert wurde.

Als Mindestalter wurden 18 Jahre angenommen. Etwa 0,03% bis 1% der Patienten waren jünger als 18 Jahre entsprechend 5 bis 150 Patienten.

Das weibliche Geschlecht hatte einen Anteil von etwa 65% an den Versicherten, was mit der Geschlechtswendigkeit von Angststörungen vereinbar wäre.

3.8.11.3.1 OLU-Relevanz aus Perspektive seltener Krankheiten

Seltene Krankheiten, denen der Off-Label-Use von Buspiron spezifisch gegolten haben konnte, wurden nicht identifiziert.

3.8.11.3.2 OLU-Relevanz aus quantitativer Perspektive

Buspiron wurde formal bei etwa 35% off-label eingesetzt.

3.8.12 Chloralhydrat (N05CC01)

3.8.12.1 Anwendungsgebiete (1984/2005/2014)

Kapseln: Zur Kurzzeitbehandlung von Schlafstörungen. Hypnotika sollten nur bei Schlafstörungen von klinisch bedeutsamem Schweregrad angewendet werden.

Rectiole: Zur Sedierung von Kindern und Kleinkindern ab 12 kg vor diagnostischen Eingriffen oder therapeutischen Eingriffen.

Die optimale Behandlungsdauer ist nicht formal festgeschrieben („Kurzzeitbehandlung ...“).

Das Mindestalter wurde mit 18 Jahren angenommen („ist für Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren nicht vorgesehen“), da die Rectiole vermutlich ausschließlich in der Arztpraxis eingesetzt werden dürfte.

Operationalisierung der Anwendungsgebiete:

- F51.- Nichtorganische Schlafstörungen
- G47.- Schlafstörungen
- R45.- Symptome, die die Stimmung betreffen

Kritik der Operationalisierung:

Die Operationalisierbarkeit wurde als sehr gut bewertet. Allerdings war die Operationalisierung u.U. überinklusiv zugunsten des In-Label-Use, indem aus Gründen der Vereinfachung und Effizienz keine endständigen Kodes zugrunde gelegt wurden.

3.8.12.2 Ergebnisse:

3.8.12.2.1 Übersicht: Verordnungen nach Altersgruppen

Mit Chloralhydrat wurden n=35.311 (OLU + ILU) bzw. n=30.442 (ILU + IOLU) Patienten behandelt (Tab. 3.8.12.2.1.1). Bei 99,90% der Patienten standen der Auswertung ambulant und ggf. anläßlich eines stationären Aufenthaltes im Beobachtungszeitraum kodierte Diagnosen zur Verfügung, bei dem Rest ausschließlich anläßlich eines stationären Aufenthaltes kodierte Diagnosen. Patienten mit IOLU machten etwa 71% der OLU-Patienten aus, weshalb auf gesonderte Sichtung der Diagnosen in der IOLU-Gruppe verzichtet wurde. In erster Betrachtung gemäß Operationalisierung betrug ILU 52%, OLU 48% bzw. IOLU 40%.

Tabelle 3.8.12.2.1.1: Verordnung von Chloralhydrat im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU)

	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU	Anteil IOLU an OLU	Anteil ambulant
	12170	18272	17039	71,42%	
total	30442		35311		
total	40,0%	51,7%	48,3%		
ambulant	12932	17243	18034	71,71%	

	30175		35277		
	42,9%	48,9%	51,1%		99,90%

Die drei Gruppen (ILU, OLU, IOLU) wiesen – soweit die Datenschutzregelung dies ermessen lässt - ähnliche Altersverteilungen auf (Tab. 3.8.12.2.1.2) mit Häufungen in der 5. bis 9. Dekade.

Tabelle 3.8.12.2.1.2: Verordnung von Chloralhydrat im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU
< 1	30	30	30
1 < 14	108	89	124
14 < 18	64	96	79
18 < 30	630	804	796
30 < 40	922	1121	1167
40 < 50	1946	2543	2660
50 < 60	2363	3442	3303
60 < 70	1708	2919	2458
70 < 80	2116	3645	3079
80 < 90	1851	2931	2685
90 < 100	449	663	670
>= 100	30	30	30
subtotal min	12159	18255	17023
subtotal max	12217	18313	17081
total min	30414		35278
total max	30530		35394
total min	40,0%	51,7%	48,3%
total max	40,0%	51,7%	48,3%

3.8.12.2.2 Übersicht: Verordnungen nach Geschlecht und Altersgruppen

Bei einem Anteil des weiblichen Geschlechts von etwa 63% („1“) war die Quote des OLU bei beiden Geschlechtern vergleichbar, soweit die Datenschutzregelung dies zu ermessen erlaubte (Tab. 3.8.12.2.2.1; Abb. 3.8.12.2.2.1).

Tabelle 3.8.12.2.2.1: Verordnung von Chloralhydrat im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht (1=w, 2=m) (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	SEX	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU	SEX	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU
< 1	1		30		2	30	0	30
1 < 14	1	37	49	45	2	71	40	79
14 < 18	1	35	58	43	2	30	38	36
18 < 30	1	348	437	441	2	282	367	355
30 < 40	1	510	614	637	2	412	507	530
40 < 50	1	1166	1458	1569	2	780	1085	1091

50 < 60	1	1491	2105	2066	2	872	1337	1237
60 < 70	1	1046	1775	1502	2	662	1144	956
70 < 80	1	1316	2342	1947	2	800	1303	1132
80 < 90	1	1301	2065	1913	2	550	866	772
90 < 100	1	369	534	557	2	80	129	113
>= 100	1	30	30	30	2	30	30	30
subtotal min		7620	11439	10721		4512	6817	6303
subtotal max		7649	11497	10750		4599	6846	6361
total min		19059		22160		11329		13120
total max		19146		22247		11445		13207
total min		40,0%	51,6%	48,4%		39,8%	52,0%	48,0%
total max		40,0%	51,7%	48,3%		40,2%	51,8%	48,2%
total min								35280
total max								35454
total min				62,8%				37,2%
total max				62,7%				37,3%

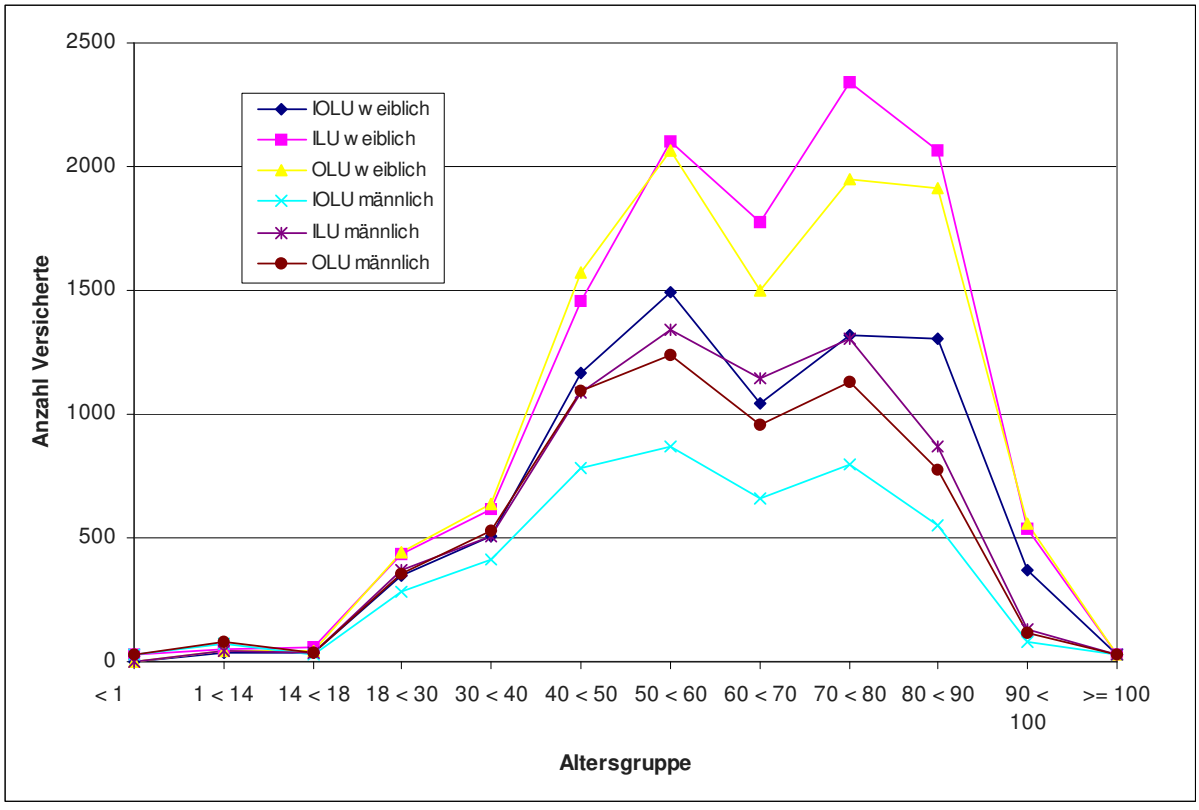


Abbildung 3.8.12.2.2.1: Verordnung von Chloralhydrat im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht

3.8.12.2.3 Analyse der Diagnosen in der In-Label-Gruppe

In der ILU-Gruppe fanden sich 25.375 Nennungen von 29 Kodes gemäß Operationalisierung, also dem 1,4Fachen der Größe der ILU-Gruppe entsprechend (Tab. 3.8.12.2.3.1). Ursachen können nur Mehrfachkodierungen sein, also Komorbiditäten und oder infolge zwischen Ärzten und über die Quartale variierender Kodiergewohnheiten wechselnde Kodes, auch unterschiedliche Kodes zum

selben Sachverhalt. Dennoch ist sicher, daß jedem Versicherten der ILU-Gruppe mindestens einmal einer dieser In-Label-Kodes zugeordnet wurde. Führend war der unspezifische Kode G479 (Schlafstörung, nicht näher bezeichnet) mit etwa 48% der ILU-Gruppe.

Tabelle 3.8.12.2.3.1: Verordnung von Chloralhydrat im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU): Versicherte mit Nennung der Indikationen

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen	Anteil an ILU total
F510	Nichtorganische Insomnie	1681	6,6%	9,20%
F511	Nichtorganische Hypersomnie	30	0,1%	0,16%
F512	Nichtorganische Störung des Schlaf-Wach-Rhythmus	128	0,5%	0,70%
F513	Schlafwandeln [Somnambulismus]	30	0,1%	0,16%
F514	Pavor nocturnus	30	0,1%	0,16%
F515	Alpträume [Angstträume]	75	0,3%	0,41%
F518	Sonstige nichtorganische Schlafstörungen	325	1,3%	1,78%
F519	Nichtorganische Schlafstörung, nicht näher bezeichnet	1282	5,1%	7,02%
G470	Ein- und Durchschlafstörungen	6757	26,6%	36,98%
G471	Krankhaft gesteigertes Schlafbedürfnis	38	0,1%	0,21%
G472	Störungen des Schlaf-Wach-Rhythmus	299	1,2%	1,64%
G473	Schlafapnoe	296	1,2%	1,62%
G4730	Zentrales Schlafapnoe-Syndrom	92	0,4%	0,50%
G4731	Obstruktives Schlafapnoe-Syndrom	753	3,0%	4,12%
G4732	Schlafbezogenes Hypoventilations-Syndrom	30	0,1%	0,16%
G4738	Sonstige Schlafapnoe	103	0,4%	0,56%
G4739	Schlafapnoe, nicht näher bezeichnet	845	3,3%	4,62%
G474	Narkolepsie und Kataplexie	43	0,2%	0,24%
G478	Sonstige Schlafstörungen	861	3,4%	4,71%
G479	Schlafstörung, nicht näher bezeichnet	8533	33,6%	46,70%
R450	Nervosität	473	1,9%	2,59%
R451	Ruhelosigkeit und Erregung	2069	8,2%	11,32%
R452	Unglücklichsein	38	0,1%	0,21%
R453	Demoralisierung und Apathie	33	0,1%	0,18%
R454	Reizbarkeit und Wut	41	0,2%	0,22%
R455	Feindseligkeit	30	0,1%	0,16%
R456	Körperliche Gewalt	30	0,1%	0,16%
R457	Emotioneller Schock oder Stress, nicht näher bezeichnet	46	0,2%	0,25%
R458	Sonstige Symptome, die die Stimmung betreffen	384	1,5%	2,10%
			25375	
			ILU total	18272

3.8.12.2.4 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen

Als Mindestalter wurden 18 Jahre angenommen. Gemäß Tabellen 3.8.12.2.2.1 und 3.8.12.2.4.1 waren etwa 1% der Patienten jünger als 18 Jahre entsprechend 390 bis 448 Patienten, wobei es sich um den Einsatz der Rectiole als Prämedikation gehandelt haben könnte.

Tabelle 3.8.12.2.4.1: Verordnung von Chloralhydrat im Alter von <18 Jahren (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	IOLU	ILU	OLU	ILU+OLU
< 1 min	0,00329%	0,00283%	0,00283%	0,006%
1 < 14 min	0,35510%	0,25228%	0,35149%	0,604%
14 < 18 min	0,21043%	0,27212%	0,22394%	0,496%
< 1 max	0,09826%	0,08476%	0,08476%	0,170%
1 < 14 max	0,35375%	0,25146%	0,35034%	0,602%
14 < 18 max	0,20963%	0,27123%	0,22320%	0,494%
AGEGROUP	IOLU	ILU	OLU	ILU+OLU
0 < 18 min	0,56882%	0,52724%	0,57826%	1,106%
0 < 18 max	0,66164%	0,60745%	0,65830%	1,266%

3.8.12.2.5 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen nach Geschlecht

Als Mindestalter wurden 18 Jahre angenommen. Gemäß Tabellen 3.8.12.2.2.1 und 3.8.12.2.5.1 war der Anteil von Patienten jünger als 18 Jahre beim männlichen Geschlecht um relativ etwa 66% höher, soweit die Datenschutzregelung eine Einschätzung zuließ.

Tabelle 3.8.12.2.5.1: Verordnung von Chloralhydrat im Alter von <18 Jahren (max/min gemäß Datenschutzregelung) nach Geschlecht

AGEGROUP	SEX	IOLU	ILU	OLU	SEX	IOLU	ILU	OLU
< 1 min	1	0,000%	0,005%	0,000%	2	0,009%	0,000%	0,008%
1 < 14 min	1	0,194%	0,221%	0,203%	2	0,627%	0,305%	0,602%
14 < 18 min	1	0,184%	0,262%	0,194%	2	0,009%	0,290%	0,274%
< 1 max	1	0,000%	0,135%	0,000%	2	0,262%	0,000%	0,227%
1 < 14 max	1	0,193%	0,220%	0,202%	2	0,620%	0,303%	0,598%
14 < 18 max	1	0,183%	0,261%	0,193%	2	0,262%	0,288%	0,273%
AGEGROUP	SEX	IOLU	ILU	OLU	SEX	IOLU	ILU	OLU
0 < 18 min	1	0,378%	0,487%	0,397%	2	0,644%	0,595%	0,884%
0 < 18 max	1	0,376%	0,616%	0,396%	2	1,145%	0,591%	1,098%

3.8.12.2.6 Analyse der Diagnosen in der Off-Label-Gruppe

In der OLU-Gruppe waren 1.506 Diagnosen mit 343.610 Nennungen zu sichten. An Rang 2 fand sich der Kode F329 (Depressive Episode, nicht näher bezeichnet) mit 29,2% der OLU-Gruppe, an Rang 23 der Kode F459 (Somatoforme Störung, nicht näher bezeichnet) mit 9% der OLU-Gruppe (Tab. 3.8.12.2.6.1). Insgesamt fand sich ein breites Spektrum i.w. psychischer Krankheiten. Die disjunkten unter den 30 häufigsten Kodes konnten den Off-Label-Use vollständig (etwa 130%) erklären, sofern man die Möglichkeit wechselnder Kodierungen im Beobachtungszeitraum ignorierte.

Tabelle 3.8.12.2.6.1: Verordnung von Chloralhydrat außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): die 30 häufigsten Diagnosen aus Kapitel F inklusive ausgewählter Kodes aus Kapitel G und M (64% der Nennungen, 209% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
F329	Depressive Episode, nicht näher bezeichnet	4974	8,9%	29,2%
F321	Mittelgradige depressive Episode	1981	3,5%	11,6%
F03	Nicht näher bezeichnete Demenz	1913	3,4%	11,2%
M545	Kreuzschmerz	1697	3,0%	10,0%
F322	Schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome	1625	2,9%	9,5%
F459	Somatoforme Störung, nicht näher bezeichnet	1540	2,7%	9,0%
M544	Lumboischialgie	1417	2,5%	8,3%
F331	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig mittelgradige Episode	1381	2,5%	8,1%
M542	Zervikalneuralgie	1367	2,4%	8,0%
F432	Anpassungsstörungen	1300	2,3%	7,6%
F171	Psychische und Verhaltensstörungen durch Tabak: Schädlicher Gebrauch	1256	2,2%	7,4%
F332	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode ohne psychotische Symptome	1238	2,2%	7,3%
F102	Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol: Abhängigkeitssyndrom	1167	2,1%	6,8%
F412	Angst und depressive Störung, gemischt	1138	2,0%	6,7%
F200	Paranoide Schizophrenie	1022	1,8%	6,0%
F341	Dysthymia	956	1,7%	5,6%
F411	Generalisierte Angststörung	868	1,5%	5,1%
F339	Rezidivierende depressive Störung, nicht näher bezeichnet	843	1,5%	4,9%
F328	Sonstige depressive Episoden	782	1,4%	4,6%
F29	Nicht näher bezeichnete nichtorganische Psychose	754	1,3%	4,4%
F419	Angststörung, nicht näher bezeichnet	737	1,3%	4,3%
F101	Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol: Schädlicher Gebrauch	708	1,3%	4,2%
F450	Somatisierungsstörung	695	1,2%	4,1%
F410	Panikstörung [episodisch paroxysmale Angst]	655	1,2%	3,8%
F069	Nicht näher bezeichnete organische psychische Störung aufgrund einer Schädigung oder Funktionsstörung des Gehirns oder einer körperlichen Krankheit	642	1,1%	3,8%
F172	Psychische und Verhaltensstörungen durch Tabak: Abhängigkeitssyndrom	627	1,1%	3,7%
F480	Neurasthenie	609	1,1%	3,6%
F431	Posttraumatische Belastungsstörung	572	1,0%	3,4%

F132	Psychische und Verhaltensstörungen durch Sedativa oder Hypnotika: Abhängigkeitssyndrom	571	1,0%	3,4%
F001	Demenz bei Alzheimer-Krankheit, mit spätem Beginn (Typ 1)	570	1,0%	3,3%

Beim Vergleich der Häufigkeiten (Anteil an der Gruppe) der Nennungen der ICD-Kodes der OLU-Gruppe mit den Häufigkeiten derselben Kodes der ILU-Gruppe wurden 44 Kodes der OLU-Gruppe in der ILU-Gruppe nicht angetroffen. Die angetroffenen Kodes bedeuten, daß in der ILU-Gruppe alle Diagnosen als Komorbiditäten oder Diagnosewechsel im Beobachtungszeitraum vertreten waren, die in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use hätten motiviert haben können, sofern es sich nicht um scheinbaren Off-Label-Use infolge unvollständiger Kodierung handelte. 301 Kodes waren in der OLU-Gruppe häufiger als in der ILU-Gruppe, 1.205 Kodes in der ILU-Gruppe (Abb. 3.8.12.2.6.1). Formallogisch kann nicht davon ausgegangen werden, nur die in der OLU-Gruppe häufigeren Diagnosen kämen als Motiv für einen Off-Label-Use in Frage, denn z.B. eine Komorbidität in der ILU-Gruppe kann sehr wohl in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use initiiert haben. Zu den – nicht zwangsläufig disjunkten - Diagnosen mit den größten Unterschieden der Häufigkeiten gehörten Schizophrenien, die den Off-Label-Use sinnvoll erklären könnten (Tab. 3.8.12.2.6.2), wobei die Unterschiede derart gering waren, daß sich diese Auswertungsstrategie als wenig ergiebig erwies.

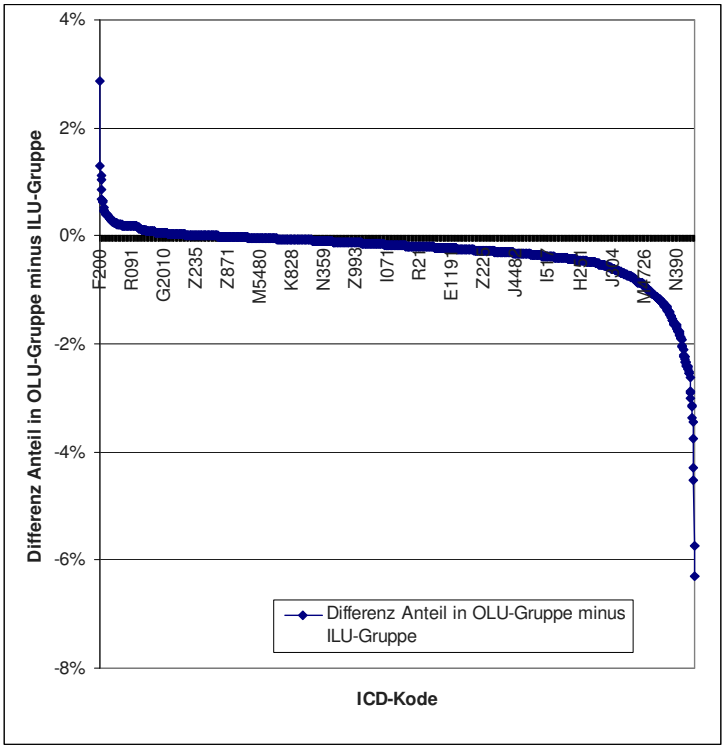


Abbildung 3.8.12.2.6.1: Verordnung von Chloralhydrat außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe)

Tabelle 3.8.12.2.6.2: Verordnung von Chloralhydrat außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Die 10 Diagnosen mit den größten Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) der Diagnosen (54% der ILU-Gruppe, 81% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	Differenz Anteil in OLU-Gruppe minus ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an ILU total	ErsterWert von Anteil an OLU-Gruppe	ErsterWert von ICD_TITEL_2010/2011
F200	2,86%	3,14%	6,00%	Paranoide Schizophrenie
F205	1,28%	1,21%	2,49%	Schizophrenes Residuum
F209	1,12%	2,20%	3,32%	Schizophrenie, nicht näher bezeichnet
F6031	1,03%	2,11%	3,13%	Emotional instabile Persönlichkeitsstörung: Borderline-Typ
F29	0,85%	3,58%	4,43%	Nicht näher bezeichnete nichtorganische Psychose
F799	0,67%	0,92%	1,60%	Nicht näher bezeichnete Intelligenzminderung: Ohne Angabe einer Verhaltensstörung
G409	0,65%	4,73%	5,38%	Epilepsie, nicht näher bezeichnet
F252	0,64%	0,75%	1,39%	Gemischte schizoaffektive Störung
F721	0,63%	0,24%	0,86%	Schwere Intelligenzminderung: Deutliche Verhaltensstörung, die Beobachtung oder Behandlung erfordert
F03	0,52%	10,71%	11,23%	Nicht näher bezeichnete Demenz

Seltene Krankheiten, denen der Off-Label-Use von Chloralhydrat spezifisch gegolten haben konnte, wurden nicht identifiziert.

3.8.12.3 Bewertung:

Chloralhydrat wurde formal bei etwa 48% off-label verordnet bei einem breiten Spektrum psychischer Krankheiten. Dieser Off-Label-Use dürfte im wesentlichen unvollständigem Kodieren zuzuschreiben sein, indem die Grundkrankheit, aber nicht das phänomenologisch formulierte Anwendungsgebiet (soweit in der ICD abbildbar) kodiert wurde.

Als Mindestalter wurden 18 Jahre angenommen. Etwa 1% der Patienten waren jünger als 18 Jahre entsprechend 390 bis 448 Patienten, wobei es sich um den Einsatz der Rectiole als Prämedikation gehandelt haben könnte.

Das weibliche Geschlecht hatte einen Anteil von etwa 63% an den Versicherten, was mit der Geschlechtswendigkeit von Schlafstörungen vereinbar wäre.

3.8.12.3.1 OLU-Relevanz aus Perspektive seltener Krankheiten

Seltene Krankheiten, denen der Off-Label-Use von Chloralhydrat spezifisch gegolten haben konnte, wurden nicht identifiziert.

3.8.12.3.2 OLU-Relevanz aus quantitativer Perspektive

Chloralhydrat wurde formal bei etwa 48% off-label eingesetzt.

3.8.13 Flurazepam (N05CD01)

3.8.13.1 Anwendungsgebiete (1974/2012/2013)

Kurzzeitbehandlung von Schlafstörungen

Hinweis: Die Behandlung mit Benzodiazepinen ist nur bei Schlafstörungen von klinisch bedeutsamem Schweregrad angezeigt.

Die optimale Behandlungsdauer ist nicht formal festgeschrieben („Kurzzeitbehandlung ...“).

Das Mindestalter wurde mit 4 Jahren angenommen („Benzodiazepine sollten Kindern und Jugendlichen nur nach sorgfältiger Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses verordnet werden“).

Operationalisierung der Anwendungsgebiete:

- F51.- Nichtorganische Schlafstörungen
- G47.- Schlafstörungen

Kritik der Operationalisierung:

Die Operationalisierbarkeit wurde nur als gut bewertet, weil die Operationalisierung u.U. überinklusiv zugunsten des In-Label-Use war, indem aus Gründen der Vereinfachung und Effizienz keine endständigen Kodes zugrunde gelegt wurden.

3.8.13.2 Ergebnisse:

3.8.13.2.1 Übersicht: Verordnungen nach Altersgruppen

Mit Flurazepam wurden n=29.559 (OLU + ILU) bzw. n=25.517 (ILU + IOLU) Patienten behandelt (Tab. 3.8.13.2.1.1). Bei 99,63% der Patienten standen der Auswertung ambulant und ggf. anläßlich eines stationären Aufenthaltes im Beobachtungszeitraum kodierte Diagnosen zur Verfügung, bei dem Rest ausschließlich anläßlich eines stationären Aufenthaltes kodierte Diagnosen. Patienten mit IOLU machten etwa 72% der OLU-Patienten aus, weshalb auf gesonderte Sichtung der Diagnosen in der IOLU-Gruppe verzichtet wurde. In erster Betrachtung gemäß Operationalisierung betrug ILU 51%, OLU 49% bzw. IOLU 41%.

Tabelle 3.8.13.2.1.1: Verordnung von Flurazepam im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter off-label-use (OLU) und als inzidenter off-label-use (IOLU)

	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU	Anteil IOLU an OLU	Anteil ambulant
	10417	15100	14459	72,05%	
total	25517		29559		
total	40,8%	51,1%	48,9%		
ambulant	10852	14378	15072	72,00%	
	25230		29450		
	43,0%	48,8%	51,2%		99,63%

Die drei Gruppen (ILU, OLU, IOLU) wiesen – soweit die Datenschutzregelung dies ermessen lässt - ähnliche Altersverteilungen auf (Tab. 3.8.13.2.1.2) mit Gipfeln in der 8. Dekade.

Tabelle 3.8.13.2.1.2: Verordnung von Flurazepam im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter off-label-use (OLU) und als inzidenter off-label-use (IOLU) nach Altersgruppen (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU
< 1	30		30
1 < 14	30	30	30
14 < 18	30	30	30
18 < 30	169	119	208
30 < 40	357	276	449
40 < 50	929	915	1210
50 < 60	1366	1743	1828
60 < 70	1901	2837	2602
70 < 80	3044	4922	4278
80 < 90	2268	3635	3306
90 < 100	365	637	557
>= 100	30	30	30
subtotal min	10403	15087	14442
subtotal max	10519	15174	14558
total min	25490		29529
total max	25693		29732
total min	40,8%	51,1%	48,9%
total max	40,9%	51,0%	49,0%

3.8.13.2.2 Übersicht: Verordnungen nach Geschlecht und Altersgruppen

Bei einem Anteil des weiblichen Geschlechts von etwa 69% („1“) war die Quote des OLU bei beiden Geschlechtern vergleichbar, soweit die Datenschutzregelung dies zu ermessen erlaubte (Tab. 3.8.13.2.2.1; Abb. 3.8.13.2.2.1).

Tabelle 3.8.13.2.2.1: Verordnung von Flurazepam im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter off-label-use (OLU) und als inzidenter off-label-use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht (1=w, 2=m) (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	SEX	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU	SEX	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU
< 1	1				2	30	0	30
1 < 14	1	30	30	30	2	30	30	30
14 < 18	1	30	30	30	2	30	30	30
18 < 30	1	90	69	112	2	79	50	96
30 < 40	1	219	150	268	2	138	126	181
40 < 50	1	576	537	739	2	353	378	471
50 < 60	1	872	1131	1158	2	494	612	670
60 < 70	1	1239	1921	1710	2	662	916	892
70 < 80	1	2042	3445	2920	2	1002	1477	1358
80 < 90	1	1671	2780	2475	2	597	855	831

90 < 100	1	305	547	462	2	60	90	95
>= 100	1	30	30	30	2	30	30	30
subtotal min		7017	10583	9847		3389	4507	4598
subtotal max		7104	10670	9934		3505	4594	4714
total min		17600		20430		7896		9105
total max		17774		20604		8099		9308
total min		39,9%	51,8%	48,2%		42,9%	49,5%	50,5%
total max		40,0%	51,8%	48,2%		43,3%	49,4%	50,6%
total min								29535
total max								29912
total min				69,2%				30,8%
total max				68,9%				31,1%

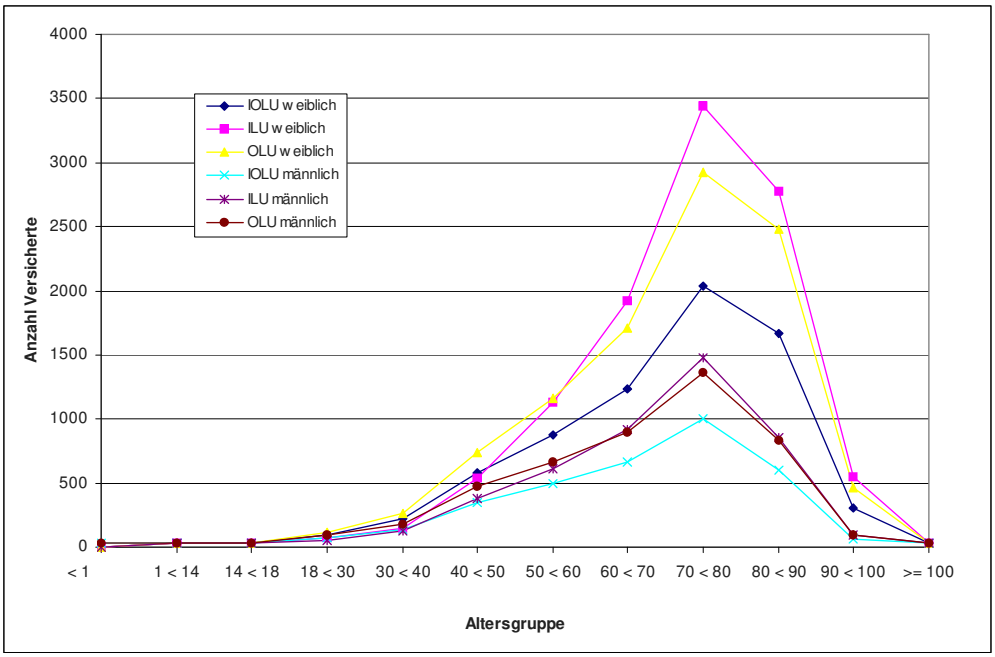


Abbildung 3.8.13.2.2.1: Verordnung von Flurazepam im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter off-label-use (OLU) und als inzidenter off-label-use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht

3.8.13.2.3 Analyse der Diagnosen in der In-Label-Gruppe

In der ILU-Gruppe fanden sich 19.275 Nennungen von 20 Kodes gemäß Operationalisierung, also dem 1,3Fachen der Größe der ILU-Gruppe entsprechend (Tab. 3.8.13.2.3.1). Ursachen können nur Mehrfachkodierungen sein, also Komorbiditäten und oder infolge zwischen Ärzten und über die Quartale variierender Kodiergewohnheiten wechselnde Kodes, auch unterschiedliche Kodes zum selben Sachverhalt. Dennoch ist sicher, daß jedem Versicherten der ILU-Gruppe mindestens einmal einer dieser In-Label-Kodes zugeordnet wurde. Führend war der unspezifische Kode G479 (Schlafstörung, nicht näher bezeichnet) mit etwa 59% der ILU-Gruppe.

Tabelle 3.8.13.2.3.1: Verordnung von Flurazepam im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU): Versicherte mit Nennung der Indikationen

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen	Anteil an ILU total
F510	Nichtorganische Insomnie	980	5,1%	6,49%
F511	Nichtorganische Hypersomnie	30	0,2%	0,20%
F512	Nichtorganische Störung des Schlaf-Wach-Rhythmus	109	0,6%	0,72%
F513	Schlafwandeln [Somnambulismus]	30	0,2%	0,20%
F514	Pavor nocturnus	30	0,2%	0,20%
F515	Alpträume [Angstträume]	33	0,2%	0,22%
F518	Sonstige nichtorganische Schlafstörungen	242	1,3%	1,60%
F519	Nichtorganische Schlafstörung, nicht näher bezeichnet	1288	6,7%	8,53%
G470	Ein- und Durchschlafstörungen	5179	26,9%	34,30%
G471	Krankhaft gesteigertes Schlafbedürfnis	39	0,2%	0,26%
G472	Störungen des Schlaf-Wach-Rhythmus	169	0,9%	1,12%
G473	Schlafapnoe	225	1,2%	1,49%
G4730	Zentrales Schlafapnoe-Syndrom	73	0,4%	0,48%
G4731	Obstruktives Schlafapnoe-Syndrom	513	2,7%	3,40%
G4732	Schlafbezogenes Hypoventilations-Syndrom	30	0,2%	0,20%
G4738	Sonstige Schlafapnoe	97	0,5%	0,64%
G4739	Schlafapnoe, nicht näher bezeichnet	589	3,1%	3,90%
G474	Narkolepsie und Kataplexie	30	0,2%	0,20%
G478	Sonstige Schlafstörungen	738	3,8%	4,89%
G479	Schlafstörung, nicht näher bezeichnet	8851	45,9%	58,62%
			19275	
			ILU total	15100

3.8.13.2.4 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen

Als Mindestalter wurden 4 Jahre angenommen. Diese Altersgrenze konnte aus methodischen Gründen nicht gewürdigt werden. Gemäß Tabellen 3.8.13.2.2.1 und 3.8.13.2.4.1 waren etwa 0,01% bis 0,3% der Patienten jünger als 14 Jahre entsprechend 3 bis 90 Patienten.

Tabelle 3.8.13.2.4.1: Verordnung von Flurazepam im Alter von <18 Jahren (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	IOLU	ILU	OLU	ILU+OLU
< 1 min	0,00392%	0,00000%	0,00339%	0,003%
1 < 14 min	0,00392%	0,00339%	0,00339%	0,007%
14 < 18 min	0,00392%	0,00339%	0,00339%	0,007%
< 1 max	0,11676%	0,00000%	0,10090%	0,101%
1 < 14 max	0,11676%	0,10090%	0,10090%	0,202%
14 < 18 max	0,11676%	0,10090%	0,10090%	0,202%
AGEGROUP	IOLU	ILU	OLU	ILU+OLU
0 < 18 min	0,01177%	0,00677%	0,01016%	0,017%
0 < 18 max	0,35029%	0,20180%	0,30270%	0,505%

3.8.13.2.5 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen nach Geschlecht

Als Mindestalter wurden 4 Jahre angenommen. Diese Altersgrenze konnte aus methodischen Gründen nicht gewürdigt werden. Gemäß Tabellen 3.8.13.2.2.1 und 3.8.13.2.5.1 war der Anteil von Patienten jünger als 14 Jahre bei beiden Geschlechtern vergleichbar, soweit die Datenschutzregelung eine Einschätzung zuließ.

Tabelle 3.8.13.2.5.1: Verordnung von Flurazepam im Alter von <18 Jahren (max/min gemäß Datenschutzregelung) nach Geschlecht

AGEGROUP	SEX	IOLU	ILU	OLU	SEX	IOLU	ILU	OLU
< 1 min	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,013%	0,000%	0,011%
1 < 14 min	1	0,006%	0,005%	0,005%	2	0,013%	0,011%	0,011%
14 < 18 min	1	0,006%	0,005%	0,005%	2	0,013%	0,011%	0,011%
< 1 max	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,370%	0,000%	0,322%
1 < 14 max	1	0,169%	0,146%	0,146%	2	0,370%	0,322%	0,322%
14 < 18 max	1	0,169%	0,146%	0,146%	2	0,370%	0,322%	0,322%
AGEGROUP	SEX	IOLU	ILU	OLU	SEX	IOLU	ILU	OLU
0 < 18 min	1	0,011%	0,010%	0,010%	2	0,038%	0,022%	0,033%
0 < 18 max	1	0,338%	0,291%	0,291%	2	1,111%	0,645%	0,967%

3.8.13.2.6 Analyse der Diagnosen in der Off-Label-Gruppe

In der OLU-Gruppe waren 1.481 Diagnosen mit 328.379 Nennungen zu sichten. An Rang 3 fand sich der Kode F329 (Depressive Episode, nicht näher bezeichnet) mit 24,3% der OLU-Gruppe, an Rang 29 der Kode F459 (Somatoforme Störung, nicht näher bezeichnet) mit 9,9% der OLU-Gruppe (Tab. 3.8.13.2.6.1). Insgesamt fand sich ein breites Spektrum i.w. psychischer Krankheiten. Die disjunkten unter den 40 häufigsten Kodes konnten den Off-Label-Use vollständig (etwa 97%) erklären, sofern man die Möglichkeit wechselnder Kodierungen im Beobachtungszeitraum ignorierte.

Tabelle 3.8.13.2.6.1: Verordnung von Flurazepam außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als off-label-use (OLU): die 40 häufigsten Diagnosen aus Kapitel F inklusive ausgewählter Kodes aus Kapitel G, M und R (77% der Nennungen, 190% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
F329	Depressive Episode, nicht näher bezeichnet	3514	9,9%	24,3%
M545	Kreuzschmerz	1854	5,2%	12,8%
M544	Lumboischialgie	1659	4,7%	11,5%
F459	Somatoforme Störung, nicht näher bezeichnet	1427	4,0%	9,9%
M542	Zervikalneuralgie	1373	3,9%	9,5%
R522	Sonstiger chronischer Schmerz	1281	3,6%	8,9%
F321	Mittelgradige depressive Episode	1040	2,9%	7,2%
F03	Nicht näher bezeichnete Demenz	941	2,6%	6,5%
F322	Schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome	865	2,4%	6,0%
F171	Psychische und Verhaltensstörungen durch Tabak: Schädlicher Gebrauch	857	2,4%	5,9%

F432	Anpassungsstörungen	665	1,9%	4,6%
F332	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode ohne psychotische Symptome	661	1,9%	4,6%
F339	Rezidivierende depressive Störung, nicht näher bezeichnet	637	1,8%	4,4%
F331	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig mittelgradige Episode	604	1,7%	4,2%
F328	Sonstige depressive Episoden	601	1,7%	4,2%
F200	Paranoide Schizophrenie	600	1,7%	4,1%
F412	Angst und depressive Störung, gemischt	561	1,6%	3,9%
F341	Dysthymia	556	1,6%	3,8%
R529	Schmerz, nicht näher bezeichnet	534	1,5%	3,7%
F419	Angststörung, nicht näher bezeichnet	479	1,3%	3,3%
F411	Generalisierte Angststörung	478	1,3%	3,3%
F450	Somatisierungsstörung	436	1,2%	3,0%
F29	Nicht näher bezeichnete nichtorganische Psychose	422	1,2%	2,9%
F102	Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol: Abhängigkeitssyndrom	412	1,2%	2,8%
F480	Neurasthenie	403	1,1%	2,8%
F430	Akute Belastungsreaktion	402	1,1%	2,8%
F320	Leichte depressive Episode	394	1,1%	2,7%
F132	Psychische und Verhaltensstörungen durch Sedativa oder Hypnotika: Abhängigkeitssyndrom	359	1,0%	2,5%
F172	Psychische und Verhaltensstörungen durch Tabak: Abhängigkeitssyndrom	327	0,9%	2,3%
R451	Ruhelosigkeit und Erregung	316	0,9%	2,2%
G2581	Syndrom der unruhigen Beine [Restless-Legs-Syndrom]	314	0,9%	2,2%
F4541	Chronische Schmerzstörung mit somatischen und psychischen Faktoren	312	0,9%	2,2%
F410	Panikstörung [episodisch paroxysmale Angst]	299	0,8%	2,1%
G409	Epilepsie, nicht näher bezeichnet	293	0,8%	2,0%
F069	Nicht näher bezeichnete organische psychische Störung aufgrund einer Schädigung oder Funktionsstörung des Gehirns oder einer körperlichen Krankheit	287	0,8%	2,0%
R521	Chronischer unbeeinflussbarer Schmerz	285	0,8%	2,0%
F209	Schizophrenie, nicht näher bezeichnet	275	0,8%	1,9%
F101	Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol: Schädlicher Gebrauch	270	0,8%	1,9%
F458	Sonstige somatoforme Störungen	261	0,7%	1,8%
F439	Reaktion auf schwere Belastung, nicht näher bezeichnet	248	0,7%	1,7%

Beim Vergleich der Häufigkeiten (Anteil an der Gruppe) der Nennungen der ICD-Kodes der OLU-Gruppe mit den Häufigkeiten derselben Kodes der ILU-Gruppe wurden 37 Kodes der OLU-Gruppe in der ILU-Gruppe nicht angetroffen. Die angetroffenen Kodes bedeuten, daß in der ILU-Gruppe alle Diagnosen als Komorbiditäten oder Diagnosewechsel im Beobachtungszeitraum vertreten waren, die in der OLU-Gruppe den off-label-use hätten motiviert haben können, sofern es sich nicht um scheinbaren off-label-use infolge unvollständiger Kodierung handelte. 202 Kodes waren

in der OLU-Gruppe häufiger als in der ILU-Gruppe, 1.278 Kodes in der ILU-Gruppe (Abb. 3.8.13.2.6.1). Formallogisch kann nicht davon ausgegangen werden, nur die in der OLU-Gruppe häufigeren Diagnosen kämen als Motiv für einen off-label-use in Frage, denn z.B. eine Komorbidität in der ILU-Gruppe kann sehr wohl in der OLU-Gruppe den off-label-use initiiert haben. Zu den – nicht zwangsläufig disjunkten - Diagnosen mit den größten Unterschieden der Häufigkeiten gehörten Schizophrenien, die den Off-Label-Use sinnvoll erklären könnten (Tab. 3.8.13.2.6.2), wobei die Unterschiede derart gering waren, daß sich diese Auswertungsstrategie als wenig ergiebig erwies.

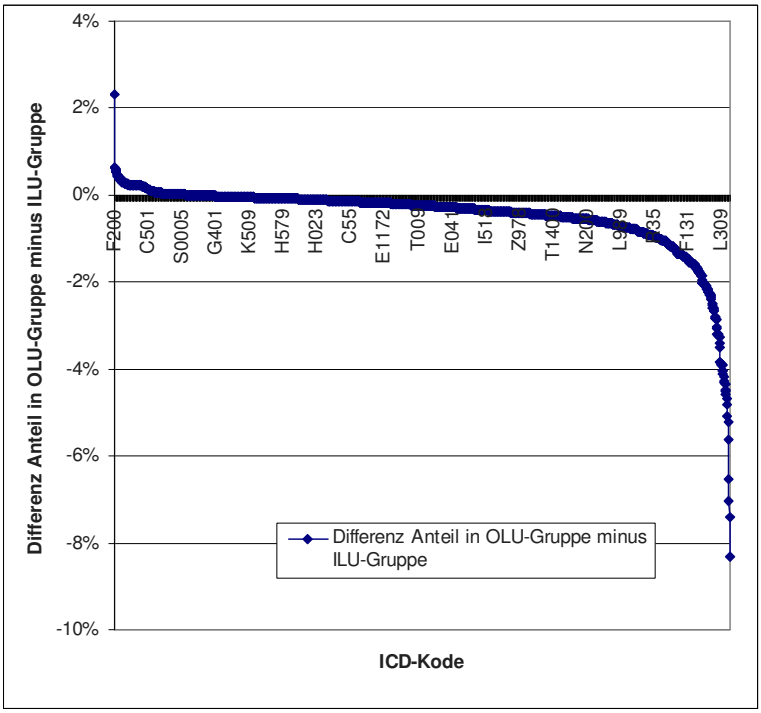


Abbildung 3.8.13.2.6.1: Verordnung von Flurazepam außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als off-label-use (OLU): Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe)

Tabelle 3.8.13.2.6.2: Verordnung von Flurazepam außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als off-label-use (OLU): Die 10 Diagnosen mit den größten Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) der Diagnosen (9% der ILU-Gruppe, 16% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	Differenz Anteil in OLU-Gruppe minus ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an ILU total	ErsterWert von Anteil an OLU-Gruppe	ErsterWert von ICD_TITEL_2010/2011
F200	2,31%	1,84%	4,15%	Paranoide Schizophrenie
F209	0,64%	1,26%	1,90%	Schizophrenie, nicht näher bezeichnet
F205	0,60%	0,83%	1,42%	Schizophrenes Residuum
F251	0,57%	0,47%	1,04%	Schizoaffektive Störung, gegenwärtig depressiv
F29	0,53%	2,38%	2,92%	Nicht näher bezeichnete nichtorganische Psychose

F319	0,53%	0,42%	0,95%	Bipolare affektive Störung, nicht näher bezeichnet
Z926	0,47%	0,83%	1,29%	Zytostatische Chemotherapie wegen bösartiger Neubildung in der Eigenanamnese
F259	0,46%	0,63%	1,09%	Schizoaffektive Störung, nicht näher bezeichnet
D6958	0,44%	0,00%	0,44%	Sonstige sekundäre Thrombozytopenien, nicht als transfusionsrefraktär bezeichnet
F6031	0,41%	0,52%	0,93%	Emotional instabile Persönlichkeitsstörung: Borderline-Typ

Seltene Krankheiten, denen der Off-Label-Use von Flurazepam spezifisch gegolten haben konnte, wurden nicht identifiziert.

3.8.13.3 Bewertung:

Flurazepam wurde formal bei etwa 49% off-label verordnet bei einem breiten Spektrum psychischer Krankheiten. Dieser Off-Label-Use dürfte im wesentlichen unvollständigem Kodieren zuzuschreiben sein, indem die Grundkrankheit, aber nicht das phänomenologisch formulierte Anwendungsgebiet (soweit in der ICD abbildbar) kodiert wurde.

Als Mindestalter wurden 4 Jahre angenommen. Diese Altersgrenze konnte aus methodischen Gründen nicht gewürdigt werden. Etwa 0,01% bis 0,5% der Patienten waren jünger als 14 Jahre entsprechend 3 bis 90 Patienten.

Das weibliche Geschlecht hatte einen Anteil von etwa 69% an den Versicherten, was mit der Geschlechtswendigkeit von Schlafstörungen vereinbar wäre.

3.8.13.3.1 OLU-Relevanz aus Perspektive seltener Krankheiten

Seltene Krankheiten, denen der Off-Label-Use von Flurazepam spezifisch gegolten haben konnte, wurden nicht identifiziert.

3.8.13.3.2 OLU-Relevanz aus quantitativer Perspektive

Flurazepam wurde formal bei etwa 49% off-label eingesetzt.

3.8.14 Nitrazepam (N05CD02)

3.8.14.1 Anwendungsgebiete (1965/2008/2015)

Kurzzeitbehandlung von Schlafstörungen

Hinweis: Die Behandlung mit Benzodiazepinen ist nur bei Schlafstörungen von klinisch bedeutsamem Schweregrad angezeigt.

Behandlung von BNS-Krämpfen (West-Syndrom) des Säuglings und Kleinkindes

Die optimale Behandlungsdauer ist infolge der Heterogenität der Anwendungsgebiete nicht definierbar („Kurzzeitbehandlung ...“).

Das Mindestalter wurde mit 0 Jahren angenommen („... des Säuglings und Kleinkindes“).

Operationalisierung der Anwendungsgebiete:

- F51.- Nichtorganische Schlafstörungen
- G47.- Schlafstörungen
- G40.4 Sonstige generalisierte Epilepsie und epileptische Syndrome (inklusive Blitz-Nick-Salaam-Krämpfe, Epilepsie mit: myoklonisch-astatischen Anfällen, myoklonischen Absencen, Frühe myoklonische Enzephalopathie (symptomatisch), Lennox-Syndrom, West-Syndrom)

Kritik der Operationalisierung:

Die Operationalisierbarkeit wurde als sehr gut bewertet, wenn auch die Operationalisierung u.U. überinklusiv zugunsten des In-Label-Use war, indem aus Gründen der Vereinfachung und Effizienz keine endständigen Kodes zugrunde gelegt wurden.

3.8.14.2 Ergebnisse:

3.8.14.2.1 Übersicht: Verordnungen nach Altersgruppen

Mit Nitrazepam wurden n=44.269 (OLU + ILU) bzw. n=37.496 (ILU + IOLU) Patienten behandelt (Tab. 3.8.14.2.1.1). Bei 99,91% der Patienten standen der Auswertung ambulant und ggf. anläßlich eines stationären Aufenthaltes im Beobachtungszeitraum kodierte Diagnosen zur Verfügung, bei dem Rest ausschließlich anläßlich eines stationären Aufenthaltes kodierte Diagnosen. Patienten mit IOLU machten etwa 74% der OLU-Patienten aus, weshalb auf gesonderte Sichtung der Diagnosen in der IOLU-Gruppe verzichtet wurde. In erster Betrachtung gemäß Operationalisierung betrug ILU 42%, OLU 58% bzw. IOLU 50%.

Tabelle 3.8.14.2.1.1: Verordnung von Nitrazepam im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU)

	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU	Anteil IOLU an OLU	Anteil ambulant
	18839	18657	25612	73,56%	
total	37496		44269		
total	50,2%	42,1%	57,9%		
ambulant	19615	17624	26606	73,72%	
	37239		44230		
	52,7%	39,8%	60,2%		99,91%

Die drei Gruppen (ILU, OLU, IOLU) wiesen – soweit die Datenschutzregelung dies ermessen lässt - ähnliche Altersverteilungen auf (Tab. 3.8.14.2.1.2) mit Gipfeln in der 8. Dekade.

Tabelle 3.8.14.2.1.2: Verordnung von Nitrazepam im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU
< 1	30		30
1 < 14	38	78	63
14 < 18	30	52	37
18 < 30	352	270	474
30 < 40	629	474	785
40 < 50	1630	1241	2055
50 < 60	2613	2320	3311
60 < 70	3223	3223	4342
70 < 80	5320	5504	7220
80 < 90	4170	4452	6031
90 < 100	813	1008	1260
>= 100	30	35	33
subtotal min	18791	18657	25612
subtotal max	18878	18657	25641
total min	37448		44269
total max	37535		44298
total min	50,2%	42,1%	57,9%
total max	50,3%	42,1%	57,9%

3.8.14.2.2 Übersicht: Verordnungen nach Geschlecht und Altersgruppen

Bei einem Anteil des weiblichen Geschlechts von etwa 68% („1“) war die Quote des OLU bei beiden Geschlechtern vergleichbar, soweit die Datenschutzregelung dies zu ermessen erlaubte (Tab. 3.8.14.2.2.1; Abb. 3.8.14.2.2.1).

Tabelle 3.8.14.2.2.1: Verordnung von Nitrazepam im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht (1=w, 2=m) (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	SEX	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU	SEX	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU
< 1	1	30		30	2	0	0	0
1 < 14	1	30	37	37	2	30	41	30
14 < 18	1	30	30	30	2	30	30	30
18 < 30	1	208	136	282	2	144	134	192
30 < 40	1	385	261	467	2	244	213	318
40 < 50	1	1032	799	1298	2	598	442	757
50 < 60	1	1649	1494	2073	2	964	826	1238
60 < 70	1	2050	2110	2779	2	1173	1113	1563
70 < 80	1	3569	3768	4824	2	1751	1736	2396
80 < 90	1	3081	3369	4517	2	1089	1083	1514
90 < 100	1	669	865	1068	2	144	143	192
>= 100	1	30	30	30	2	30	30	30
subtotal min		12647	12841	17348		6110	5733	8173
subtotal max		12763	12899	17435		6197	5791	8260
total min		25488		30189		11843		13906
total max		25662		30334		11988		14051
total min		49,6%	42,5%	57,5%		51,6%	41,2%	58,8%
total max		49,7%	42,5%	57,5%		51,7%	41,2%	58,8%
total min								44095
total max								44385
total min				68,5%				31,5%
total max				68,3%				31,7%

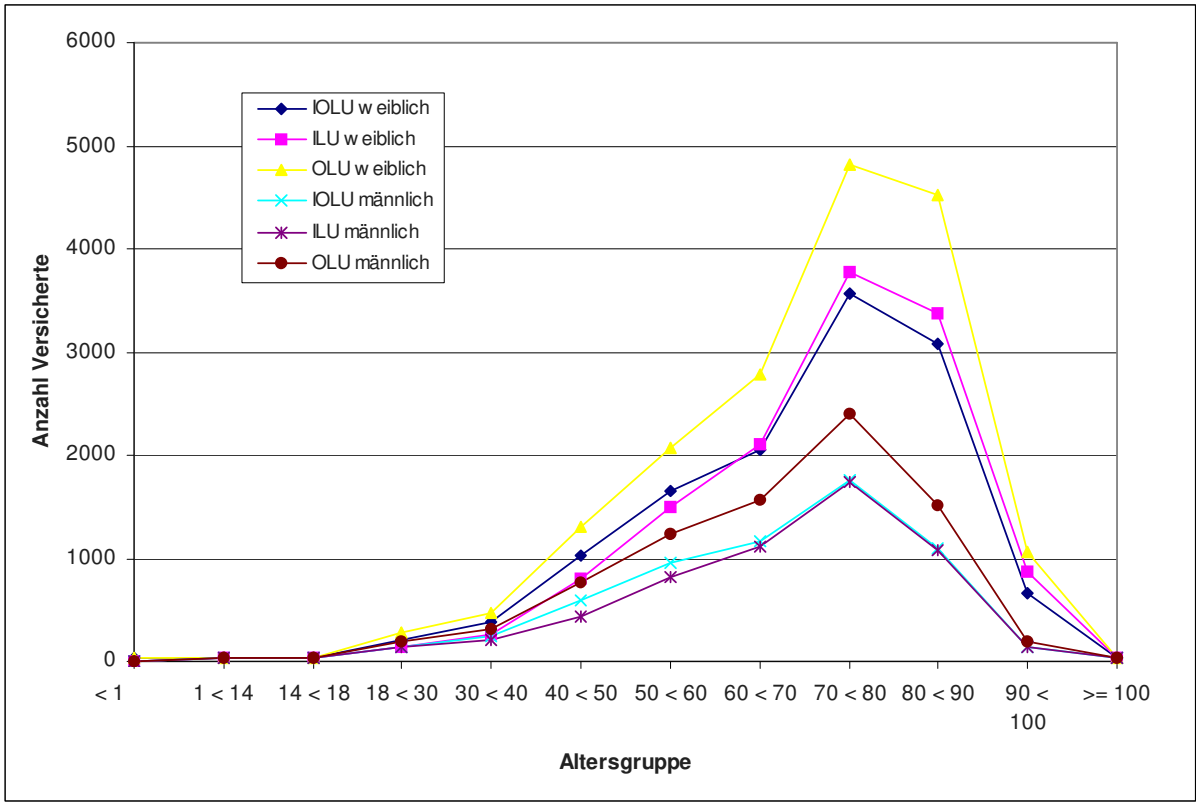


Abbildung 3.8.14.2.2.1: Verordnung von Nitrazepam im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht

3.8.14.2.3 Analyse der Diagnosen in der In-Label-Gruppe

In der ILU-Gruppe fanden sich 22.931 Nennungen von 21 Kodes gemäß Operationalisierung, also dem 1,2Fachen der Größe der ILU-Gruppe entsprechend (Tab. 3.8.14.2.3.1). Ursachen können nur Mehrfachkodierungen sein, also Komorbiditäten und oder infolge zwischen Ärzten und über die Quartale variierender Kodiergewohnheiten wechselnde Kodes, auch unterschiedliche Kodes zum selben Sachverhalt. Dennoch ist sicher, daß jedem Versicherten der ILU-Gruppe mindestens einmal einer dieser In-Label-Kodes zugeordnet wurde. Führend war der unspezifische Kode G479 (Schlafstörung, nicht näher bezeichnet) mit etwa 55% der ILU-Gruppe.

Tabelle 3.8.14.2.3.1: Verordnung von Nitrazepam im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU): Versicherte mit Nennung der Indikationen

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen	Anteil an ILU total
F510	Nichtorganische Insomnie	1112	4,8%	5,96%
F511	Nichtorganische Hypersomnie	30	0,1%	0,16%
F512	Nichtorganische Störung des Schlaf-Wach-Rhythmus	125	0,5%	0,67%
F513	Schlafwandeln [Somnambulismus]	30	0,1%	0,16%
F514	Pavor nocturnus	30	0,1%	0,16%
F515	Alpträume [Angstträume]	38	0,2%	0,20%
F518	Sonstige nichtorganische Schlafstörungen	350	1,5%	1,88%

F519	Nichtorganische Schlafstörung, nicht näher bezeichnet	1720	7,5%	9,22%
G404	Sonstige generalisierte Epilepsie und epileptische Syndrome	200	0,9%	1,07%
G470	Ein- und Durchschlafstörungen	6078	26,5%	32,58%
G471	Krankhaft gesteigertes Schlafbedürfnis	37	0,2%	0,20%
G472	Störungen des Schlaf-Wach-Rhythmus	193	0,8%	1,03%
G473	Schlafapnoe	249	1,1%	1,33%
G4730	Zentrales Schlafapnoe-Syndrom	62	0,3%	0,33%
G4731	Obstruktives Schlafapnoe-Syndrom	578	2,5%	3,10%
G4732	Schlafbezogenes Hypoventilations-Syndrom	30	0,1%	0,16%
G4738	Sonstige Schlafapnoe	116	0,5%	0,62%
G4739	Schlafapnoe, nicht näher bezeichnet	727	3,2%	3,90%
G474	Narkolepsie und Kataplexie	30	0,1%	0,16%
G478	Sonstige Schlafstörungen	971	4,2%	5,20%
G479	Schlafstörung, nicht näher bezeichnet	10225	44,6%	54,81%
			22931	
			ILU total	18657

3.8.14.2.4 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen

Als Mindestalter wurden 0 Jahre angenommen. Gemäß Tabellen 3.8.14.2.2.1 und 3.8.14.2.4.1 waren etwa 0,5% der Patienten jünger als 18 Jahre entsprechend 231 bis 260 Patienten.

Tabelle 3.8.14.2.4.1: Verordnung von Nitrazepam im Alter von <18 Jahren (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	IOLU	ILU	OLU	ILU+OLU
< 1 min	0,00267%	0,00000%	0,00226%	0,002%
1 < 14 min	0,10147%	0,17620%	0,14231%	0,319%
14 < 18 min	0,00267%	0,11746%	0,08358%	0,201%
< 1 max	0,07993%	0,00000%	0,06772%	0,068%
1 < 14 max	0,10124%	0,17608%	0,14222%	0,318%
14 < 18 max	0,07993%	0,11739%	0,08353%	0,201%
AGEGROUP	IOLU	ILU	OLU	ILU+OLU
0 < 18 min	0,10681%	0,29366%	0,22815%	0,522%
0 < 18 max	0,26109%	0,29347%	0,29347%	0,587%

3.8.14.2.5 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen nach Geschlecht

Als Mindestalter wurden 0 Jahre angenommen. Gemäß Tabellen 3.8.14.2.2.1 und 3.8.14.2.5.1 war der Anteil von Patienten jünger als 18 Jahre bei beiden Geschlechtern vergleichbar, soweit die Datenschutzregelung eine Einschätzung zuließ.

Tabelle 3.8.14.2.5.1: Verordnung von Nitrazepam im Alter von <18 Jahren (max/min gemäß Datenschutzregelung) nach Geschlecht

AGEGROUP	SEX	IOLU	ILU	OLU	SEX	IOLU	ILU	OLU
< 1 min	1	0,004%	0,000%	0,003%	2	0,000%	0,000%	0,000%
1 < 14 min	1	0,004%	0,123%	0,123%	2	0,008%	0,295%	0,007%
14 < 18 min	1	0,004%	0,003%	0,003%	2	0,008%	0,007%	0,007%
< 1 max	1	0,117%	0,000%	0,099%	2	0,000%	0,000%	0,000%
1 < 14 max	1	0,117%	0,122%	0,122%	2	0,250%	0,292%	0,214%
14 < 18 max	1	0,117%	0,099%	0,099%	2	0,250%	0,214%	0,214%
AGEGROUP	SEX	IOLU	ILU	OLU	SEX	IOLU	ILU	OLU
0 < 18 min	1	0,012%	0,126%	0,129%	2	0,017%	0,302%	0,014%
0 < 18 max	1	0,351%	0,221%	0,320%	2	0,501%	0,505%	0,427%

3.8.14.2.6 Analyse der Diagnosen in der Off-Label-Gruppe

In der OLU-Gruppe waren 2.011 Diagnosen mit 611.738 Nennungen zu sichten. An Rang 5 fand sich der Kode F329 (Depressive Episode, nicht näher bezeichnet) mit 20,5% der OLU-Gruppe, an Rang 31 der Kode F459 (Somatoforme Störung, nicht näher bezeichnet) mit 9,1% der OLU-Gruppe (Tab. 3.8.14.2.6.1). Insgesamt fand sich ein breites Spektrum i.w. psychischer Krankheiten. Die disjunkten unter den 40 häufigsten Kodes konnten den Off-Label-Use fast vollständig (etwa 95%) erklären, sofern man die Möglichkeit wechselnder Kodierungen im Beobachtungszeitraum ignorierte.

Tabelle 3.8.14.2.6.1: Verordnung von Nitrazepam außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): die 40 häufigsten Diagnosen aus Kapitel F inklusive ausgewählter Kodes aus Kapitel G, M und R (240% der Nennungen, 163% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
F329	Depressive Episode, nicht näher bezeichnet	5250	9,7%	20,5%
M545	Kreuzschmerz	3111	5,7%	12,1%
M544	Lumboischialgie	2593	4,8%	10,1%
M542	Zervikalneuralgie	2366	4,4%	9,2%
F459	Somatoforme Störung, nicht näher bezeichnet	2336	4,3%	9,1%
F03	Nicht näher bezeichnete Demenz	1987	3,7%	7,8%
F321	Mittelgradige depressive Episode	1646	3,0%	6,4%
F171	Psychische und Verhaltensstörungen durch Tabak: Schädlicher Gebrauch	1411	2,6%	5,5%
F432	Anpassungsstörungen	1197	2,2%	4,7%
F412	Angst und depressive Störung, gemischt	998	1,8%	3,9%
F331	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig mittelgradige Episode	915	1,7%	3,6%
F102	Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol: Abhängigkeitssyndrom	912	1,7%	3,6%
F322	Schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome	908	1,7%	3,5%
F339	Rezidivierende depressive Störung, nicht näher bezeichnet	881	1,6%	3,4%
F328	Sonstige depressive Episoden	863	1,6%	3,4%

G409	Epilepsie, nicht näher bezeichnet	841	1,5%	3,3%
F419	Angststörung, nicht näher bezeichnet	794	1,5%	3,1%
G2581	Syndrom der unruhigen Beine [Restless-Legs-Syndrom]	760	1,4%	3,0%
F450	Somatisierungsstörung	736	1,4%	2,9%
R451	Ruhelosigkeit und Erregung	706	1,3%	2,8%
F430	Akute Belastungsreaktion	703	1,3%	2,7%
F411	Generalisierte Angststörung	660	1,2%	2,6%
F320	Leichte depressive Episode	654	1,2%	2,6%
F069	Nicht näher bezeichnete organische psychische Störung aufgrund einer Schädigung oder Funktionsstörung des Gehirns oder einer körperlichen Krankheit	652	1,2%	2,5%
F332	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode ohne psychotische Symptome	646	1,2%	2,5%
F341	Dysthymia	629	1,2%	2,5%
F4541	Chronische Schmerzstörung mit somatischen und psychischen Faktoren	605	1,1%	2,4%
F480	Neurasthenie	594	1,1%	2,3%
F101	Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol: Schädlicher Gebrauch	549	1,0%	2,1%
F439	Reaktion auf schwere Belastung, nicht näher bezeichnet	512	0,9%	2,0%
F172	Psychische und Verhaltensstörungen durch Tabak: Abhängigkeitssyndrom	492	0,9%	1,9%
F019	Vaskuläre Demenz, nicht näher bezeichnet	482	0,9%	1,9%
F410	Panikstörung [episodisch paroxysmale Angst]	480	0,9%	1,9%
F132	Psychische und Verhaltensstörungen durch Sedativa oder Hypnotika: Abhängigkeitssyndrom	474	0,9%	1,9%
F458	Sonstige somatoforme Störungen	461	0,8%	1,8%
F200	Paranoide Schizophrenie	458	0,8%	1,8%
F001	Demenz bei Alzheimer-Krankheit, mit spätem Beginn (Typ 1)	393	0,7%	1,5%
F070	Organische Persönlichkeitsstörung	384	0,7%	1,5%
F452	Hypochondrische Störung	362	0,7%	1,4%
F99	Psychische Störung ohne nähere Angabe	361	0,7%	1,4%

Beim Vergleich der Häufigkeiten (Anteil an der Gruppe) der Nennungen der ICD-Kodes der OLU-Gruppe mit den Häufigkeiten derselben Kodes der ILU-Gruppe wurden 199 Kodes der OLU-Gruppe in der ILU-Gruppe nicht angetroffen. Die angetroffenen Kodes bedeuten, daß in der ILU-Gruppe alle Diagnosen als Komorbiditäten oder Diagnosewechsel im Beobachtungszeitraum vertreten waren, die in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use hätten motiviert haben können, sofern es sich nicht um scheinbaren Off-Label-Use infolge unvollständiger Kodierung handelte. 514 Kodes waren in der OLU-Gruppe häufiger als in der ILU-Gruppe, 1.497 Kodes in der ILU-Gruppe (Abb. 3.8.14.2.6.1). Formallogisch kann nicht davon ausgegangen werden, nur die in der OLU-Gruppe häufigeren Diagnosen kämen als Motiv für einen Off-Label-Use in Frage, denn z.B. eine Komorbidität in der ILU-Gruppe kann sehr wohl in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use initiiert haben. Zu den – nicht zwangsläufig disjunkten - Diagnosen mit den größten Unterschieden der

Häufigkeiten gehörten Schizophrenien, die den Off-Label-Use sinnvoll erklären könnten (Tab. 3.8.14.2.6.2), wobei die Unterschiede derart gering waren, daß sich diese Auswertungsstrategie als wenig ergiebig erwies.

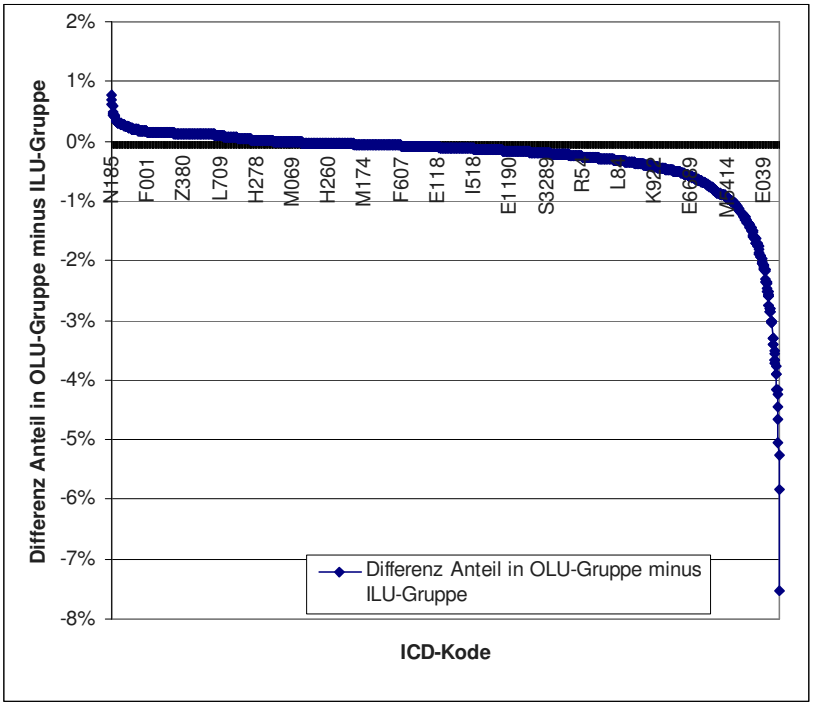


Abbildung 3.8.14.2.6.1: Verordnung von Nitrazepam außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe)

Tabelle 3.8.14.2.6.2: Verordnung von Nitrazepam außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Die 10 Diagnosen mit den größten Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) der Diagnosen (9% der ILU-Gruppe, 15% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	Differenz Anteil in OLU-Gruppe minus ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an ILU total	ErsterWert von Anteil an OLU-Gruppe	ErsterWert von ICD_TITEL_2010/2011
N185	0,77%	1,61%	2,38%	Chronische Nierenkrankheit, Stadium 5
F200	0,70%	1,09%	1,79%	Paranoide Schizophrenie
D638	0,61%	1,71%	2,32%	Anämie bei sonstigen chronischen, anderenorts klassifizierten Krankheiten
Z491	0,60%	1,16%	1,76%	Extrakorporale Dialyse
Z992	0,50%	1,23%	1,73%	Langzeitige Abhängigkeit von Dialyse bei Niereninsuffizienz
Z940	0,47%	0,00%	0,47%	Zustand nach Nierentransplantation
Z930	0,44%	0,00%	0,44%	Vorhandensein eines Tracheostomas
F205	0,43%	0,46%	0,89%	Schizophrenes Residuum

N258	0,42%	1,15%	1,57%	Sonstige Krankheiten infolge Schädigung der tubulären Nierenfunktion
D630	0,42%	1,07%	1,49%	Anämie bei Neubildungen

Seltene Krankheiten, denen der Off-Label-Use von Nitrazepam spezifisch gegolten haben konnte, wurden nicht identifiziert.

3.8.14.3 Bewertung:

Nitrazepam wurde formal bei etwa 58% off-label verordnet bei einem breiten Spektrum psychischer Krankheiten. Dieser Off-Label-Use dürfte im wesentlichen unvollständigem Kodieren zuzuschreiben sein, indem die Grundkrankheit, aber nicht das phänomenologisch formulierte Anwendungsgebiet (soweit in der ICD abbildbar) kodiert wurde.

Als Mindestalter wurden 0 Jahre angenommen. Etwa 0,5% der Patienten waren jünger als 18 Jahre entsprechend 231 bis 260 Patienten.

Das weibliche Geschlecht hatte einen Anteil von etwa 68% an den Versicherten, was mit der Geschlechtswendigkeit von Schlafstörungen vereinbar wäre.

3.8.14.3.1 OLU-Relevanz aus Perspektive seltener Krankheiten

Seltene Krankheiten, denen der Off-Label-Use von Nitrazepam spezifisch gegolten haben konnte, wurden nicht identifiziert.

3.8.14.3.2 OLU-Relevanz aus quantitativer Perspektive

Nitrazepam wurde formal bei etwa 58% off-label eingesetzt.

3.8.15 Flunitrazepam (N05CD03)

3.8.15.1 Anwendungsgebiete (1993/2004/2017)

Kurzzeitbehandlung von Schlafstörungen

Die optimale Behandlungsdauer ist nicht festgelegt („Kurzzeitbehandlung ...“).

Das Mindestalter wurde mit 18 Jahren angenommen („...darf bei Kindern und Jugendlichen nicht angewendet werden“).

Operationalisierung der Anwendungsgebiete:

- F51.- Nichtorganische Schlafstörungen
- G47.- Schlafstörungen

Kritik der Operationalisierung:

Die Operationalisierbarkeit wurde als sehr gut bewertet, wenn auch die Operationalisierung u.U. überinklusiv zugunsten des In-Label-Use war, indem aus Gründen der Vereinfachung und Effizienz keine endständigen Kodes zugrunde gelegt wurden.

3.8.15.2 Ergebnisse:

3.8.15.2.1 Übersicht: Verordnungen nach Altersgruppen

Mit Flunitrazepam wurden n=51.246 (OLU + ILU) bzw. n=43.557 (ILU + IOLU) Patienten behandelt (Tab. 3.8.15.2.1.1). Bei 99,80% der Patienten standen der Auswertung ambulant und ggf. anläßlich eines stationären Aufenthaltes im Beobachtungszeitraum kodierte Diagnosen zur Verfügung, bei dem Rest ausschließlich anläßlich eines stationären Aufenthaltes kodierte Diagnosen. Patienten mit IOLU machten etwa 68% der OLU-Patienten aus, weshalb auf gesonderte Sichtung der Diagnosen in der IOLU-Gruppe verzichtet wurde. In erster Betrachtung gemäß Operationalisierung betrug ILU 53%, OLU 47% bzw. IOLU 38%.

Tabelle 3.8.15.2.1.1: Verordnung von Flunitrazepam im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU)

	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU	Anteil IOLU an OLU	Anteil ambulant
	16427	27130	24116	68,12%	
total	43557		51246		
total	37,7%	52,9%	47,1%		
ambulant	17278	25814	25328	68,22%	
	43092		51142		
	40,1%	50,5%	49,5%		99,80%

Die drei Gruppen (ILU, OLU, IOLU) wiesen – soweit die Datenschutzregelung dies ermessen lässt - ähnliche Altersverteilungen auf (Tab. 3.8.15.2.1.2) mit Gipfeln in der 8. Dekade.

Tabelle 3.8.15.2.1.2: Verordnung von Flunitrazepam im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU
< 1			
1 < 14	30	30	30
14 < 18	30	30	31
18 < 30	782	1038	978
30 < 40	1265	2196	1660
40 < 50	2163	2977	2975
50 < 60	2562	3445	3509
60 < 70	2497	4155	3634
70 < 80	3581	6422	5395
80 < 90	2891	5514	4764
90 < 100	624	1310	1114
>= 100	30	47	38
subtotal min	16368	27106	24099
subtotal max	16455	27164	24128
total min	43474		51205
total max	43619		51292
total min	37,7%	52,9%	47,1%
total max	37,7%	53,0%	47,0%

3.8.15.2.2 Übersicht: Verordnungen nach Geschlecht und Altersgruppen

Bei einem Anteil des weiblichen Geschlechts von etwa 58% („1“) war die Quote des OLU bei beiden Geschlechtern vergleichbar, soweit die Datenschutzregelung dies zu ermessen erlaubte (Tab. 3.8.15.2.2.1; Abb. 3.8.15.2.2.1).

Tabelle 3.8.15.2.2.1: Verordnung von Flunitrazepam im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht (1=w, 2=m) (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	SEX	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU	SEX	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU
< 1	1				2	0	0	0
1 < 14	1	30	30	30	2	30	30	30
14 < 18	1	30	30	30	2	30	30	30
18 < 30	1	333	373	418	2	449	665	560
30 < 40	1	490	684	649	2	775	1512	1011
40 < 50	1	1097	1217	1480	2	1066	1760	1495
50 < 60	1	1379	1728	1876	2	1183	1717	1633
60 < 70	1	1468	2356	2122	2	1029	1799	1512
70 < 80	1	2178	4012	3295	2	1403	2410	2100
80 < 90	1	2019	3995	3394	2	872	1519	1370
90 < 100	1	504	1140	918	2	120	170	196
>= 100	1	30	45	35	2	30	30	30
subtotal min		9471	15552	14189		6900	11555	9880
subtotal max		9558	15610	14247		6987	11642	9967

total min		25023		29741		18455		21435
total max		25168		29857		18629		21609
total min		37,8%	52,3%	47,7%		37,4%	53,9%	46,1%
total max		38,0%	52,3%	47,7%		37,5%	53,9%	46,1%
total min								51176
total max								51466
total min				58,1%				41,9%
total max				58,0%				42,0%

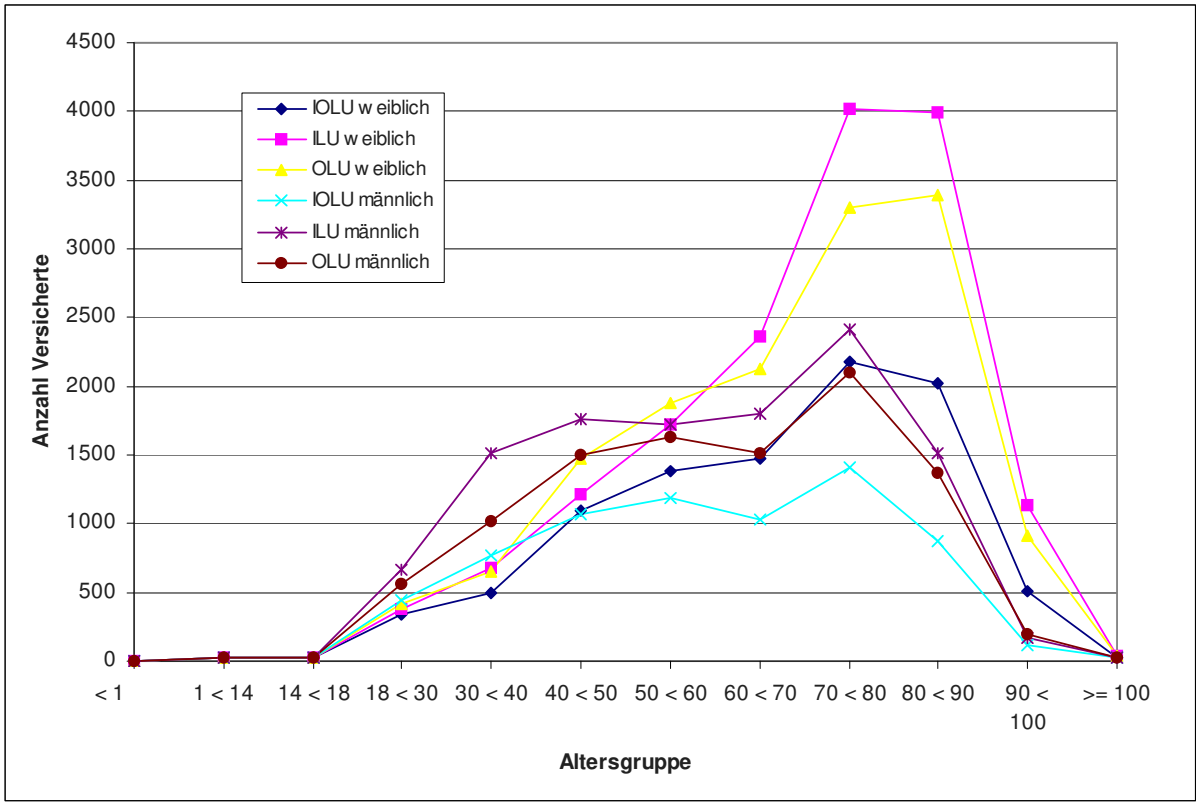


Abbildung 3.8.15.2.2.1: Verordnung von Flunitrazepam im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht

3.8.15.2.3 Analyse der Diagnosen in der In-Label-Gruppe

In der ILU-Gruppe fanden sich 36.196 Nennungen von 20 Kodes gemäß Operationalisierung, also dem 1,3Fachen der Größe der ILU-Gruppe entsprechend (Tab. 3.8.15.2.3.1). Ursachen können nur Mehrfachkodierungen sein, also Komorbiditäten und oder infolge zwischen Ärzten und über die Quartale variierender Kodiergewohnheiten wechselnde Kodes, auch unterschiedliche Kodes zum selben Sachverhalt. Dennoch ist sicher, daß jedem Versicherten der ILU-Gruppe mindestens einmal einer dieser In-Label-Kodes zugeordnet wurde. Führend war der unspezifische Kode G479 (Schlafstörung, nicht näher bezeichnet) mit etwa 61% der ILU-Gruppe.

Tabelle 3.8.15.2.3.1: Verordnung von Flunitrazepam im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU): Versicherte mit Nennung der Indikationen

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen	Anteil an ILU total
F510	Nichtorganische Insomnie	1769	4,9%	6,52%
F511	Nichtorganische Hypersomnie	30	0,1%	0,11%
F512	Nichtorganische Störung des Schlaf-Wach-Rhythmus	168	0,5%	0,62%
F513	Schlafwandeln [Somnambulismus]	30	0,1%	0,11%
F514	Pavor nocturnus	30	0,1%	0,11%
F515	Alpträume [Angstträume]	72	0,2%	0,27%
F518	Sonstige nichtorganische Schlafstörungen	627	1,7%	2,31%
F519	Nichtorganische Schlafstörung, nicht näher bezeichnet	2583	7,1%	9,52%
G470	Ein- und Durchschlafstörungen	9806	27,1%	36,14%
G471	Krankhaft gesteigertes Schlafbedürfnis	55	0,2%	0,20%
G472	Störungen des Schlaf-Wach-Rhythmus	375	1,0%	1,38%
G473	Schlafapnoe	370	1,0%	1,36%
G4730	Zentrales Schlafapnoe-Syndrom	124	0,3%	0,46%
G4731	Obstruktives Schlafapnoe-Syndrom	784	2,2%	2,89%
G4732	Schlafbezogenes Hypoventilations-Syndrom	41	0,1%	0,15%
G4738	Sonstige Schlafapnoe	159	0,4%	0,59%
G4739	Schlafapnoe, nicht näher bezeichnet	950	2,6%	3,50%
G474	Narkolepsie und Kataplexie	40	0,1%	0,15%
G478	Sonstige Schlafstörungen	1630	4,5%	6,01%
G479	Schlafstörung, nicht näher bezeichnet	16553	45,7%	61,01%
			36196	
			ILU total	27130

3.8.15.2.4 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen

Als Mindestalter wurden 18 Jahre angenommen. Gemäß Tabellen 3.8.15.2.2.1 und 3.8.15.2.4.1 waren etwa 0,07% bis 0,24% der Patienten jünger als 18 Jahre entsprechend 34 bis 121 Patienten.

Tabelle 3.8.15.2.4.1: Verordnung von Flunitrazepam im Alter von <18 Jahren (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	IOLU	ILU	OLU	ILU+OLU
< 1 min	0,00000%	0,00000%	0,00000%	0,000%
1 < 14 min	0,00230%	0,00195%	0,00195%	0,004%
14 < 18 min	0,00230%	0,00195%	0,06054%	0,062%
< 1 max	0,00000%	0,00000%	0,00000%	0,000%
1 < 14 max	0,06878%	0,05849%	0,05849%	0,117%
14 < 18 max	0,06878%	0,05849%	0,06044%	0,119%
AGEGROUP	IOLU	ILU	OLU	ILU+OLU
0 < 18 min	0,00460%	0,00391%	0,06249%	0,066%
0 < 18 max	0,13755%	0,11698%	0,11893%	0,236%

3.8.15.2.5 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen nach Geschlecht

Als Mindestalter wurden 18 Jahre angenommen. Gemäß Tabellen 3.8.15.2.2.1 und 3.8.15.2.5.1 war der Anteil von Patienten jünger als 18 Jahre bei beiden Geschlechtern vergleichbar, soweit die Datenschutzregelung eine Einschätzung zuließ.

Tabelle 3.8.15.2.5.1: Verordnung von Flunitrazepam im Alter von <18 Jahren (max/min gemäß Datenschutzregelung) nach Geschlecht

AGEGROUP	SEX	IOLU	ILU	OLU	SEX	IOLU	ILU	OLU
< 1 min	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%
1 < 14 min	1	0,004%	0,003%	0,003%	2	0,005%	0,005%	0,005%
14 < 18 min	1	0,004%	0,003%	0,003%	2	0,005%	0,005%	0,005%
< 1 max	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%
1 < 14 max	1	0,119%	0,100%	0,100%	2	0,161%	0,139%	0,139%
14 < 18 max	1	0,119%	0,100%	0,100%	2	0,161%	0,139%	0,139%
AGEGROUP	SEX	IOLU	ILU	OLU	SEX	IOLU	ILU	OLU
0 < 18 min	1	0,008%	0,007%	0,007%	2	0,011%	0,009%	0,009%
0 < 18 max	1	0,238%	0,201%	0,201%	2	0,322%	0,278%	0,278%

3.8.15.2.6 Analyse der Diagnosen in der Off-Label-Gruppe

In der OLU-Gruppe waren 1.947 Diagnosen mit 573.382 Nennungen zu sichten. An Rang 3 fand sich der Kode F329 (Depressive Episode, nicht näher bezeichnet) mit 25,8% der OLU-Gruppe, an Rang 28 der Kode F459 (Somatoforme Störung, nicht näher bezeichnet) mit 8,9% der OLU-Gruppe (Tab. 3.8.15.2.6.1). Insgesamt fand sich ein breites Spektrum i.w. psychischer Krankheiten. Die disjunkten unter den 30 häufigsten Kodes konnten den Off-Label-Use vollständig (etwa 126%) erklären, sofern man die Möglichkeit wechselnder Kodierungen im Beobachtungszeitraum ignorierte.

Tabelle 3.8.15.2.6.1: Verordnung von Flunitrazepam außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): die 30 häufigsten Diagnosen aus Kapitel F inklusive ausgewählter Kodes aus Kapitel G, M und R (249% der Nennungen, 187% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
F329	Depressive Episode, nicht näher bezeichnet	6220	8,5%	25,8%
M545	Kreuzschmerz	2734	3,7%	11,3%
M544	Lumboischialgie	2364	3,2%	9,8%
F459	Somatoforme Störung, nicht näher bezeichnet	2138	2,9%	8,9%
F03	Nicht näher bezeichnete Demenz	1984	2,7%	8,2%
F171	Psychische und Verhaltensstörungen durch Tabak: Schädlicher Gebrauch	1943	2,6%	8,1%
M542	Zervikalneuralgie	1854	2,5%	7,7%
F321	Mittelgradige depressive Episode	1846	2,5%	7,7%
F192	Psychische und Verhaltensstörungen durch multiplen Substanzgebrauch und Konsum anderer psychotroper Substanzen: Abhängigkeitssyndrom	1826	2,5%	7,6%

F112	Psychische und Verhaltensstörungen durch Opioide: Abhängigkeitssyndrom	1437	2,0%	6,0%
F322	Schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome	1417	1,9%	5,9%
F132	Psychische und Verhaltensstörungen durch Sedativa oder Hypnotika: Abhängigkeitssyndrom	1363	1,9%	5,7%
F102	Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol: Abhängigkeitssyndrom	1279	1,7%	5,3%
F432	Anpassungsstörungen	1231	1,7%	5,1%
F200	Paranoide Schizophrenie	1217	1,7%	5,0%
F332	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode ohne psychotische Symptome	1077	1,5%	4,5%
F331	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig mittelgradige Episode	1069	1,5%	4,4%
F339	Rezidivierende depressive Störung, nicht näher bezeichnet	1030	1,4%	4,3%
F29	Nicht näher bezeichnete nichtorganische Psychose	982	1,3%	4,1%
F172	Psychische und Verhaltensstörungen durch Tabak: Abhängigkeitssyndrom	978	1,3%	4,1%
R451	Ruhelosigkeit und Erregung	970	1,3%	4,0%
F411	Generalisierte Angststörung	955	1,3%	4,0%
F412	Angst und depressive Störung, gemischt	948	1,3%	3,9%
G409	Epilepsie, nicht näher bezeichnet	939	1,3%	3,9%
F328	Sonstige depressive Episoden	937	1,3%	3,9%
F419	Angststörung, nicht näher bezeichnet	936	1,3%	3,9%
G439	Migräne, nicht näher bezeichnet	908	1,2%	3,8%
F191	Psychische und Verhaltensstörungen durch multiplen Substanzgebrauch und Konsum anderer psychotroper Substanzen: Schädlicher Gebrauch	877	1,2%	3,6%
F131	Psychische und Verhaltensstörungen durch Sedativa oder Hypnotika: Schädlicher Gebrauch	855	1,2%	3,5%
F101	Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol: Schädlicher Gebrauch	817	1,1%	3,4%

Beim Vergleich der Häufigkeiten (Anteil an der Gruppe) der Nennungen der ICD-Kodes der OLU-Gruppe mit den Häufigkeiten derselben Kodes der ILU-Gruppe wurden 56 Kodes der OLU-Gruppe in der ILU-Gruppe nicht angetroffen. Die angetroffenen Kodes bedeuten, daß in der ILU-Gruppe alle Diagnosen als Komorbiditäten oder Diagnosewechsel im Beobachtungszeitraum vertreten waren, die in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use hätten motiviert haben können, sofern es sich nicht um scheinbaren Off-Label-Use infolge unvollständiger Kodierung handelte. 416 Kodes waren in der OLU-Gruppe häufiger als in der ILU-Gruppe, 1.531 Kodes in der ILU-Gruppe (Abb. 3.8.15.2.6.1). Formallogisch kann nicht davon ausgegangen werden, nur die in der OLU-Gruppe häufigeren Diagnosen kämen als Motiv für einen Off-Label-Use in Frage, denn z.B. eine Komorbidität in der ILU-Gruppe kann sehr wohl in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use initiiert haben. Zu den – nicht zwangsläufig disjunkten - Diagnosen mit den größten Unterschieden der Häufigkeiten gehörten Schizophrenien, die den Off-Label-Use sinnvoll erklären könnten (Tab.

3.8.15.2.6.2), wobei die Unterschiede derart gering waren, daß sich diese Auswertungsstrategie als wenig ergiebig erwies.

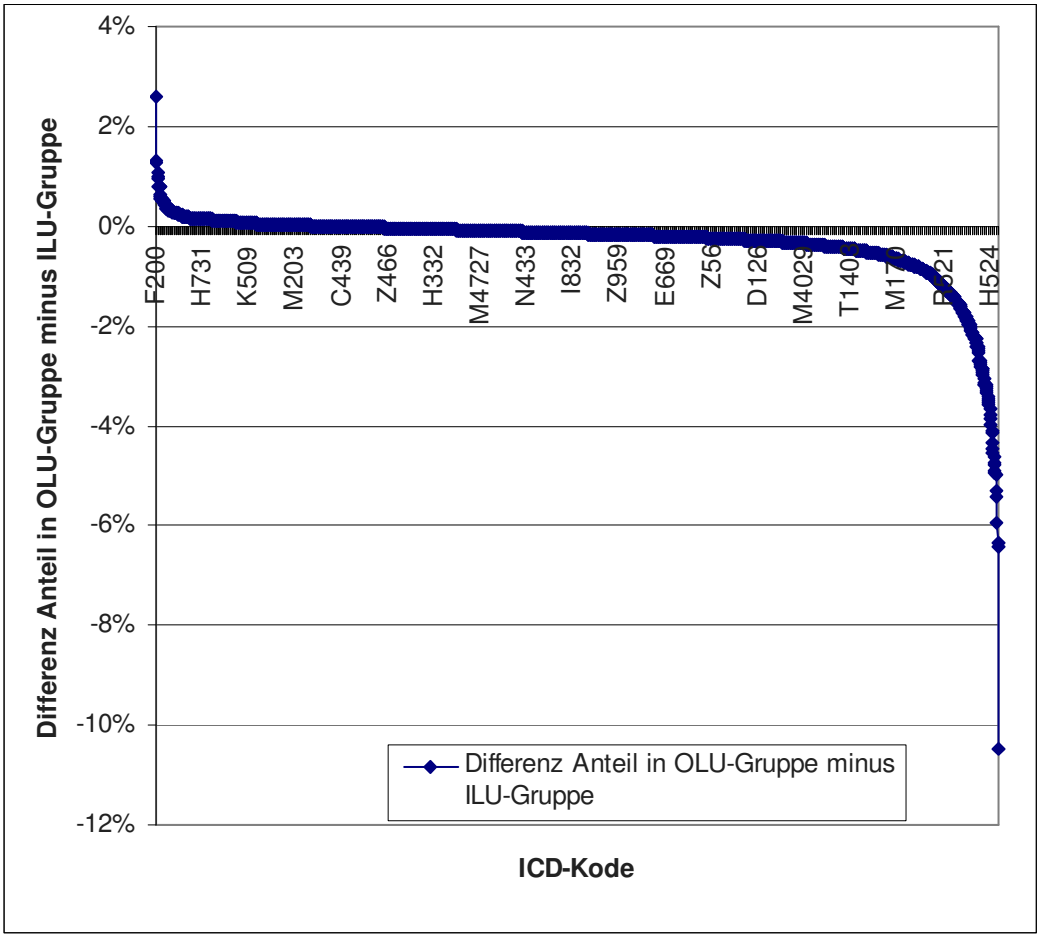


Abbildung 3.8.15.2.6.1: Verordnung von Flunitrazepam außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe)

Tabelle 3.8.15.2.6.2: Verordnung von Flunitrazepam außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Die 10 Diagnosen mit den größten Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) der Diagnosen (18% der ILU-Gruppe, 29% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	Differenz Anteil in OLU-Gruppe minus ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an ILU total	ErsterWert von Anteil an OLU-Gruppe	ErsterWert von ICD_TITEL_2010/2011
F200	2,61%	2,43%	5,05%	Paranoide Schizophrenie
N185	1,30%	1,44%	2,74%	Chronische Nierenkrankheit, Stadium 5
F209	1,26%	1,61%	2,87%	Schizophrenie, nicht näher bezeichnet
Z992	1,06%	1,12%	2,18%	Langzeitige Abhängigkeit von Dialyse bei Niereninsuffizienz
Z491	1,00%	1,09%	2,09%	Extrakorporale Dialyse

F205	0,94%	0,88%	1,82%	Schizophrenes Residuum
R15	0,81%	5,57%	6,38%	Stuhlinkontinenz
F799	0,81%	0,35%	1,16%	Nicht näher bezeichnete Intelligenzminderung: Ohne Angabe einer Verhaltensstörung
F29	0,80%	3,27%	4,07%	Nicht näher bezeichnete nichtorganische Psychose
F252	0,63%	0,46%	1,09%	Gemischte schizoaffektive Störung

Seltene Krankheiten, denen der Off-Label-Use von Flunitrazepam spezifisch gegolten haben konnte, wurden nicht identifiziert.

3.8.15.3 Bewertung:

Flunitrazepam wurde formal bei etwa 47% off-label verordnet bei einem breiten Spektrum psychischer Krankheiten. Dieser Off-Label-Use dürfte im wesentlichen unvollständigem Kodieren zuzuschreiben sein, indem die Grundkrankheit, aber nicht das phänomenologisch formulierte Anwendungsgebiet (soweit in der ICD abbildbar) kodiert wurde.

Als Mindestalter wurden 18 Jahre angenommen. Etwa 0,07% bis 0,24% der Patienten waren jünger als 18 Jahre entsprechend 34 bis 121 Patienten.

Das weibliche Geschlecht hatte einen Anteil von etwa 58% an den Versicherten, was mit der Geschlechtswendigkeit von Schlafstörungen vereinbar wäre.

3.8.15.3.1 OLU-Relevanz aus Perspektive seltener Krankheiten

Seltene Krankheiten, denen der Off-Label-Use von Flunitrazepam spezifisch gegolten haben konnte, wurden nicht identifiziert.

3.8.15.3.2 OLU-Relevanz aus quantitativer Perspektive

Flunitrazepam wurde formal bei etwa 47% off-label eingesetzt.

3.8.16 Triazolam (N05CD05)

3.8.16.1 Anwendungsgebiete (1979/2004/2016)

Kurzzeitbehandlung von Schlafstörungen

Triazolam ist aufgrund seiner kurzen Halbwertszeit insbesondere bei Einschlafstörungen angezeigt.

Die optimale Behandlungsdauer ist nicht festgelegt („Die Dauer der Anwendung sollte so kurz wie möglich sein").

Das Mindestalter wurde mit 18 Jahren angenommen („...Gegenanzeigen: ... Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren").

Operationalisierung der Anwendungsgebiete:

- F51.- Nichtorganische Schlafstörungen
- G47.- Schlafstörungen

Kritik der Operationalisierung:

Die Operationalisierbarkeit wurde als sehr gut bewertet, wenn auch die Operationalisierung u.U. überinklusiv zugunsten des In-Label-Use war, indem aus Gründen der Vereinfachung und Effizienz keine endständigen Kodes zugrunde gelegt wurden.

3.8.16.2 Ergebnisse:

3.8.16.2.1 Übersicht: Verordnungen nach Altersgruppen

Mit Triazolam wurden n=12.230 (OLU + ILU) bzw. n=10.605 (ILU + IOLU) Patienten behandelt (Tab. 3.8.16.2.1.1). Bei 99,63% der Patienten standen der Auswertung ambulant und ggf. anläßlich eines stationären Aufenthaltes im Beobachtungszeitraum kodierte Diagnosen zur Verfügung, bei dem Rest ausschließlich anläßlich eines stationären Aufenthaltes kodierte Diagnosen. Patienten mit IOLU machten etwa 71% der OLU-Patienten aus, weshalb auf gesonderte Sichtung der Diagnosen in der IOLU-Gruppe verzichtet wurde. In erster Betrachtung gemäß Operationalisierung betrug ILU 54%, OLU 46% bzw. IOLU 38%.

Tabelle 3.8.16.2.1.1: Verordnung von Triazolam im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU)

	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU	Anteil IOLU an OLU	Anteil ambulant
	3989	6616	5614	71,05%	
total	10605		12230		
total	37,6%	54,1%	45,9%		
ambulant	4118	6367	5818	70,78%	
	10485		12185		
	39,3%	52,3%	47,7%		99,63%

Die drei Gruppen (ILU, OLU, IOLU) wiesen – soweit die Datenschutzregelung dies ermessen lässt - ähnliche Altersverteilungen auf (Tab. 3.8.16.2.1.2) mit Gipfeln in der 8. Dekade.

Tabelle 3.8.16.2.1.2: Verordnung von Triazolam im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU
< 1			
1 < 14	30		30
14 < 18	30	30	30
18 < 30	95	117	116
30 < 40	142	198	169
40 < 50	402	508	480
50 < 60	571	829	715
60 < 70	820	1260	1068
70 < 80	1123	1903	1589
80 < 90	703	1483	1231
90 < 100	126	308	235
>= 100	30	30	30
subtotal min	3985	6608	5606
subtotal max	4072	6666	5693
total min	10593		12214
total max	10738		12359
total min	37,6%	54,1%	45,9%
total max	37,9%	53,9%	46,1%

3.8.16.2.2 Übersicht: Verordnungen nach Geschlecht und Altersgruppen

Bei einem Anteil des weiblichen Geschlechts von etwa 67% („1“) war die Quote des OLU bei beiden Geschlechtern vergleichbar, soweit die Datenschutzregelung dies zu ermessen erlaubte (Tab. 3.8.16.2.2.1; Abb. 3.8.16.2.2.1).

Tabelle 3.8.16.2.2.1: Verordnung von Triazolam im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht (1=w, 2=m) (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	SEX	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU	SEX	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU
< 1	1				2	0	0	0
1 < 14	1	30		30	2	0	0	0
14 < 18	1	30	30	30	2	30	30	30
18 < 30	1	64	60	78	2	31	57	38
30 < 40	1	85	107	99	2	57	91	70
40 < 50	1	241	285	293	2	161	223	187
50 < 60	1	373	518	459	2	198	311	256
60 < 70	1	543	818	685	2	277	442	383
70 < 80	1	764	1242	1088	2	359	661	501
80 < 90	1	517	1130	924	2	186	353	307

90 < 100	1	109	254	203	2	30	54	32
>= 100	1	30	30	30	2	0	30	30
subtotal min		2699	4416	3832		1271	2194	1776
subtotal max		2786	4474	3919		1329	2252	1834
total min		7115		8248		3465		3970
total max		7260		8393		3581		4086
total min		37,9%	53,5%	46,5%		36,7%	55,3%	44,7%
total max		38,4%	53,3%	46,7%		37,1%	55,1%	44,9%
total min								12218
total max								12479
total min				67,5%				32,5%
total max				67,3%				32,7%

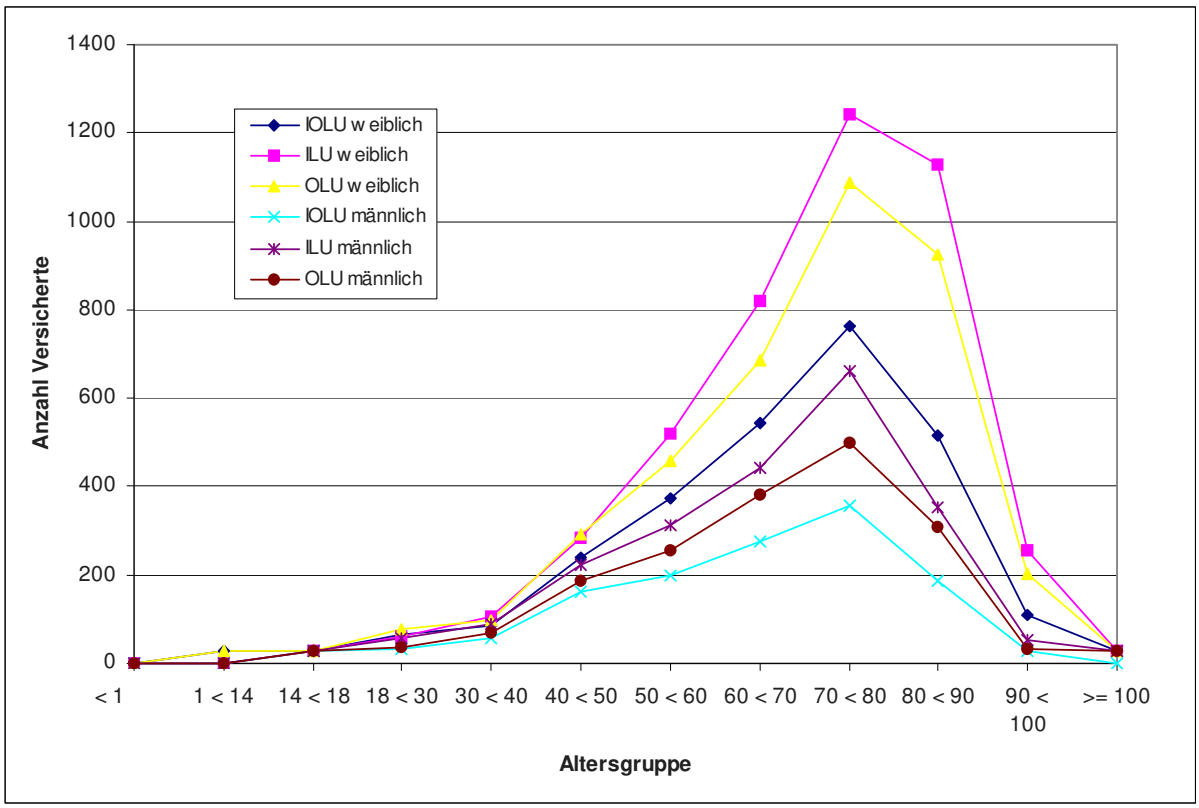


Abbildung 3.8.16.2.2.1: Verordnung von Triazolam im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht

3.8.16.2.3 Analyse der Diagnosen in der In-Label-Gruppe

In der ILU-Gruppe fanden sich 8.545 Nennungen von 20 Kodes gemäß Operationalisierung, also dem 1,3Fachen der Größe der ILU-Gruppe entsprechend (Tab. 3.8.16.2.3.1). Ursachen können nur Mehrfachkodierungen sein, also Komorbiditäten und oder infolge zwischen Ärzten und über die Quartale variierender Kodiergewohnheiten wechselnde Kodes, auch unterschiedliche Kodes zum selben Sachverhalt. Dennoch ist sicher, daß jedem Versicherten der ILU-Gruppe mindestens einmal einer dieser In-Label-Kodes zugeordnet wurde. Führend war der unspezifische Kode G479 (Schlafstörung, nicht näher bezeichnet) mit etwa 59% der ILU-Gruppe.

Tabelle 3.8.16.2.3.1: Verordnung von Triazolam im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU): Versicherte mit Nennung der Indikationen

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen	Anteil an ILU total
F510	Nichtorganische Insomnie	318	3,7%	4,81%
F511	Nichtorganische Hypersomnie	30	0,4%	0,45%
F512	Nichtorganische Störung des Schlaf-Wach-Rhythmus	40	0,5%	0,60%
F513	Schlafwandeln [Somnambulismus]	30	0,4%	0,45%
F514	Pavor nocturnus	30	0,4%	0,45%
F515	Alpträume [Angstträume]	30	0,4%	0,45%
F518	Sonstige nichtorganische Schlafstörungen	140	1,6%	2,12%
F519	Nichtorganische Schlafstörung, nicht näher bezeichnet	629	7,4%	9,51%
G470	Ein- und Durchschlafstörungen	2230	26,1%	33,71%
G471	Krankhaft gesteigertes Schlafbedürfnis	30	0,4%	0,45%
G472	Störungen des Schlaf-Wach-Rhythmus	72	0,8%	1,09%
G473	Schlafapnoe	101	1,2%	1,53%
G4730	Zentrales Schlafapnoe-Syndrom	30	0,4%	0,45%
G4731	Obstruktives Schlafapnoe-Syndrom	229	2,7%	3,46%
G4732	Schlafbezogenes Hypoventilations-Syndrom	30	0,4%	0,45%
G4738	Sonstige Schlafapnoe	41	0,5%	0,62%
G4739	Schlafapnoe, nicht näher bezeichnet	275	3,2%	4,16%
G474	Narkolepsie und Kataplexie	30	0,4%	0,45%
G478	Sonstige Schlafstörungen	306	3,6%	4,63%
G479	Schlafstörung, nicht näher bezeichnet	3924	45,9%	59,31%
			8545	
			ILU total	6616

3.8.16.2.4 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen

Als Mindestalter wurden 18 Jahre angenommen. Gemäß Tabellen 3.8.16.2.2.1 und 3.8.16.2.4.1 waren etwa 0,03% bis 0,7% der Patienten jünger als 18 Jahre entsprechend 3 bis 90 Patienten.

Tabelle 3.8.16.2.4.1: Verordnung von Triazolam im Alter von <18 Jahren (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	IOLU	ILU	OLU	ILU+OLU
< 1 min	0,00000%	0,00000%	0,00000%	0,000%
1 < 14 min	0,00944%	0,00000%	0,00819%	0,008%
14 < 18 min	0,00944%	0,00819%	0,00819%	0,016%
< 1 max	0,00000%	0,00000%	0,00000%	0,000%
1 < 14 max	0,27938%	0,00000%	0,24274%	0,243%
14 < 18 max	0,27938%	0,24274%	0,24274%	0,485%
AGEGROUP	IOLU	ILU	OLU	ILU+OLU
0 < 18 min	0,01888%	0,00819%	0,01637%	0,025%
0 < 18 max	0,55876%	0,24274%	0,48548%	0,728%

3.8.16.2.5 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen nach Geschlecht

Als Mindestalter wurden 18 Jahre angenommen. Gemäß Tabellen 3.8.16.2.2.1 und 3.8.16.2.5.1 war der Anteil von Patienten jünger als 18 Jahre bei beiden Geschlechtern vergleichbar, soweit die Datenschutzregelung eine Einschätzung zuließ.

Tabelle 3.8.16.2.5.1: Verordnung von Triazolam im Alter von <18 Jahren (max/min gemäß Datenschutzregelung) nach Geschlecht

AGEGROUP	SEX	IOLU	ILU	OLU	SEX	IOLU	ILU	OLU
< 1 min	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%
1 < 14 min	1	0,014%	0,000%	0,012%	2	0,000%	0,000%	0,000%
14 < 18 min	1	0,014%	0,012%	0,012%	2	0,029%	0,025%	0,025%
< 1 max	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%
1 < 14 max	1	0,413%	0,000%	0,357%	2	0,000%	0,000%	0,000%
14 < 18 max	1	0,413%	0,357%	0,357%	2	0,838%	0,734%	0,734%
AGEGROUP	SEX	IOLU	ILU	OLU	SEX	IOLU	ILU	OLU
0 < 18 min	1	0,028%	0,012%	0,024%	2	0,029%	0,025%	0,025%
0 < 18 max	1	0,826%	0,357%	0,715%	2	0,838%	0,734%	0,734%

3.8.16.2.6 Analyse der Diagnosen in der Off-Label-Gruppe

In der OLU-Gruppe waren 688 Diagnosen mit 98.532 Nennungen zu sichten. An Rang 4 fand sich der Kode F329 (Depressive Episode, nicht näher bezeichnet) mit 21,2% der OLU-Gruppe, an Rang 34 der Kode F459 (Somatoforme Störung, nicht näher bezeichnet) mit 8,4% der OLU-Gruppe (Tab. 3.8.16.2.6.1). Insgesamt fand sich ein breites Spektrum i.w. psychischer Krankheiten. Die disjunkten unter den 49 häufigsten Kodes aus Kapitel F und ausgewählter Kodes aus Kapitel G, M und R konnten den Off-Label-Use fast vollständig (etwa 90%) erklären, sofern man die Möglichkeit wechselnder Kodierungen im Beobachtungszeitraum ignorierte.

Tabelle 3.8.16.2.6.1: Verordnung von Triazolam außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): die 10 häufigsten Diagnosen aus Kapitel F inklusive ausgewählter Kodes aus Kapitel G, M und R (57% der Nennungen, 87% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
F329	Depressive Episode, nicht näher bezeichnet	1190	13,7%	21,2%
M545	Kreuzschmerz	661	7,6%	11,8%
M544	Lumboischialgie	576	6,6%	10,3%
M542	Zervikalneuralgie	568	6,5%	10,1%
F459	Somatoforme Störung, nicht näher bezeichnet	473	5,5%	8,4%
F321	Mittelgradige depressive Episode	378	4,4%	6,7%
F03	Nicht näher bezeichnete Demenz	301	3,5%	5,4%
F171	Psychische und Verhaltensstörungen durch Tabak: Schädlicher Gebrauch	295	3,4%	5,3%
G439	Migräne, nicht näher bezeichnet	236	2,7%	4,2%
F322	Schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome	220	2,5%	3,9%

Beim Vergleich der Häufigkeiten (Anteil an der Gruppe) der Nennungen der ICD-Kodes der OLU-Gruppe mit den Häufigkeiten derselben Kodes der ILU-Gruppe wurden 11 Kodes der OLU-Gruppe in der ILU-Gruppe nicht angetroffen. Die angetroffenen Kodes bedeuten, daß in der ILU-Gruppe alle Diagnosen als Komorbiditäten oder Diagnosewechsel im Beobachtungszeitraum vertreten waren, die in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use hätten motiviert haben können, sofern es sich nicht um scheinbaren Off-Label-Use infolge unvollständiger Kodierung handelte. 87 Kodes waren in der OLU-Gruppe häufiger als in der ILU-Gruppe, 601 Kodes in der ILU-Gruppe (Abb. 3.8.16.2.6.1). Formallogisch kann nicht davon ausgegangen werden, nur die in der OLU-Gruppe häufigeren Diagnosen kämen als Motiv für einen Off-Label-Use in Frage, denn z.B. eine Komorbidität in der ILU-Gruppe kann sehr wohl in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use initiiert haben. Zu den – nicht zwangsläufig disjunkten - Diagnosen mit den größten Unterschieden der Häufigkeiten gehörten nur wenige, die den Off-Label-Use sinnvoll erklären könnten (Tab. 3.8.16.2.6.2), wobei die Unterschiede derart gering waren, daß sich diese Auswertungsstrategie als nicht ergiebig erwies.

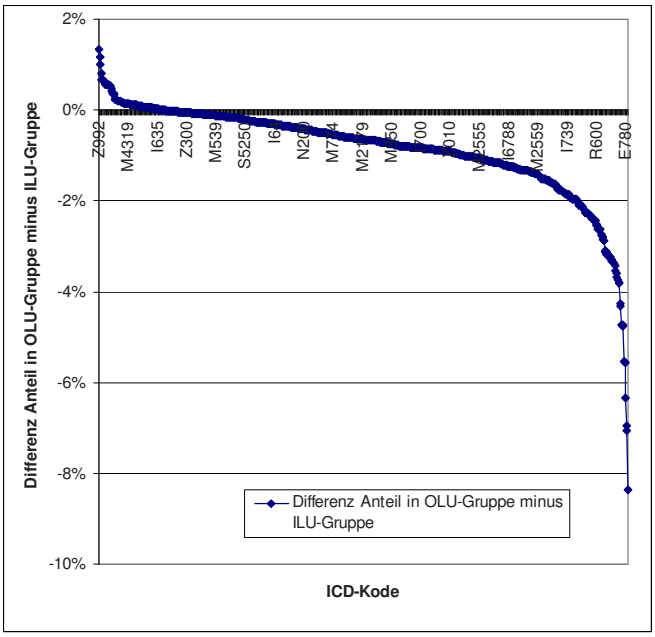


Abbildung 3.8.16.2.6.1: Verordnung von Triazolam außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe)

Tabelle 3.8.16.2.6.2: Verordnung von Triazolam außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Die 10 Diagnosen mit den größten Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) der Diagnosen (4% der ILU-Gruppe, 13% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	Differenz Anteil in OLU-Gruppe minus ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an ILU total	ErsterWert von Anteil an OLU-Gruppe	ErsterWert von ICD_TITEL_2010/2011
Z992	1,33%	0,48%	1,82%	Langzeitige Abhängigkeit von Dialyse bei Niereninsuffizienz
Z491	1,17%	0,45%	1,62%	Extrakorporale Dialyse
N185	0,99%	1,27%	2,26%	Chronische Nierenkrankheit, Stadium 5
D648	0,81%	0,76%	1,57%	Sonstige näher bezeichnete Anämien
M2561	0,68%	0,00%	0,68%	Gelenksteife, anderenorts nicht klassifiziert: Schulterregion [Klavikula, Skapula, Akromioklavikular-, Schulter-, Sternoklavikulargelenk]
D638	0,67%	1,47%	2,14%	Anämie bei sonstigen chronischen, anderenorts klassifizierten Krankheiten
G309	0,64%	0,00%	0,64%	Alzheimer-Krankheit, nicht näher bezeichnet
I361	0,64%	0,00%	0,64%	Nichtrheumatische Trikuspidalklappeninsuffizienz
F200	0,57%	0,00%	0,57%	Paranoide Schizophrenie
H533	0,57%	0,00%	0,57%	Sonstige Störungen des binokularen Sehens

Seltene Krankheiten, denen der Off-Label-Use von Triazolam spezifisch gegolten haben konnte, wurden nicht identifiziert.

3.8.16.3 Bewertung:

Triazolam wurde formal bei etwa 46% off-label verordnet bei einem breiten Spektrum psychischer Krankheiten. Dieser Off-Label-Use dürfte im wesentlichen unvollständigem Kodieren zuzuschreiben sein, indem die Grundkrankheit, aber nicht das phänomenologisch formulierte Anwendungsgebiet (soweit in der ICD abbildbar) kodiert wurde.

Als Mindestalter wurden 18 Jahre angenommen. Etwa 0,03% bis 0,7% der Patienten waren jünger als 18 Jahre entsprechend 3 bis 90 Patienten.

Das weibliche Geschlecht hatte einen Anteil von etwa 67% an den Versicherten, was mit der Geschlechtswendigkeit von Schlafstörungen vereinbar wäre.

3.8.16.3.1 OLU-Relevanz aus Perspektive seltener Krankheiten

Seltene Krankheiten, denen der Off-Label-Use von Triazolam spezifisch gegolten haben konnte, wurden nicht identifiziert.

3.8.16.3.2 OLU-Relevanz aus quantitativer Perspektive

Triazolam wurde formal bei etwa 46% off-label eingesetzt.

3.8.17 Lormetazepam (N05CD06)

3.8.17.1 Anwendungsgebiete (1983/2004/2016)

Dieses Arzneimittel ist ein Hypnotikum.

Kurzzeitbehandlung der Schlaflosigkeit (gekennzeichnet durch erschwertes Einschlafen und häufiges nächtliches Aufwachen).

Lormetazepam ist nur bei schwerwiegenden Schlafstörungen angezeigt, die den Patienten stark beeinträchtigen oder belasten.

Als Prämedikation und postoperativ bei chirurgischen und diagnostischen Eingriffen (z. B. in der Anästhesiologie).

Die optimale Behandlungsdauer ist nicht festgelegt („Die Dauer der Anwendung sollte so kurz wie möglich sein“).

Das Mindestalter wurde mit 18 Jahren angenommen („Die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen ist kontraindiziert, abgesehen von der Anwendung vor diagnostischen oder operativen Maßnahmen (Anästhesiologie, Intensivmedizin)“).

Operationalisierung der Anwendungsgebiete:

- F51.- Nichtorganische Schlafstörungen
- G47.- Schlafstörungen

Kritik der Operationalisierung:

Die Operationalisierbarkeit wurde als sehr gut bewertet, wenn auch die Operationalisierung u.U. überinklusiv zugunsten des In-Label-Use war, indem aus Gründen der Vereinfachung und Effizienz keine endständigen Kodes zugrunde gelegt wurden. Die prä- bzw. postoperative Medikation ließ sich nicht operationalisieren, wobei erwartet wurde, daß sie quantitativ in der ambulanten Versorgung keine bedeutsame Rolle spielen würde.

3.8.17.2 Ergebnisse:

3.8.17.2.1 Übersicht: Verordnungen nach Altersgruppen

Mit Lormetazepam wurden n=97.081 (OLU + ILU) bzw. n=83.996 (ILU + IOLU) Patienten behandelt (Tab. 3.8.17.2.1.1). Bei 99,80% der Patienten standen der Auswertung ambulant und ggf. anläßlich eines stationären Aufenthaltes im Beobachtungszeitraum kodierte Diagnosen zur Verfügung, bei dem Rest ausschließlich anläßlich eines stationären Aufenthaltes kodierte Diagnosen. Patienten mit IOLU machten etwa 74% der OLU-Patienten aus, weshalb auf gesonderte Sichtung der Diagnosen in der IOLU-Gruppe verzichtet wurde. In erster Betrachtung gemäß Operationalisierung betrug ILU 49%, OLU 51% bzw. IOLU 43%.

Tabelle 3.8.17.2.1.1: Verordnung von Lormetazepam im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU)

	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU	Anteil IOLU an OLU	Anteil ambulant
	36399	47597	49484	73,56%	
total	83996		97081		
total	43,3%	49,0%	51,0%		
ambulant	37923	45382	51504	73,63%	
	83305		96886		
	45,5%	46,8%	53,2%		99,80%

Die drei Gruppen (ILU, OLU, IOLU) wiesen – soweit die Datenschutzregelung dies ermessen lässt - ähnliche Altersverteilungen auf (Tab. 3.8.17.2.1.2) mit Gipfeln in der 8. Dekade.

Tabelle 3.8.17.2.1.2: Verordnung von Lormetazepam im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU
< 1	30		30
1 < 14	30	30	30
14 < 18	48	33	61
18 < 30	1020	906	1199
30 < 40	1832	1673	2193
40 < 50	4166	4160	5100
50 < 60	5831	6741	7347
60 < 70	6792	8963	9040
70 < 80	9129	13174	12736
80 < 90	6309	9883	9718
90 < 100	1234	1996	2034
>= 100	30	64	39
subtotal min	36364	47594	49469
subtotal max	36451	47623	49527
total min	83958		97063
total max	84074		97150
total min	43,3%	49,0%	51,0%
total max	43,4%	49,0%	51,0%

3.8.17.2.2 Übersicht: Verordnungen nach Geschlecht und Altersgruppen

Bei einem Anteil des weiblichen Geschlechts von etwa 68% („1“) war die Quote des OLU bei beiden Geschlechtern vergleichbar, soweit die Datenschutzregelung dies zu ermessen erlaubte (Tab. 3.8.17.2.2.1; Abb. 3.8.17.2.2.1).

Tabelle 3.8.17.2.2.1: Verordnung von Lormetazepam im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht (1=w, 2=m) (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	SEX	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU	SEX	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU
< 1	1	30		30	2	0	0	0
1 < 14	1	30	30	30	2	30	30	30
14 < 18	1	30	30	38	2	30	30	30
18 < 30	1	645	526	753	2	375	380	446
30 < 40	1	1121	958	1333	2	711	715	860
40 < 50	1	2650	2498	3198	2	1516	1662	1902
50 < 60	1	3797	4359	4735	2	2034	2382	2612
60 < 70	1	4493	5931	5926	2	2299	3032	3114
70 < 80	1	6178	9177	8671	2	2951	3997	4065
80 < 90	1	4638	7594	7318	2	1671	2289	2400
90 < 100	1	996	1671	1694	2	238	325	340
>= 100	1	30	57	35	2	30	30	30
subtotal min		24522	32773	33703		11798	14785	15742
subtotal max		24638	32831	33761		11885	14872	15829
total min		57295		66476		26583		30527
total max		57469		66592		26757		30701
total min		42,8%	49,3%	50,7%		44,4%	48,4%	51,6%
total max		42,9%	49,3%	50,7%		44,4%	48,4%	51,6%
total min								97003
total max								97293
total min				68,5%				31,5%
total max				68,4%				31,6%

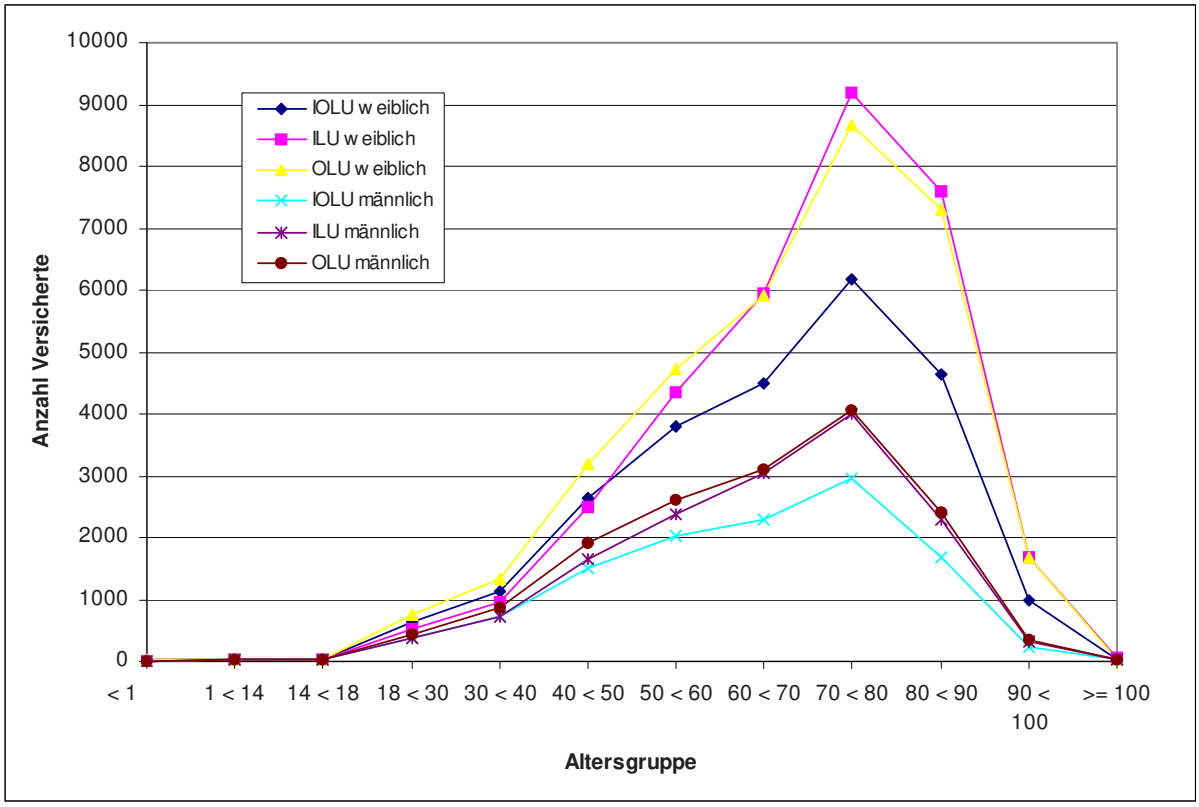


Abbildung 3.8.17.2.2.1: Verordnung von Lormetazepam im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht

3.8.17.2.3 Analyse der Diagnosen in der In-Label-Gruppe

In der ILU-Gruppe fanden sich 59.984 Nennungen von 20 Kodes gemäß Operationalisierung, also dem 1,3Fachen der Größe der ILU-Gruppe entsprechend (Tab. 3.8.17.2.3.1). Ursachen können nur Mehrfachkodierungen sein, also Komorbiditäten und oder infolge zwischen Ärzten und über die Quartale variierender Kodiergewohnheiten wechselnde Kodes, auch unterschiedliche Kodes zum selben Sachverhalt. Dennoch ist sicher, daß jedem Versicherten der ILU-Gruppe mindestens einmal einer dieser In-Label-Kodes zugeordnet wurde. Führend war der unspezifische Kode G479 (Schlafstörung, nicht näher bezeichnet) mit etwa 57% der ILU-Gruppe.

Tabelle 3.8.17.2.3.1: Verordnung von Lormetazepam im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU): Versicherte mit Nennung der Indikationen

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen	Anteil an ILU total
F510	Nichtorganische Insomnie	2551	4,3%	5,36%
F511	Nichtorganische Hypersomnie	32	0,1%	0,07%
F512	Nichtorganische Störung des Schlaf-Wach-Rhythmus	244	0,4%	0,51%
F513	Schlafwandeln [Somnambulismus]	30	0,1%	0,06%
F514	Pavor nocturnus	30	0,1%	0,06%
F515	Alpträume [Angstträume]	113	0,2%	0,24%
F518	Sonstige nichtorganische Schlafstörungen	826	1,4%	1,74%

F519	Nichtorganische Schlafstörung, nicht näher bezeichnet	4091	6,8%	8,60%
G470	Ein- und Durchschlafstörungen	16918	28,2%	35,54%
G471	Krankhaft gesteigertes Schlafbedürfnis	115	0,2%	0,24%
G472	Störungen des Schlaf-Wach-Rhythmus	553	0,9%	1,16%
G473	Schlafapnoe	620	1,0%	1,30%
G4730	Zentrales Schlafapnoe-Syndrom	209	0,3%	0,44%
G4731	Obstruktives Schlafapnoe-Syndrom	1521	2,5%	3,20%
G4732	Schlafbezogenes Hypoventilations-Syndrom	56	0,1%	0,12%
G4738	Sonstige Schlafapnoe	261	0,4%	0,55%
G4739	Schlafapnoe, nicht näher bezeichnet	1891	3,2%	3,97%
G474	Narkolepsie und Kataplexie	57	0,1%	0,12%
G478	Sonstige Schlafstörungen	2520	4,2%	5,29%
G479	Schlafstörung, nicht näher bezeichnet	27346	45,6%	57,45%
			59984	
			ILU total	47597

3.8.17.2.4 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen

Als Mindestalter wurden 18 Jahre angenommen. Gemäß Tabellen 3.8.17.2.2.1 und 3.8.17.2.4.1 waren etwa 0,1% bis 0,2% der Patienten jünger als 18 Jahre entsprechend 97 bis 184 Patienten.

Tabelle 3.8.17.2.4.1: Verordnung von Lormetazepam im Alter von <18 Jahren (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	IOLU	ILU	OLU	ILU+OLU
< 1 min	0,00119%	0,00000%	0,00103%	0,001%
1 < 14 min	0,00119%	0,00103%	0,00103%	0,002%
14 < 18 min	0,05717%	0,03400%	0,06285%	0,097%
< 1 max	0,03568%	0,00000%	0,03088%	0,031%
1 < 14 max	0,03568%	0,03088%	0,03088%	0,062%
14 < 18 max	0,05709%	0,03397%	0,06279%	0,097%
AGEGROUP	IOLU	ILU	OLU	ILU+OLU
0 < 18 min	0,05955%	0,03503%	0,06491%	0,100%
0 < 18 max	0,12846%	0,06485%	0,12455%	0,189%

3.8.17.2.5 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen nach Geschlecht

Als Mindestalter wurden 18 Jahre angenommen. Gemäß Tabellen 3.8.17.2.2.1 und 3.8.17.2.5.1 war der Anteil von Patienten jünger als 18 Jahre bei beiden Geschlechtern vergleichbar, soweit die Datenschutzregelung eine Einschätzung zuließ.

Tabelle 3.8.17.2.5.1: Verordnung von Lormetazepam im Alter von <18 Jahren (max/min gemäß Datenschutzregelung) nach Geschlecht

AGEGROUP	SEX	IOLU	ILU	OLU	SEX	IOLU	ILU	OLU
< 1 min	1	0,002%	0,000%	0,002%	2	0,000%	0,000%	0,000%
1 < 14 min	1	0,002%	0,002%	0,002%	2	0,004%	0,003%	0,003%
14 < 18 min	1	0,002%	0,002%	0,057%	2	0,004%	0,003%	0,003%
< 1 max	1	0,052%	0,000%	0,045%	2	0,000%	0,000%	0,000%
1 < 14 max	1	0,052%	0,045%	0,045%	2	0,112%	0,098%	0,098%

14 < 18 max	1	0,052%	0,045%	0,057%	2	0,112%	0,098%	0,098%
AGEGROUP	SEX	IOLU	ILU	OLU	SEX	IOLU	ILU	OLU
0 < 18 min	1	0,005%	0,003%	0,060%	2	0,008%	0,007%	0,007%
0 < 18 max	1	0,157%	0,090%	0,147%	2	0,224%	0,195%	0,195%

3.8.17.2.6 Analyse der Diagnosen in der Off-Label-Gruppe

In der OLU-Gruppe waren 2.786 Diagnosen mit 1.202.675 Nennungen zu sichten. An Rang 3 fand sich der Kode F329 (Depressive Episode, nicht näher bezeichnet) mit 24,3% der OLU-Gruppe, an Rang 25 der Kode F459 (Somatoforme Störung, nicht näher bezeichnet) mit 9,6% der OLU-Gruppe (Tab. 3.8.17.2.6.1). Insgesamt fand sich ein breites Spektrum i.w. psychischer Krankheiten. Die disjunkten unter den 49 häufigsten Kodes aus Kapitel F und ausgewählter Kodes aus Kapitel G, M und R konnten den Off-Label-Use fast vollständig (etwa 100%) erklären, sofern man die Möglichkeit wechselnder Kodierungen im Beobachtungszeitraum ignorierte.

Tabelle 3.8.17.2.6.1: Verordnung von Lormetazepam außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): die 30 häufigsten Diagnosen aus Kapitel F inklusive ausgewählter Kodes aus Kapitel G, M und R (71% der Nennungen, 161% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
F329	Depressive Episode, nicht näher bezeichnet	12018	10,7%	24,3%
M545	Kreuzschmerz	5620	5,0%	11,4%
M544	Lumboischialgie	4829	4,3%	9,8%
F459	Somatoforme Störung, nicht näher bezeichnet	4765	4,2%	9,6%
M542	Zervikalneuralgie	4722	4,2%	9,5%
F321	Mittelgradige depressive Episode	3877	3,4%	7,8%
F03	Nicht näher bezeichnete Demenz	3388	3,0%	6,8%
F171	Psychische und Verhaltensstörungen durch Tabak: Schädlicher Gebrauch	2965	2,6%	6,0%
F432	Anpassungsstörungen	2836	2,5%	5,7%
F322	Schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome	2767	2,5%	5,6%
F412	Angst und depressive Störung, gemischt	2209	2,0%	4,5%
F419	Angststörung, nicht näher bezeichnet	2103	1,9%	4,2%
F328	Sonstige depressive Episoden	2015	1,8%	4,1%
F331	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig mittelgradige Episode	2006	1,8%	4,1%
F332	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode ohne psychotische Symptome	1857	1,7%	3,8%
F480	Neurasthenie	1828	1,6%	3,7%
F339	Rezidivierende depressive Störung, nicht näher bezeichnet	1784	1,6%	3,6%
F411	Generalisierte Angststörung	1730	1,5%	3,5%
F410	Panikstörung [episodisch paroxysmale Angst]	1727	1,5%	3,5%
F341	Dysthymia	1725	1,5%	3,5%
F430	Akute Belastungsreaktion	1723	1,5%	3,5%

F320	Leichte depressive Episode	1408	1,3%	2,8%
F102	Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol: Abhängigkeitssyndrom	1403	1,2%	2,8%
F450	Somatisierungsstörung	1396	1,2%	2,8%
R451	Ruhelosigkeit und Erregung	1328	1,2%	2,7%
G2581	Syndrom der unruhigen Beine [Restless-Legs-Syndrom]	1253	1,1%	2,5%
F439	Reaktion auf schwere Belastung, nicht näher bezeichnet	1157	1,0%	2,3%
F200	Paranoide Schizophrenie	1050	0,9%	2,1%
F172	Psychische und Verhaltensstörungen durch Tabak: Abhängigkeitssyndrom	1038	0,9%	2,1%
F069	Nicht näher bezeichnete organische psychische Störung aufgrund einer Schädigung oder Funktionsstörung des Gehirns oder einer körperlichen Krankheit	1037	0,9%	2,1%

Beim Vergleich der Häufigkeiten (Anteil an der Gruppe) der Nennungen der ICD-Kodes der OLU-Gruppe mit den Häufigkeiten derselben Kodes der ILU-Gruppe wurden 116 Kodes der OLU-Gruppe in der ILU-Gruppe nicht angetroffen. Die angetroffenen Kodes bedeuten, daß in der ILU-Gruppe alle Diagnosen als Komorbiditäten oder Diagnosewechsel im Beobachtungszeitraum vertreten waren, die in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use hätten motiviert haben können, sofern es sich nicht um scheinbaren Off-Label-Use infolge unvollständiger Kodierung handelte. 666 Kodes waren in der OLU-Gruppe häufiger als in der ILU-Gruppe, 2.120 Kodes in der ILU-Gruppe (Abb. 3.8.17.2.6.1). Formallogisch kann nicht davon ausgegangen werden, nur die in der OLU-Gruppe häufigeren Diagnosen kämen als Motiv für einen Off-Label-Use in Frage, denn z.B. eine Komorbidität in der ILU-Gruppe kann sehr wohl in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use initiiert haben. Zu den – nicht zwangsläufig disjunkten - Diagnosen mit den größten Unterschieden der Häufigkeiten gehörten nur Schizophrenien, die den Off-Label-Use sinnvoll erklären könnten (Tab. 3.8.17.2.6.2), wobei die Unterschiede derart gering waren, daß sich diese Auswertungsstrategie als nicht ergiebig erwies.

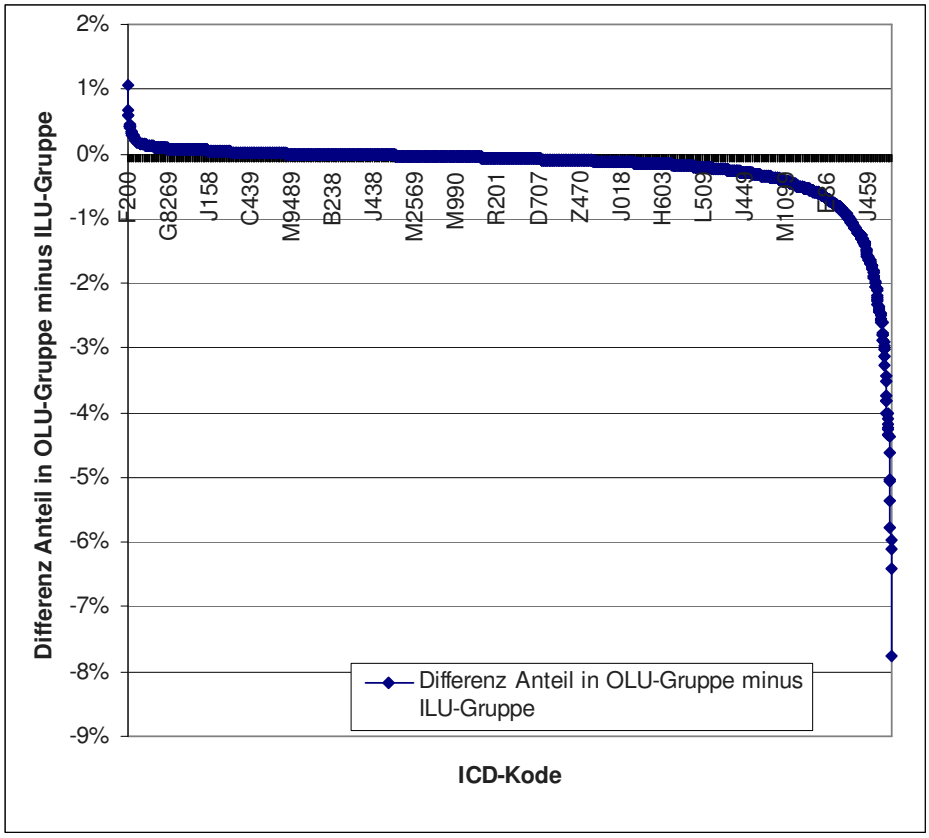


Abbildung 3.8.17.2.6.1: Verordnung von Lormetazepam außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe)

Tabelle 3.8.17.2.6.2: Verordnung von Lormetazepam außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Die 10 Diagnosen mit den größten Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) der Diagnosen (13% der ILU-Gruppe, 18% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	Differenz Anteil in OLU-Gruppe minus ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an ILU total	ErsterWert von Anteil an OLU-Gruppe	ErsterWert von ICD_TITEL_2010/2011
F200	1,06%	1,07%	2,12%	Paranoide Schizophrenie
N185	0,68%	1,07%	1,75%	Chronische Nierenkrankheit, Stadium 5
Z491	0,60%	0,74%	1,35%	Extrakorporale Dialyse
Z992	0,59%	0,73%	1,32%	Langzeitige Abhängigkeit von Dialyse bei Niereninsuffizienz
C509	0,45%	4,68%	5,12%	Bösartige Neubildung: Brustdr□se, nicht näher bezeichnet
C795	0,44%	0,91%	1,34%	Sekundäre bösartige Neubildung des Knochens und des Knochenmarkes
C787	0,43%	0,75%	1,18%	Sekundäre bösartige Neubildung der Leber und der intrahepatischen Gallengänge

D638	0,43%	1,25%	1,67%	Anämie bei sonstigen chronischen, anderenorts klassifizierten Krankheiten
F209	0,42%	0,85%	1,27%	Schizophrenie, nicht näher bezeichnet
D630	0,41%	0,73%	1,14%	Anämie bei Neubildungen

Seltene Krankheiten, denen der Off-Label-Use von Lormetazepam spezifisch gegolten haben konnte, wurden nicht identifiziert.

3.8.17.3 Bewertung:

Lormetazepam wurde formal bei etwa 51% off-label verordnet bei einem breiten Spektrum psychischer Krankheiten. Dieser Off-Label-Use dürfte im wesentlichen unvollständigem Kodieren zuzuschreiben sein, indem die Grundkrankheit, aber nicht das phänomenologisch formulierte Anwendungsgebiet (soweit in der ICD abbildbar) kodiert wurde.

Als Mindestalter wurden 18 Jahre angenommen. Etwa 0,1% bis 0,2% der Patienten waren jünger als 18 Jahre entsprechend 97 bis 184 Patienten.

Das weibliche Geschlecht hatte einen Anteil von etwa 68% an den Versicherten, was mit der Geschlechtswendigkeit von Schlafstörungen vereinbar wäre.

3.8.17.3.1 OLU-Relevanz aus Perspektive seltener Krankheiten

Seltene Krankheiten, denen der Off-Label-Use von Lormetazepam spezifisch gegolten haben konnte, wurden nicht identifiziert.

3.8.17.3.2 OLU-Relevanz aus quantitativer Perspektive

Lormetazepam wurde formal bei etwa 51% off-label eingesetzt.

3.8.18 Temazepam (N05CD07)

3.8.18.1 Anwendungsgebiete (1981/2005/2017)

Temazepam wird angewendet bei Erwachsenen zur Kurzzeitbehandlung von Schlafstörungen.

Benzodiazepine sollten nur bei Schlafstörungen von klinisch bedeutsamem Schweregrad angewendet werden.

Die optimale Behandlungsdauer ist nicht abschließend definiert („Die Dauer der Behandlung sollte so kurz wie möglich sein. Sie sollte, einschließlich der schrittweisen Absetzphase, 4 Wochen nicht übersteigen. Eine Verlängerung der Behandlung über diesen Zeitraum hinaus sollte nicht ohne erneute Beurteilung des Zustandsbildes erfolgen“).

Das Mindestalter wurde mit 18 Jahren angenommen („Zur Wirksamkeit und Verträglichkeit von Temazepam bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren liegen keine ausreichenden Studien vor. Deshalb sollten Kinder und Jugendliche nicht mit Temazepam behandelt werden.“).

Operationalisierung der Anwendungsgebiete:

- F51.- Nichtorganische Schlafstörungen
- G47.- Schlafstörungen

Kritik der Operationalisierung:

Die Operationalisierbarkeit wurde nur als gut bewertet, da die Operationalisierung u.U. überinklusiv zugunsten des In-Label-Use war, indem aus Gründen der Vereinfachung und Effizienz keine endständigen Kodes zugrunde gelegt wurden.

3.8.18.2 Ergebnisse:

3.8.18.2.1 Übersicht: Verordnungen nach Altersgruppen

Mit Temazepam wurden n=62.103 (OLU + ILU) bzw. n=53.339 (ILU + IOLU) Patienten behandelt (Tab. 3.8.18.2.1.1). Bei 99,8% der Patienten standen der Auswertung ambulant und ggf. anläßlich eines stationären Aufenthaltes im Beobachtungszeitraum kodierte Diagnosen zur Verfügung, bei dem Rest ausschließlich anläßlich eines stationären Aufenthaltes kodierte Diagnosen. Patienten mit IOLU machten etwa 73% der OLU-Patienten aus, weshalb auf gesonderte Sichtung der Diagnosen in der IOLU-Gruppe verzichtet wurde. In erster Betrachtung gemäß Operationalisierung betrug ILU 49%, OLU 51% bzw. IOLU 44%.

Tabelle 3.8.18.2.1.1: Verordnung von Temazepam im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU)

	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU	Anteil IOLU an OLU	Anteil ambulant
	23193	30146	31957	72,58%	
total	53339		62103		
total	43,5%	48,5%	51,5%		
ambulant	24785	27977	34012	72,87%	

	52762		61989		
	47,0%	45,1%	54,9%		99,82%

Die drei Gruppen (ILU, OLU, IOLU) wiesen – soweit die Datenschutzregelung dies ermessen lässt - ähnliche Altersverteilungen auf (Tab. 3.8.18.2.1.2) mit Gipfeln in der 8. Dekade.

Tabelle 3.8.18.2.1.2: Verordnung von Temazepam im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU
< 1			
1 < 14	30	30	30
14 < 18	31	30	35
18 < 30	729	617	878
30 < 40	1263	1157	1548
40 < 50	2745	2663	3433
50 < 60	3815	4283	4881
60 < 70	4192	5397	5622
70 < 80	5586	8325	7901
80 < 90	4058	6390	6354
90 < 100	755	1264	1270
>= 100	30	31	30
subtotal min	23176	30129	31924
subtotal max	23234	30187	31982
total min	53305		62053
total max	53421		62169
total min	43,5%	48,6%	51,4%
total max	43,5%	48,6%	51,4%

3.8.18.2.2 Übersicht: Verordnungen nach Geschlecht und Altersgruppen

Bei einem Anteil des weiblichen Geschlechts von etwa 67% („1“) war die Quote des OLU bei beiden Geschlechtern vergleichbar, soweit die Datenschutzregelung dies zu ermessen erlaubte (Tab. 3.8.18.2.2.1; Abb. 3.8.18.2.2.1).

Tabelle 3.8.18.2.2.1: Verordnung von Temazepam im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht (1=w, 2=m) (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	SEX	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU	SEX	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU
< 1	1				2	0	0	0
1 < 14	1	30	30	30	2	30	30	30
14 < 18	1	30	30	30	2	30	30	30
18 < 30	1	414	351	502	2	315	266	376
30 < 40	1	746	599	902	2	517	558	646
40 < 50	1	1705	1579	2116	2	1040	1084	1317

50 < 60	1	2371	2716	3029	2	1444	1567	1852
60 < 70	1	2631	3449	3541	2	1561	1948	2081
70 < 80	1	3651	5547	5221	2	1935	2778	2680
80 < 90	1	2959	4867	4765	2	1099	1523	1589
90 < 100	1	622	1087	1077	2	133	177	193
>= 100	1	30	30	30	2	30	30	30
subtotal min		15102	20198	21156		8047	9904	10737
subtotal max		15189	20285	21243		8134	9991	10824
total min		35300		41354		17951		20641
total max		35474		41528		18125		20815
total min		42,8%	48,8%	51,2%		44,8%	48,0%	52,0%
total max		42,8%	48,8%	51,2%		44,9%	48,0%	52,0%
total min								61995
total max								62343
total min				66,7%				33,3%
total max				66,6%				33,4%

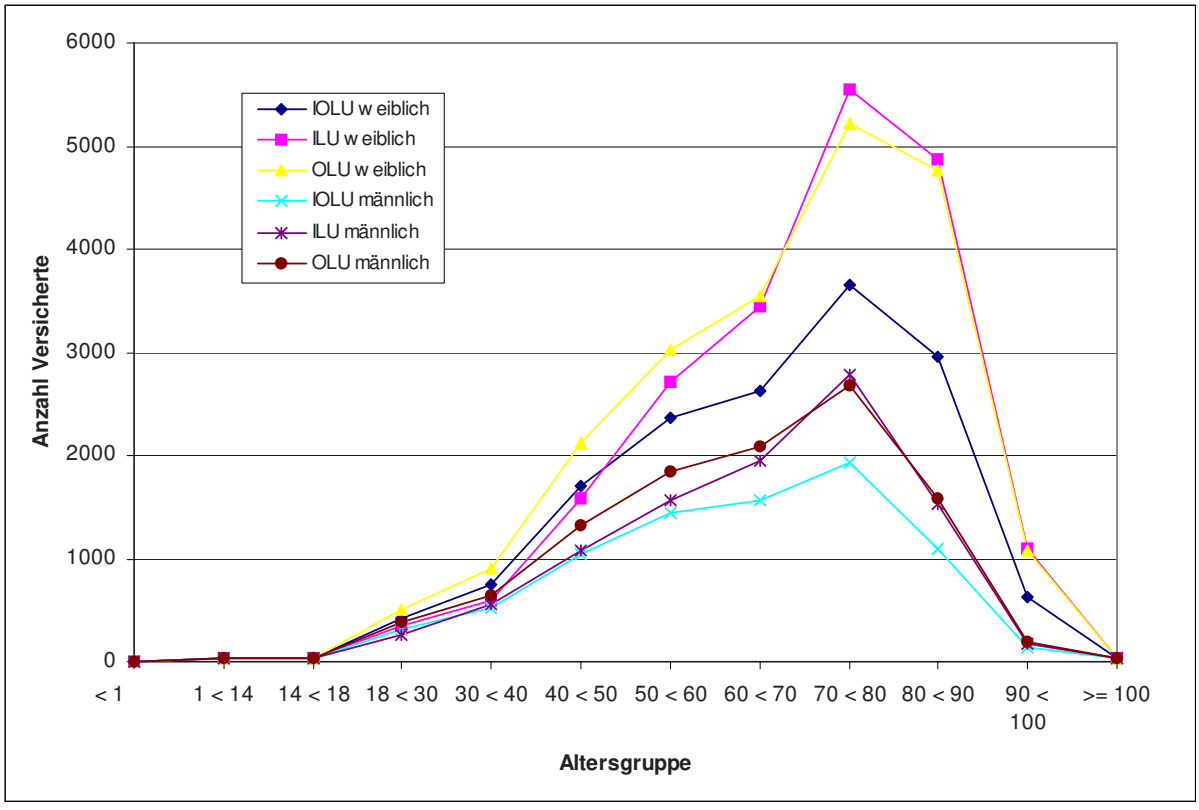


Abbildung 3.8.18.2.2.1: Verordnung von Temazepam im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht

3.8.18.2.3 Analyse der Diagnosen in der In-Label-Gruppe

In der ILU-Gruppe fanden sich 39.000 Nennungen von 20 Kodes gemäß Operationalisierung, also dem 1,3Fachen der Größe der ILU-Gruppe entsprechend (Tab. 3.8.18.2.3.1). Ursachen können nur Mehrfachkodierungen sein, also Komorbiditäten und oder infolge zwischen Ärzten und über die Quartale variierender Kodiergewohnheiten wechselnde Kodes, auch unterschiedliche Kodes zum

selben Sachverhalt. Dennoch ist sicher, daß jedem Versicherten der ILU-Gruppe mindestens einmal einer dieser In-Label-Kodes zugeordnet wurde. Führend war der unspezifische Kode G479 (Schlafstörung, nicht näher bezeichnet) mit etwa 56% der ILU-Gruppe.

Tabelle 3.8.18.2.3.1: Verordnung von Temazepam im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU): Versicherte mit Nennung der Indikationen

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen	Anteil an ILU total
F510	Nichtorganische Insomnie	1481	3,8%	4,91%
F511	Nichtorganische Hypersomnie	30	0,1%	0,10%
F512	Nichtorganische Störung des Schlaf-Wach-Rhythmus	164	0,4%	0,54%
F513	Schlafwandeln [Somnambulismus]	30	0,1%	0,10%
F514	Pavor nocturnus	30	0,1%	0,10%
F515	Alpträume [Angstträume]	87	0,2%	0,29%
F518	Sonstige nichtorganische Schlafstörungen	554	1,4%	1,84%
F519	Nichtorganische Schlafstörung, nicht näher bezeichnet	2873	7,4%	9,53%
G470	Ein- und Durchschlafstörungen	11324	29,0%	37,56%
G471	Krankhaft gesteigertes Schlafbedürfnis	95	0,2%	0,32%
G472	Störungen des Schlaf-Wach-Rhythmus	443	1,1%	1,47%
G473	Schlafapnoe	449	1,2%	1,49%
G4730	Zentrales Schlafapnoe-Syndrom	160	0,4%	0,53%
G4731	Obstruktives Schlafapnoe-Syndrom	1076	2,8%	3,57%
G4732	Schlafbezogenes Hypoventilations-Syndrom	38	0,1%	0,13%
G4738	Sonstige Schlafapnoe	194	0,5%	0,64%
G4739	Schlafapnoe, nicht näher bezeichnet	1342	3,4%	4,45%
G474	Narkolepsie und Kataplexie	38	0,1%	0,13%
G478	Sonstige Schlafstörungen	1798	4,6%	5,96%
G479	Schlafstörung, nicht näher bezeichnet	16794	43,1%	55,71%
			39000	
			ILU total	30146

3.8.18.2.4 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen

Als Mindestalter wurden 18 Jahre angenommen. Gemäß Tabellen 3.8.18.2.2.1 und 3.8.18.2.4.1 waren etwa 0,06% bis 0,2% der Patienten jünger als 18 Jahre entsprechend 38 bis 125 Patienten.

Tabelle 3.8.18.2.4.1: Verordnung von Temazepam im Alter von <18 Jahren (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	IOLU	ILU	OLU	ILU+OLU
< 1 min	0,00000%	0,00000%	0,00000%	0,000%
1 < 14 min	0,00188%	0,00161%	0,00161%	0,003%
14 < 18 min	0,05816%	0,00161%	0,05640%	0,058%
< 1 max	0,00000%	0,00000%	0,00000%	0,000%
1 < 14 max	0,05616%	0,04826%	0,04826%	0,097%
14 < 18 max	0,05803%	0,04826%	0,05630%	0,105%
AGEGROUP	IOLU	ILU	OLU	ILU+OLU

0 < 18 min	0,06003%	0,00322%	0,05801%	0,061%
0 < 18 max	0,11419%	0,09651%	0,10455%	0,201%

3.8.18.2.5 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen nach Geschlecht

Als Mindestalter wurden 18 Jahre angenommen. Gemäß Tabellen 3.8.18.2.2.1 und 3.8.18.2.5.1 war der Anteil von Patienten jünger als 18 Jahre bei beiden Geschlechtern vergleichbar, soweit die Datenschutzregelung eine Einschätzung zuließ.

Tabelle 3.8.18.2.5.1: Verordnung von Temazepam im Alter von <18 Jahren (max/min gemäß Datenschutzregelung) nach Geschlecht

AGEGROUP	SEX	IOLU	ILU	OLU	SEX	IOLU	ILU	OLU
< 1 min	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%
1 < 14 min	1	0,003%	0,002%	0,002%	2	0,006%	0,005%	0,005%
14 < 18 min	1	0,003%	0,002%	0,002%	2	0,006%	0,005%	0,005%
< 1 max	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%
1 < 14 max	1	0,085%	0,072%	0,072%	2	0,166%	0,144%	0,144%
14 < 18 max	1	0,085%	0,072%	0,072%	2	0,166%	0,144%	0,144%
AGEGROUP	SEX	IOLU	ILU	OLU	SEX	IOLU	ILU	OLU
0 < 18 min	1	0,006%	0,005%	0,005%	2	0,011%	0,010%	0,010%
0 < 18 max	1	0,169%	0,144%	0,144%	2	0,331%	0,288%	0,288%

3.8.18.2.6 Analyse der Diagnosen in der Off-Label-Gruppe

In der OLU-Gruppe waren 2.313 Diagnosen mit 802.924 Nennungen zu sichten. An Rang 3 fand sich der Kode F329 (Depressive Episode, nicht näher bezeichnet) mit 23,5% der OLU-Gruppe, an Rang 34 der Kode F459 (Somatoforme Störung, nicht näher bezeichnet) mit 8,6% der OLU-Gruppe (Tab. 3.8.18.2.6.1). Insgesamt fand sich ein breites Spektrum i.w. psychischer Krankheiten. Die disjunkten unter den 49 häufigsten Kodes aus Kapitel F und ausgewählter Kodes aus Kapitel G, M und R konnten den Off-Label-Use fast vollständig (etwa 105%) erklären, sofern man die Möglichkeit wechselnder Kodierungen im Beobachtungszeitraum ignorierte.

Tabelle 3.8.18.2.6.1: Verordnung von Temazepam außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): die 30 häufigsten Diagnosen aus Kapitel F inklusive ausgewählter Kodes aus Kapitel G, M und R (67% der Nennungen, 164% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
F329	Depressive Episode, nicht näher bezeichnet	7514	9,6%	23,5%
M545	Kreuzschmerz	3610	4,6%	11,3%
M544	Lumboischialgie	3021	3,9%	9,5%
M542	Zervikalneuralgie	2961	3,8%	9,3%
F459	Somatoforme Störung, nicht näher bezeichnet	2749	3,5%	8,6%
F03	Nicht näher bezeichnete Demenz	2640	3,4%	8,3%
F321	Mittelgradige depressive Episode	2588	3,3%	8,1%
F171	Psychische und Verhaltensstörungen durch Tabak: Schädlicher Gebrauch	2373	3,0%	7,4%

F322	Schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome	1983	2,5%	6,2%
F432	Anpassungsstörungen	1690	2,2%	5,3%
F332	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode ohne psychotische Symptome	1459	1,9%	4,6%
F331	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig mittelgradige Episode	1336	1,7%	4,2%
F328	Sonstige depressive Episoden	1263	1,6%	4,0%
F412	Angst und depressive Störung, gemischt	1213	1,6%	3,8%
G439	Migräne, nicht näher bezeichnet	1213	1,6%	3,8%
F102	Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol: Abhängigkeitssyndrom	1187	1,5%	3,7%
F339	Rezidivierende depressive Störung, nicht näher bezeichnet	1156	1,5%	3,6%
F341	Dysthymia	1106	1,4%	3,5%
F200	Paranoide Schizophrenie	1076	1,4%	3,4%
F419	Angststörung, nicht näher bezeichnet	1057	1,4%	3,3%
F480	Neurasthenie	1014	1,3%	3,2%
R451	Ruhelosigkeit und Erregung	982	1,3%	3,1%
F411	Generalisierte Angststörung	979	1,3%	3,1%
F29	Nicht näher bezeichnete nichtorganische Psychose	953	1,2%	3,0%
F430	Akute Belastungsreaktion	940	1,2%	2,9%
G2581	Syndrom der unruhigen Beine [Restless-Legs-Syndrom]	933	1,2%	2,9%
F320	Leichte depressive Episode	899	1,2%	2,8%
F172	Psychische und Verhaltensstörungen durch Tabak: Abhängigkeitssyndrom	862	1,1%	2,7%
F450	Somatisierungsstörung	841	1,1%	2,6%
F410	Panikstörung [episodisch paroxysmale Angst]	810	1,0%	2,5%

Beim Vergleich der Häufigkeiten (Anteil an der Gruppe) der Nennungen der ICD-Kodes der OLU-Gruppe mit den Häufigkeiten derselben Kodes der ILU-Gruppe wurden 74 Kodes der OLU-Gruppe in der ILU-Gruppe nicht angetroffen. Die angetroffenen Kodes bedeuten, daß in der ILU-Gruppe alle Diagnosen als Komorbiditäten oder Diagnosewechsel im Beobachtungszeitraum vertreten waren, die in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use hätten motiviert haben können, sofern es sich nicht um scheinbaren Off-Label-Use infolge unvollständiger Kodierung handelte. 440 Kodes waren in der OLU-Gruppe häufiger als in der ILU-Gruppe, 1.873 Kodes in der ILU-Gruppe (Abb. 3.8.18.2.6.1). Formallogisch kann nicht davon ausgegangen werden, nur die in der OLU-Gruppe häufigeren Diagnosen kämen als Motiv für einen Off-Label-Use in Frage, denn z.B. eine Komorbidität in der ILU-Gruppe kann sehr wohl in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use initiiert haben. Zu den – nicht zwangsläufig disjunkten - Diagnosen mit den größten Unterschieden der Häufigkeiten gehörten nur Schizophrenien, die den Off-Label-Use sinnvoll erklären könnten (Tab. 3.8.18.2.6.2), wobei die Unterschiede derart gering waren, daß sich diese Auswertungsstrategie als nicht ergiebig erwies.

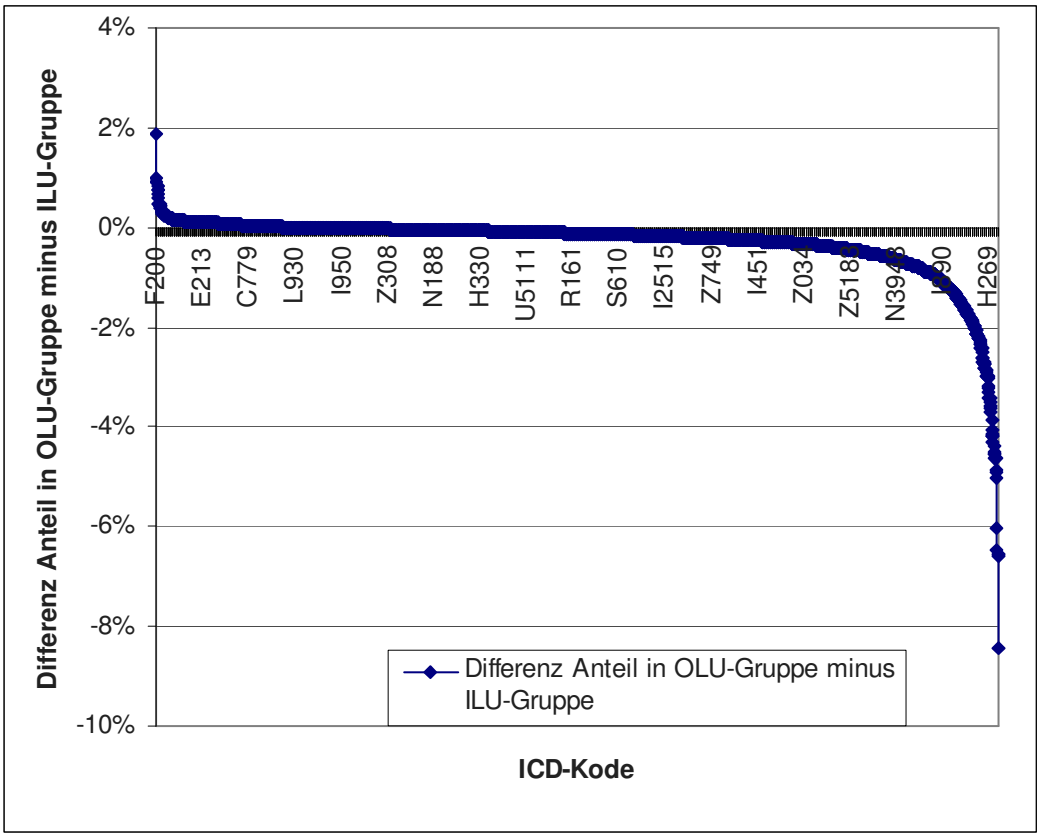


Abbildung 3.8.18.2.6.1: Verordnung von Temazepam außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe)

Tabelle 3.8.18.2.6.2: Verordnung von Temazepam außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Die 10 Diagnosen mit den größten Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) der Diagnosen (13% der ILU-Gruppe, 22% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	Differenz Anteil in OLU-Gruppe minus ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an ILU total	ErsterWert von Anteil an OLU-Gruppe	ErsterWert von ICD_TITEL_2010/2011
F200	1,88%	1,48%	3,37%	Paranoide Schizophrenie
N185	1,01%	1,71%	2,73%	Chronische Nierenkrankheit, Stadium 5
Z992	0,90%	1,27%	2,17%	Langzeitige Abhängigkeit von Dialyse bei Niereninsuffizienz
Z491	0,81%	1,24%	2,05%	Extrakorporale Dialyse
F209	0,74%	1,07%	1,81%	Schizophrenie, nicht näher bezeichnet
F29	0,73%	2,25%	2,98%	Nicht näher bezeichnete nichtorganische Psychose
F205	0,67%	0,52%	1,19%	Schizophrenes Residuum
D638	0,60%	1,95%	2,54%	Anämie bei sonstigen chronischen, anderenorts klassifizierten Krankheiten

N258	0,48%	1,15%	1,63%	Sonstige Krankheiten infolge Schädigung der tubulären Nierenfunktion
F251	0,47%	0,57%	1,04%	Schizoaffektive Störung, gegenwärtig depressiv

Seltene Krankheiten, denen der Off-Label-Use von Temazepam spezifisch gegolten haben konnte, wurden nicht identifiziert.

3.8.18.3 Bewertung:

Temazepam wurde formal bei etwa 51% off-label verordnet bei einem breiten Spektrum psychischer Krankheiten. Dieser Off-Label-Use dürfte im wesentlichen unvollständigem Kodieren zuzuschreiben sein, indem die Grundkrankheit, aber nicht das phänomenologisch formulierte Anwendungsgebiet (soweit in der ICD abbildbar) kodiert wurde.

Als Mindestalter wurden 18 Jahre angenommen. Etwa 0,06% bis 0,2% der Patienten waren jünger als 18 Jahre entsprechend 38 bis 125 Patienten.

Das weibliche Geschlecht hatte einen Anteil von etwa 67% an den Versicherten, was mit der Geschlechtswendigkeit von Schlafstörungen vereinbar wäre.

3.8.18.3.1 OLU-Relevanz aus Perspektive seltener Krankheiten

Seltene Krankheiten, denen der Off-Label-Use von Temazepam spezifisch gegolten haben konnte, wurden nicht identifiziert.

3.8.18.3.2 OLU-Relevanz aus quantitativer Perspektive

Temazepam wurde formal bei etwa 51% off-label eingesetzt.

3.8.19 Brotizolam (N05CD09)

3.8.19.1 Anwendungsgebiete (2005/2015)

Brotizolam wird angewendet bei Erwachsenen zur kurzzeitigen Behandlung von Ein- und Durchschlafstörungen.

Benzodiazepine und Benzodiazepin-ähnliche Wirkstoffe sollten nur bei Schlafstörungen von klinisch bedeutsamem Schweregrad angewendet werden.

Die optimale Behandlungsdauer ist nicht abschließend definiert („Die Behandlungsdauer sollte so kurz wie möglich sein. Im Allgemeinen beträgt sie wenige Tage bis maximal 2 Wochen. Das Absetzen des Medikamentes sollte schrittweise und individuell erfolgen").

Das Mindestalter wurde mit 18 Jahren angenommen („darf bei Kindern bis zum 18. Lebensjahr nicht angewendet werden").

Operationalisierung der Anwendungsgebiete:

- F51.- Nichtorganische Schlafstörungen
- G47.- Schlafstörungen

Kritik der Operationalisierung:

Die Operationalisierbarkeit wurde als sehr gut bewertet, wenn auch die Operationalisierung u.U. überinklusiv zugunsten des In-Label-Use war, indem aus Gründen der Vereinfachung und Effizienz keine endständigen Kodes zugrunde gelegt wurden.

3.8.19.2 Ergebnisse:

3.8.19.2.1 Übersicht: Verordnungen nach Altersgruppen

Mit Brotizolam wurden n=40.266 (OLU + ILU) bzw. n=35.385 (ILU + IOLU) Patienten behandelt (Tab. 3.8.19.2.1.1). Bei 99,74% der Patienten standen der Auswertung ambulant und ggf. anläßlich eines stationären Aufenthaltes im Beobachtungszeitraum kodierte Diagnosen zur Verfügung, bei dem Rest ausschließlich anläßlich eines stationären Aufenthaltes kodierte Diagnosen. Patienten mit IOLU machten etwa 73% der OLU-Patienten aus, weshalb auf gesonderte Sichtung der Diagnosen in der IOLU-Gruppe verzichtet wurde. In erster Betrachtung gemäß Operationalisierung betrug ILU 50%, OLU 50% bzw. IOLU 43%.

Tabelle 3.8.19.2.1.1: Verordnung von Brotizolam im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU)

	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU	Anteil IOLU an OLU	Anteil ambulant
	15279	20106	20160	75,79%	
total	35385		40266		
total	43,2%	49,9%	50,1%		
ambulant	15824	19282	20880	75,79%	
	35106		40162		
	45,1%	48,0%	52,0%		99,74%

Die drei Gruppen (ILU, OLU, IOLU) wiesen – soweit die Datenschutzregelung dies ermessen lässt - ähnliche Altersverteilungen auf (Tab. 3.8.19.2.1.2) mit Gipfeln in der 8. Dekade.

Tabelle 3.8.19.2.1.2: Verordnung von Brotizolam im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU
< 1			
1 < 14	30	30	30
14 < 18	30	30	30
18 < 30	331	334	386
30 < 40	506	526	601
40 < 50	1378	1509	1652
50 < 60	2277	2701	2734
60 < 70	3027	3832	3820
70 < 80	4479	6020	6037
80 < 90	2823	4382	4183
90 < 100	422	749	696
>= 100	30	30	30
subtotal min	15246	20056	20112
subtotal max	15333	20143	20199
total min	35302		40168
total max	35476		40342
total min	43,2%	49,9%	50,1%
total max	43,2%	49,9%	50,1%

3.8.19.2.2 Übersicht: Verordnungen nach Geschlecht und Altersgruppen

Bei einem Anteil des weiblichen Geschlechts von etwa 69% („1“) war die Quote des OLU bei beiden Geschlechtern vergleichbar, soweit die Datenschutzregelung dies zu ermessen erlaubte (Tab. 3.8.19.2.2.1; Abb. 3.8.19.2.2.1).

Tabelle 3.8.19.2.2.1: Verordnung von Brotizolam im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht (1=w, 2=m) (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	SEX	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU	SEX	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU
< 1	1				2	0	0	0
1 < 14	1	30	30	30	2	30	30	30
14 < 18	1	30	30	30	2	30	30	30
18 < 30	1	203	191	236	2	128	143	150
30 < 40	1	320	316	384	2	186	210	217
40 < 50	1	942	965	1118	2	436	544	534
50 < 60	1	1564	1795	1852	2	713	906	882
60 < 70	1	2019	2632	2546	2	1008	1200	1274
70 < 80	1	3008	4145	4080	2	1471	1875	1957
80 < 90	1	1981	3349	3004	2	842	1033	1179

90 < 100	1	330	627	558	2	92	122	138
>= 100	1	30	30	30	2	30	30	30
subtotal min		10370	14023	13781		4879	6036	6334
subtotal max		10457	14110	13868		4966	6123	6421
total min		24393		27804		10915		12370
total max		24567		27978		11089		12544
total min		42,5%	50,4%	49,6%		44,7%	48,8%	51,2%
total max		42,6%	50,4%	49,6%		44,8%	48,8%	51,2%
total min								40174
total max								40522
total min				69,2%				30,8%
total max				69,0%				31,0%

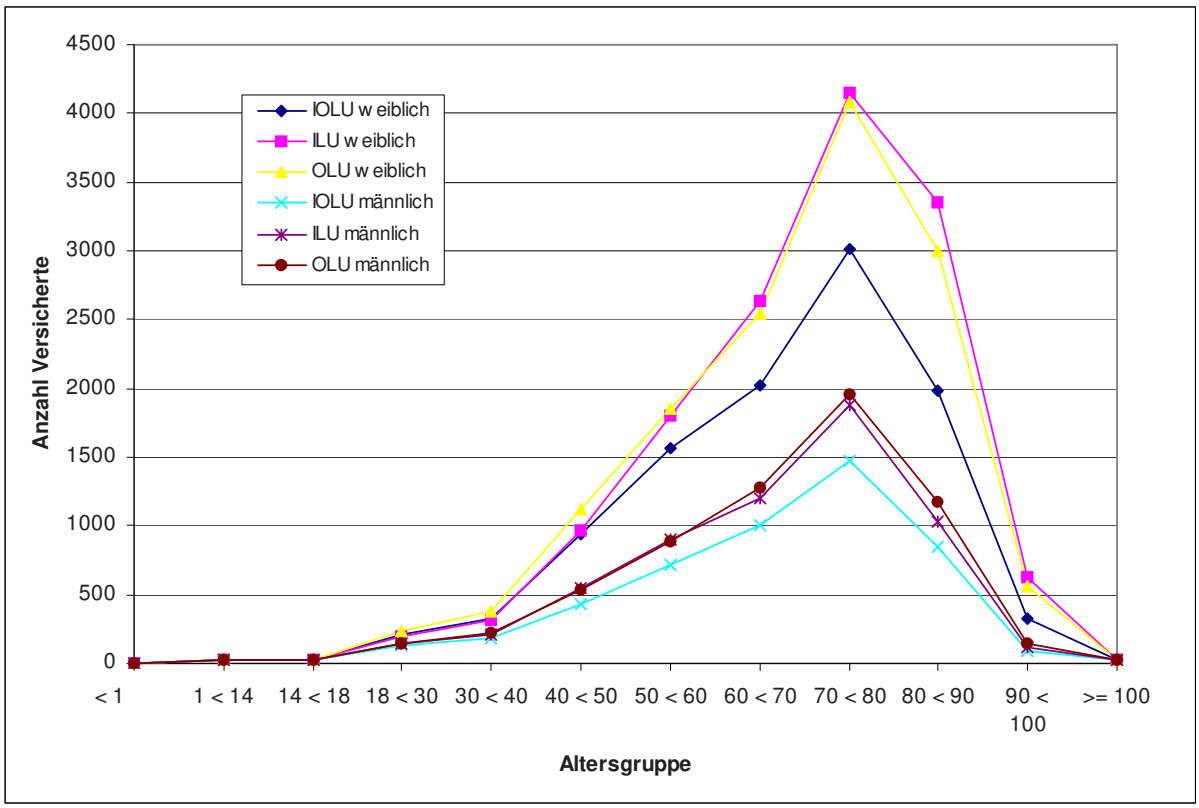


Abbildung 3.8.19.2.2.1: Verordnung von Brotizolam im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht

3.8.19.2.3 Analyse der Diagnosen in der In-Label-Gruppe

In der ILU-Gruppe fanden sich 24.997 Nennungen von 20 Kodes gemäß Operationalisierung, also dem 1,2Fachen der Größe der ILU-Gruppe entsprechend (Tab. 3.8.19.2.3.1). Ursachen können nur Mehrfachkodierungen sein, also Komorbiditäten und oder infolge zwischen Ärzten und über die Quartale variierender Kodiergewohnheiten wechselnde Kodes, auch unterschiedliche Kodes zum selben Sachverhalt. Dennoch ist sicher, daß jedem Versicherten der ILU-Gruppe mindestens einmal einer dieser In-Label-Kodes zugeordnet wurde. Führend war der unspezifische Kode G479 (Schlafstörung, nicht näher bezeichnet) mit etwa 58% der ILU-Gruppe.

Tabelle 3.8.19.2.3.1: Verordnung von Brotizolam im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU): Versicherte mit Nennung der Indikationen

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen	Anteil an ILU total
F510	Nichtorganische Insomnie	903	3,6%	4,49%
F511	Nichtorganische Hypersomnie	30	0,1%	0,15%
F512	Nichtorganische Störung des Schlaf-Wach-Rhythmus	85	0,3%	0,42%
F513	Schlafwandeln [Somnambulismus]	30	0,1%	0,15%
F514	Pavor nocturnus	30	0,1%	0,15%
F515	Alpträume [Angstträume]	30	0,1%	0,15%
F518	Sonstige nichtorganische Schlafstörungen	351	1,4%	1,75%
F519	Nichtorganische Schlafstörung, nicht näher bezeichnet	1719	6,9%	8,55%
G470	Ein- und Durchschlafstörungen	6955	27,8%	34,59%
G471	Krankhaft gesteigertes Schlafbedürfnis	34	0,1%	0,17%
G472	Störungen des Schlaf-Wach-Rhythmus	169	0,7%	0,84%
G473	Schlafapnoe	276	1,1%	1,37%
G4730	Zentrales Schlafapnoe-Syndrom	80	0,3%	0,40%
G4731	Obstruktives Schlafapnoe-Syndrom	618	2,5%	3,07%
G4732	Schlafbezogenes Hypoventilations-Syndrom	30	0,1%	0,15%
G4738	Sonstige Schlafapnoe	103	0,4%	0,51%
G4739	Schlafapnoe, nicht näher bezeichnet	763	3,1%	3,79%
G474	Narkolepsie und Kataplexie	30	0,1%	0,15%
G478	Sonstige Schlafstörungen	1140	4,6%	5,67%
G479	Schlafstörung, nicht näher bezeichnet	11621	46,5%	57,80%
			24997	
			ILU total	20106

3.8.19.2.4 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen

Als Mindestalter wurden 18 Jahre angenommen. Gemäß Tabellen 3.8.19.2.2.1 und 3.8.19.2.4.1 waren etwa 0,01% bis 0,3% der Patienten jünger als 18 Jahre entsprechend 4 bis 120 Patienten.

Tabelle 3.8.19.2.4.1: Verordnung von Brotizolam im Alter von <18 Jahren (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	IOLU	ILU	OLU	ILU+OLU
< 1 min	0,00000%	0,00000%	0,00000%	0,000%
1 < 14 min	0,00283%	0,00249%	0,00249%	0,005%
14 < 18 min	0,00283%	0,00249%	0,00249%	0,005%
< 1 max	0,00000%	0,00000%	0,00000%	0,000%
1 < 14 max	0,08456%	0,07436%	0,07436%	0,149%
14 < 18 max	0,08456%	0,07436%	0,07436%	0,149%
AGEGROUP	IOLU	ILU	OLU	ILU+OLU
0 < 18 min	0,00567%	0,00498%	0,00498%	0,010%
0 < 18 max	0,16913%	0,14873%	0,14873%	0,297%

3.8.19.2.5 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen nach Geschlecht

Als Mindestalter wurden 18 Jahre angenommen. Gemäß Tabellen 3.8.19.2.2.1 und 3.8.19.2.5.1 war der Anteil von Patienten jünger als 18 Jahre bei beiden Geschlechtern vergleichbar, soweit die Datenschutzregelung eine Einschätzung zuließ.

Tabelle 3.8.19.2.5.1: Verordnung von Brotizolam im Alter von <18 Jahren (max/min gemäß Datenschutzregelung) nach Geschlecht

AGEGROUP	SEX	IOLU	ILU	OLU	SEX	IOLU	ILU	OLU
< 1 min	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%
1 < 14 min	1	0,004%	0,004%	0,004%	2	0,009%	0,008%	0,008%
14 < 18 min	1	0,004%	0,004%	0,004%	2	0,009%	0,008%	0,008%
< 1 max	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%
1 < 14 max	1	0,122%	0,107%	0,107%	2	0,271%	0,239%	0,239%
14 < 18 max	1	0,122%	0,107%	0,107%	2	0,271%	0,239%	0,239%
AGEGROUP	SEX	IOLU	ILU	OLU	SEX	IOLU	ILU	OLU
0 < 18 min	1	0,008%	0,007%	0,007%	2	0,018%	0,016%	0,016%
0 < 18 max	1	0,244%	0,214%	0,214%	2	0,541%	0,478%	0,478%

3.8.19.2.6 Analyse der Diagnosen in der Off-Label-Gruppe

In der OLU-Gruppe waren 1.721 Diagnosen mit 458.313 Nennungen zu sichten. An Rang 5 fand sich der Kode F329 (Depressive Episode, nicht näher bezeichnet) mit 20,4% der OLU-Gruppe, an Rang 31 der Kode F459 (Somatoforme Störung, nicht näher bezeichnet) mit 8,9% der OLU-Gruppe (Tab. 3.8.19.2.6.1). Insgesamt fand sich ein breites Spektrum i.w. psychischer Krankheiten. Die disjunkten unter den 30 häufigsten Kodes aus Kapitel F und ausgewählter Kodes aus Kapitel G, M und R konnten den Off-Label-Use fast vollständig (etwa 86%) erklären, sofern man die Möglichkeit wechselnder Kodierungen im Beobachtungszeitraum ignorierte.

Tabelle 3.8.19.2.6.1: Verordnung von Brotizolam außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): die 30 häufigsten Diagnosen aus Kapitel F inklusive ausgewählter Kodes aus Kapitel G, M und R (78% der Nennungen, 130% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
F329	Depressive Episode, nicht näher bezeichnet	4107	12,3%	20,4%
M545	Kreuzschmerz	2604	7,8%	12,9%
M544	Lumboischialgie	2117	6,3%	10,5%
F459	Somatoforme Störung, nicht näher bezeichnet	1794	5,4%	8,9%
F321	Mittelgradige depressive Episode	1276	3,8%	6,3%
F03	Nicht näher bezeichnete Demenz	1035	3,1%	5,1%
F432	Anpassungsstörungen	923	2,8%	4,6%
F171	Psychische und Verhaltensstörungen durch Tabak: Schädlicher Gebrauch	917	2,7%	4,5%
G439	Migräne, nicht näher bezeichnet	800	2,4%	4,0%
F328	Sonstige depressive Episoden	709	2,1%	3,5%
F480	Neurasthenie	651	1,9%	3,2%
F412	Angst und depressive Störung, gemischt	650	1,9%	3,2%

F322	Schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome	643	1,9%	3,2%
F331	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig mittelgradige Episode	603	1,8%	3,0%
F419	Angststörung, nicht näher bezeichnet	591	1,8%	2,9%
F411	Generalisierte Angststörung	590	1,8%	2,9%
F339	Rezidivierende depressive Störung, nicht näher bezeichnet	588	1,8%	2,9%
G2581	Syndrom der unruhigen Beine [Restless-Legs-Syndrom]	552	1,6%	2,7%
F430	Akute Belastungsreaktion	532	1,6%	2,6%
F320	Leichte depressive Episode	515	1,5%	2,6%
F450	Somatisierungsstörung	506	1,5%	2,5%
F341	Dysthymia	502	1,5%	2,5%
F458	Sonstige somatoforme Störungen	445	1,3%	2,2%
F102	Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol: Abhängigkeitssyndrom	406	1,2%	2,0%
F439	Reaktion auf schwere Belastung, nicht näher bezeichnet	399	1,2%	2,0%
R451	Ruhelosigkeit und Erregung	397	1,2%	2,0%
F332	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode ohne psychotische Symptome	390	1,2%	1,9%
F410	Panikstörung [episodisch paroxysmale Angst]	385	1,1%	1,9%
F4541	Chronische Schmerzstörung mit somatischen und psychischen Faktoren	339	1,0%	1,7%
F069	Nicht näher bezeichnete organische psychische Störung aufgrund einer Schädigung oder Funktionsstörung des Gehirns oder einer körperlichen Krankheit	317	0,9%	1,6%

Beim Vergleich der Häufigkeiten (Anteil an der Gruppe) der Nennungen der ICD-Kodes der OLU-Gruppe mit den Häufigkeiten derselben Kodes der ILU-Gruppe wurden 52 Kodes der OLU-Gruppe in der ILU-Gruppe nicht angetroffen. Die angetroffenen Kodes bedeuten, daß in der ILU-Gruppe alle Diagnosen als Komorbiditäten oder Diagnosewechsel im Beobachtungszeitraum vertreten waren, die in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use hätten motiviert haben können, sofern es sich nicht um scheinbaren Off-Label-Use infolge unvollständiger Kodierung handelte. 367 Kodes waren in der OLU-Gruppe häufiger als in der ILU-Gruppe, 1.354 Kodes in der ILU-Gruppe (Abb. 3.8.19.2.6.1). Formallogisch kann nicht davon ausgegangen werden, nur die in der OLU-Gruppe häufigeren Diagnosen kämen als Motiv für einen Off-Label-Use in Frage, denn z.B. eine Komorbidität in der ILU-Gruppe kann sehr wohl in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use initiiert haben. Zu den – nicht zwangsläufig disjunkten - Diagnosen mit den größten Unterschieden der Häufigkeiten gehörten keine, die den Off-Label-Use sinnvoll erklären könnten (Tab. 3.8.19.2.6.2), wobei die Unterschiede derart gering waren, daß sich diese Auswertungsstrategie als nicht ergiebig erwies.

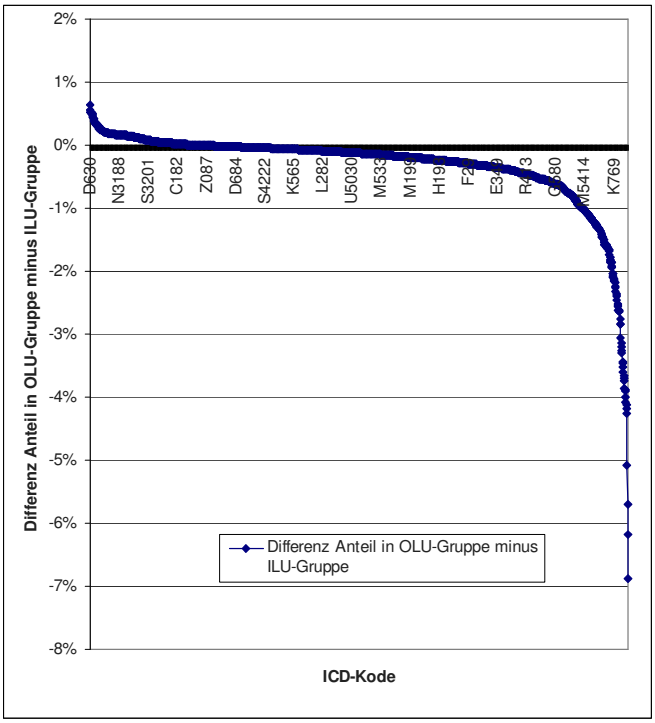


Abbildung 3.8.19.2.6.1: Verordnung von Brotizolam außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe)

Tabelle 3.8.19.2.6.2: Verordnung von Brotizolam außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Die 10 Diagnosen mit den größten Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) der Diagnosen (18% der ILU-Gruppe, 23% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	Differenz Anteil in OLU-Gruppe minus ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an ILU total	ErsterWert von Anteil an OLU-Gruppe	ErsterWert von ICD_TITEL_2010/2011
D630	0,65%	0,70%	1,35%	Anämie bei Neubildungen
N185	0,55%	1,34%	1,89%	Chronische Nierenkrankheit, Stadium 5
Z9581	0,53%	0,90%	1,43%	Vorhandensein eines operativ implantierten vaskulären Katheterverweilsystems
C349	0,53%	1,07%	1,60%	Bösartige Neubildung: Bronchus oder Lunge, nicht näher bezeichnet
C343	0,53%	0,00%	0,53%	Bösartige Neubildung: Unterlappen (-Bronchus)
Z921	0,51%	9,87%	10,38%	Dauertherapie (gegenwärtig) mit Antikoagulanzien in der Eigenanamnese
Z926	0,51%	0,82%	1,32%	Zytostatische Chemotherapie wegen bösartiger Neubildung in der Eigenanamnese
D638	0,50%	1,41%	1,91%	Anämie bei sonstigen chronischen, anderenorts klassifizierten Krankheiten

Z992	0,48%	0,93%	1,41%	Langzeitige Abhängigkeit von Dialyse bei Niereninsuffizienz
Z491	0,46%	1,00%	1,46%	Extrakorporale Dialyse

Seltene Krankheiten, denen der Off-Label-Use von Brotizolam spezifisch gegolten haben konnte, wurden nicht identifiziert.

3.8.19.3 Bewertung:

Brotizolam wurde formal bei etwa 50% off-label verordnet bei einem breiten Spektrum psychischer Krankheiten. Dieser Off-Label-Use dürfte im wesentlichen unvollständigem Kodieren zuzuschreiben sein, indem die Grundkrankheit, aber nicht das phänomenologisch formulierte Anwendungsgebiet (soweit in der ICD abbildbar) kodiert wurde.

Als Mindestalter wurden 18 Jahre angenommen. Etwa 0,01% bis 0,3% der Patienten waren jünger als 18 Jahre entsprechend 4 bis 120 Patienten.

Das weibliche Geschlecht hatte einen Anteil von etwa 69% an den Versicherten, was mit der Geschlechtswendigkeit von Schlafstörungen vereinbar wäre.

3.8.19.3.1 OLU-Relevanz aus Perspektive seltener Krankheiten

Seltene Krankheiten, denen der Off-Label-Use von Brotizolam spezifisch gegolten haben konnte, wurden nicht identifiziert.

3.8.19.3.2 OLU-Relevanz aus quantitativer Perspektive

Brotizolam wurde formal bei etwa 50% off-label eingesetzt.

3.8.20 Zopiclon (N05CF01)

3.8.20.1 Anwendungsgebiete (1990/2002/2017)

Zur Kurzzeitbehandlung von Schlafstörungen bei Erwachsenen.

Hinweis: Zopiclon sollte nur bei Schlafstörungen von klinisch bedeutsamem Schweregrad angewendet werden.

Die optimale Behandlungsdauer ist nicht abschließend definiert („Die Dauer der Behandlung sollte so kurz wie möglich sein. Sie sollte, einschließlich der schrittweisen Absetzphase, 4 Wochen nicht übersteigen. Eine Verlängerung der Behandlung über diesen Zeitraum hinaus sollte nicht ohne erneute Beurteilung des Zustandsbildes erfolgen.“).

Das Mindestalter wurde mit 18 Jahren angenommen („Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren dürfen nicht mit Zopiclon behandelt werden. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Zopiclon sind in dieser Altersgruppe nicht erwiesen.“).

Operationalisierung der Anwendungsgebiete:

- F51.- Nichtorganische Schlafstörungen
- G47.- Schlafstörungen

Kritik der Operationalisierung:

Die Operationalisierbarkeit wurde als sehr gut bewertet, wenn auch die Operationalisierung u.U. überinklusiv zugunsten des In-Label-Use war, indem aus Gründen der Vereinfachung und Effizienz keine endständigen Kodes zugrunde gelegt wurden.

3.8.20.2 Ergebnisse:

3.8.20.2.1 Übersicht: Verordnungen nach Altersgruppen

Mit Zopiclon wurden n=808.096 (OLU + ILU) bzw. n=722.347 (ILU + IOLU) Patienten behandelt (Tab. 3.8.20.2.1.1). Bei 99,88% der Patienten standen der Auswertung ambulant und ggf. anläßlich eines stationären Aufenthaltes im Beobachtungszeitraum kodierte Diagnosen zur Verfügung, bei dem Rest ausschließlich anläßlich eines stationären Aufenthaltes kodierte Diagnosen. Patienten mit IOLU machten etwa 79% der OLU-Patienten aus, weshalb auf gesonderte Sichtung der Diagnosen in der IOLU-Gruppe verzichtet wurde. In erster Betrachtung gemäß Operationalisierung betrug ILU 49%, OLU 51% bzw. IOLU 45%.

Tabelle 3.8.20.2.1.1: Verordnung von Zopiclon im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU)

	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU	Anteil IOLU an OLU	Anteil ambulant
	327998	394349	413747	79,28%	
total	722347		808096		
total	45,4%	48,8%	51,2%		
ambulant	343195	374294	432797	79,30%	

	717489		807091		
	47,8%	46,4%	53,6%		99,88%

Die drei Gruppen (ILU, OLU, IOLU) wiesen – soweit die Datenschutzregelung dies ermessen lässt - ähnliche Altersverteilungen auf (Tab. 3.8.20.2.1.2) mit Häufungen in der 6. bis 8. Dekade.

Tabelle 3.8.20.2.1.2: Verordnung von Zopiclon im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU
< 1	30		30
1 < 14	67	30	81
14 < 18	404	496	448
18 < 30	15469	14786	18161
30 < 40	25751	23701	30660
40 < 50	53446	54907	64405
50 < 60	64484	74628	79016
60 < 70	53461	71400	67899
70 < 80	64413	88508	83451
80 < 90	42507	55841	58313
90 < 100	7823	9823	11055
>= 100	169	239	254
subtotal min	327995	394330	413744
subtotal max	328024	394359	413773
total min	722325		808074
total max	722383		808132
total min	45,4%	48,8%	51,2%
total max	45,4%	48,8%	51,2%

3.8.20.2.2 Übersicht: Verordnungen nach Geschlecht und Altersgruppen

Bei einem Anteil des weiblichen Geschlechts von etwa 66% („1“) war die Quote des OLU bei beiden Geschlechtern vergleichbar, soweit die Datenschutzregelung dies zu ermessen erlaubte (Tab. 3.8.20.2.2.1; Abb. 3.8.20.2.2.1).

Tabelle 3.8.20.2.2.1: Verordnung von Zopiclon im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht (1=w, 2=m) (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	SEX	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU	SEX	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU
< 1	1	30		30	2	30	0	30
1 < 14	1	35	30	42	2	32	30	39
14 < 18	1	267	317	290	2	137	179	158
18 < 30	1	10010	8697	11742	2	5459	6089	6419
30 < 40	1	16327	13596	19387	2	9424	10105	11273
40 < 50	1	34608	33356	41498	2	18838	21551	22907

50 < 60	1	42418	47030	51787	2	22066	27598	27229
60 < 70	1	34858	45861	44217	2	18603	25539	23682
70 < 80	1	42530	58604	55373	2	21883	29904	28078
80 < 90	1	30577	40997	42592	2	11930	14844	15721
90 < 100	1	6351	8119	9085	2	1472	1704	1970
>= 100	1	152	204	233	2	30	35	30
subtotal min		218134	256782	276247		109846	137549	137478
subtotal max		218163	256811	276276		109904	137578	137536
total min		474916		533029		247395		275027
total max		474974		533087		247482		275114
total min		45,9%	48,2%	51,8%		44,4%	50,0%	50,0%
total max		45,9%	48,2%	51,8%		44,4%	50,0%	50,0%
total min								808056
total max								808201
total min				66,0%				34,0%
total max				66,0%				34,0%

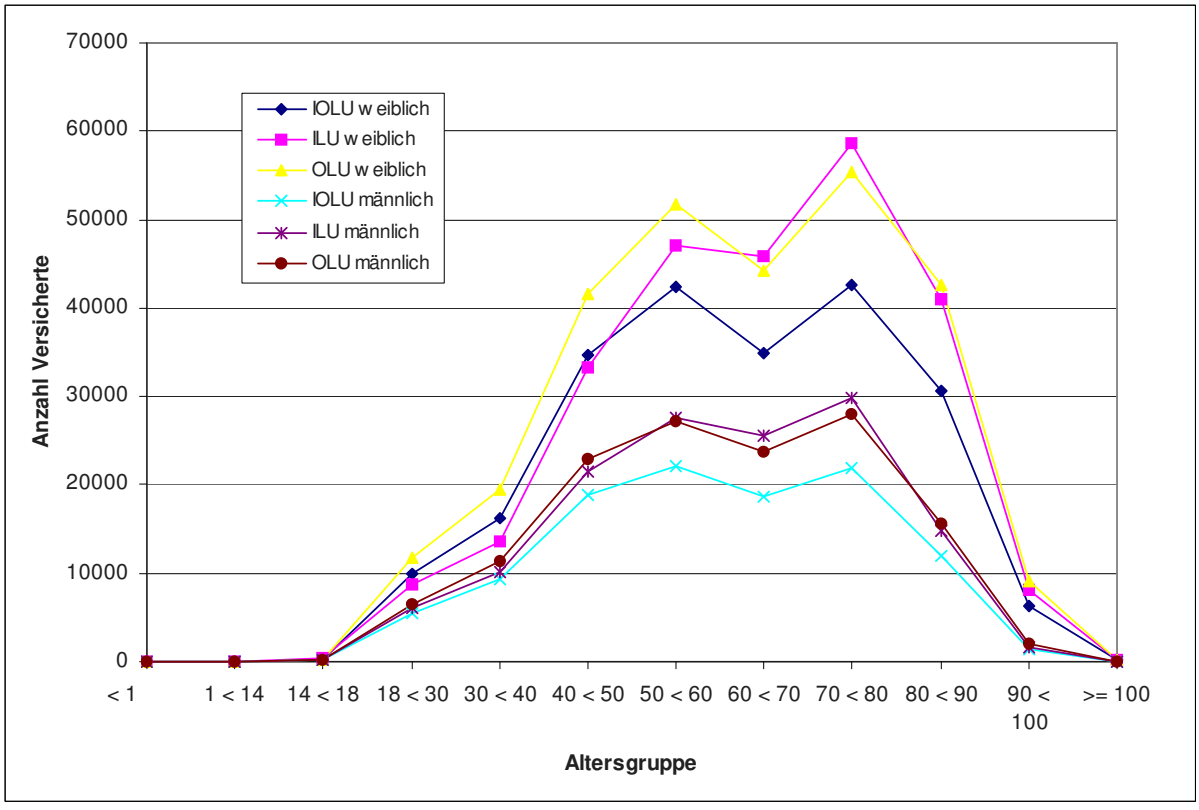


Abbildung 3.8.20.2.2.1: Verordnung von Zopiclon im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht

3.8.20.2.3 Analyse der Diagnosen in der In-Label-Gruppe

In der ILU-Gruppe fanden sich 501.378 Nennungen von 20 Kodes gemäß Operationalisierung, also dem 1,3Fachen der Größe der ILU-Gruppe entsprechend (Tab. 3.8.20.2.3.1). Ursachen können nur Mehrfachkodierungen sein, also Komorbiditäten und oder infolge zwischen Ärzten und über die Quartale variierender Kodiergewohnheiten wechselnde Kodes, auch unterschiedliche Kodes zum

selben Sachverhalt. Dennoch ist sicher, daß jedem Versicherten der ILU-Gruppe mindestens einmal einer dieser In-Label-Kodes zugeordnet wurde. Führend war der unspezifische Kode G479 (Schlafstörung, nicht näher bezeichnet) mit etwa 54% der ILU-Gruppe.

Tabelle 3.8.20.2.3.1: Verordnung von Zopiclon im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU): Versicherte mit Nennung der Indikationen

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen	Anteil an ILU total
F510	Nichtorganische Insomnie	27915	5,6%	7,08%
F511	Nichtorganische Hypersomnie	366	0,1%	0,09%
F512	Nichtorganische Störung des Schlaf-Wach-Rhythmus	2208	0,4%	0,56%
F513	Schlafwandeln [Somnambulismus]	208	0,0%	0,05%
F514	Pavor nocturnus	227	0,0%	0,06%
F515	Alpträume [Angstträume]	1115	0,2%	0,28%
F518	Sonstige nichtorganische Schlafstörungen	6827	1,4%	1,73%
F519	Nichtorganische Schlafstörung, nicht näher bezeichnet	31886	6,4%	8,09%
G470	Ein- und Durchschlafstörungen	141968	28,3%	36,00%
G471	Krankhaft gesteigertes Schlafbedürfnis	1108	0,2%	0,28%
G472	Störungen des Schlaf-Wach-Rhythmus	3969	0,8%	1,01%
G473	Schlafapnoe	7110	1,4%	1,80%
G4730	Zentrales Schlafapnoe-Syndrom	2280	0,5%	0,58%
G4731	Obstruktives Schlafapnoe-Syndrom	17294	3,4%	4,39%
G4732	Schlafbezogenes Hypoventilations-Syndrom	638	0,1%	0,16%
G4738	Sonstige Schlafapnoe	2964	0,6%	0,75%
G4739	Schlafapnoe, nicht näher bezeichnet	19561	3,9%	4,96%
G474	Narkolepsie und Kataplexie	556	0,1%	0,14%
G478	Sonstige Schlafstörungen	20575	4,1%	5,22%
G479	Schlafstörung, nicht näher bezeichnet	212603	42,4%	53,91%
			501378	
			ILU total	394349

3.8.20.2.4 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen

Als Mindestalter wurden 18 Jahre angenommen. Gemäß Tabellen 3.8.20.2.2.1 und 3.8.20.2.4.1 waren etwa 0,1% der Patienten jünger als 18 Jahre entsprechend 1.027 bis 1.085 Patienten.

Tabelle 3.8.20.2.4.1: Verordnung von Zopiclon im Alter von <18 Jahren (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	IOLU	ILU	OLU	ILU+OLU
< 1 min	0,00014%	0,00000%	0,00012%	0,000%
1 < 14 min	0,00928%	0,00012%	0,01002%	0,010%
14 < 18 min	0,05593%	0,06138%	0,05544%	0,117%
< 1 max	0,00415%	0,00000%	0,00371%	0,004%
1 < 14 max	0,00927%	0,00371%	0,01002%	0,014%
14 < 18 max	0,05593%	0,06138%	0,05544%	0,117%
AGEGROUP	IOLU	ILU	OLU	ILU+OLU

0 < 18 min	0,06534%	0,06150%	0,06559%	0,127%
0 < 18 max	0,06935%	0,06509%	0,06917%	0,134%

3.8.20.2.5 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen nach Geschlecht

Als Mindestalter wurden 18 Jahre angenommen. Gemäß Tabellen 3.8.20.2.2.1 und 3.8.20.2.5.1 war der Anteil von Patienten jünger als 18 Jahre bei beiden Geschlechtern vergleichbar, soweit die Datenschutzregelung eine Einschätzung zuließ.

Tabelle 3.8.20.2.5.1: Verordnung von Zopiclon im Alter von <18 Jahren (max/min gemäß Datenschutzregelung) nach Geschlecht

AGEGROUP	SEX	IOLU	ILU	OLU	SEX	IOLU	ILU	OLU
< 1 min	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%
1 < 14 min	1	0,007%	0,000%	0,008%	2	0,013%	0,000%	0,014%
14 < 18 min	1	0,056%	0,059%	0,054%	2	0,055%	0,065%	0,057%
< 1 max	1	0,006%	0,000%	0,006%	2	0,012%	0,000%	0,011%
1 < 14 max	1	0,007%	0,006%	0,008%	2	0,013%	0,011%	0,014%
14 < 18 max	1	0,056%	0,059%	0,054%	2	0,055%	0,065%	0,057%
AGEGROUP	SEX	IOLU	ILU	OLU	SEX	IOLU	ILU	OLU
0 < 18 min	1	0,064%	0,060%	0,062%	2	0,069%	0,065%	0,072%
0 < 18 max	1	0,070%	0,065%	0,068%	2	0,080%	0,076%	0,083%

3.8.20.2.6 Analyse der Diagnosen in der Off-Label-Gruppe

In der OLU-Gruppe waren 5.965 Diagnosen mit 9.697.921 Nennungen zu sichten. An Rang 2 fand sich der Kode F329 (Depressive Episode, nicht näher bezeichnet) mit 27,9% der OLU-Gruppe, an Rang 19 der Kode F459 (Somatoforme Störung, nicht näher bezeichnet) mit 9,5% der OLU-Gruppe (Tab. 3.8.20.2.6.1). Insgesamt fand sich ein breites Spektrum i.w. psychischer Krankheiten. Die disjunkten unter den 30 häufigsten Kodes aus Kapitel F und ausgewählter Kodes aus Kapitel G, M und R konnten den Off-Label-Use vollständig (etwa 112%) erklären, sofern man die Möglichkeit wechselnder Kodierungen im Beobachtungszeitraum ignorierte.

Tabelle 3.8.20.2.6.1: Verordnung von Zopiclon außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): die 30 häufigsten Diagnosen aus Kapitel F inklusive ausgewählter Kodes aus Kapitel G, M und R (66% der Nennungen, 192% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
F329	Depressive Episode, nicht näher bezeichnet	115290	9,6%	27,9%
F321	Mittelgradige depressive Episode	49952	4,2%	12,1%
M545	Kreuzschmerz	43554	3,6%	10,5%
F459	Somatoforme Störung, nicht näher bezeichnet	39245	3,3%	9,5%
M542	Zervikalneuralgie	38086	3,2%	9,2%
M544	Lumboischialgie	37133	3,1%	9,0%
F322	Schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome	37107	3,1%	9,0%
F432	Anpassungsstörungen	34920	2,9%	8,4%

F331	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig mittelgradige Episode	30918	2,6%	7,5%
F171	Psychische und Verhaltensstörungen durch Tabak: Schädlicher Gebrauch	27877	2,3%	6,7%
F03	Nicht näher bezeichnete Demenz	26810	2,2%	6,5%
F332	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode ohne psychotische Symptome	25996	2,2%	6,3%
F412	Angst und depressive Störung, gemischt	23892	2,0%	5,8%
F341	Dysthymia	20247	1,7%	4,9%
F430	Akute Belastungsreaktion	18680	1,6%	4,5%
G439	Migräne, nicht näher bezeichnet	18677	1,6%	4,5%
F339	Rezidivierende depressive Störung, nicht näher bezeichnet	17751	1,5%	4,3%
F480	Neurasthenie	17713	1,5%	4,3%
F328	Sonstige depressive Episoden	17046	1,4%	4,1%
F411	Generalisierte Angststörung	16879	1,4%	4,1%
F419	Angststörung, nicht näher bezeichnet	16741	1,4%	4,0%
F410	Panikstörung [episodisch paroxysmale Angst]	16286	1,4%	3,9%
F102	Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol: Abhängigkeitssyndrom	15221	1,3%	3,7%
F450	Somatisierungsstörung	15145	1,3%	3,7%
F200	Paranoide Schizophrenie	15095	1,3%	3,6%
F320	Leichte depressive Episode	13771	1,1%	3,3%
F439	Reaktion auf schwere Belastung, nicht näher bezeichnet	11274	0,9%	2,7%
F431	Posttraumatische Belastungsstörung	11162	0,9%	2,7%
F101	Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol: Schädlicher Gebrauch	11087	0,9%	2,7%
F172	Psychische und Verhaltensstörungen durch Tabak: Abhängigkeitssyndrom	10767	0,9%	2,6%

Beim Vergleich der Häufigkeiten (Anteil an der Gruppe) der Nennungen der ICD-Kodes der OLU-Gruppe mit den Häufigkeiten derselben Kodes der ILU-Gruppe wurden alle Kodes der OLU-Gruppe in der ILU-Gruppe angetroffen. Die angetroffenen Kodes bedeuten, daß in der ILU-Gruppe alle Diagnosen als Komorbiditäten oder Diagnosewechsel im Beobachtungszeitraum vertreten waren, die in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use hätten motiviert haben können, sofern es sich nicht um scheinbaren Off-Label-Use infolge unvollständiger Kodierung handelte. 2.220 Kodes waren in der OLU-Gruppe häufiger als in der ILU-Gruppe, 3.745 Kodes in der ILU-Gruppe (Abb. 3.8.20.2.6.1). Formallogisch kann nicht davon ausgegangen werden, nur die in der OLU-Gruppe häufigeren Diagnosen kämen als Motiv für einen Off-Label-Use in Frage, denn z.B. eine Komorbidität in der ILU-Gruppe kann sehr wohl in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use initiiert haben. Zu den – nicht zwangsläufig disjunkten - Diagnosen mit den größten Unterschieden der Häufigkeiten gehörten insbesondere Schizophrenien und Depressionen, die den Off-Label-Use sinnvoll erklären könnten (Tab. 3.8.20.2.6.2), wobei die Unterschiede derart gering waren, daß sich diese Auswertungsstrategie als wenig ergiebig erwies.

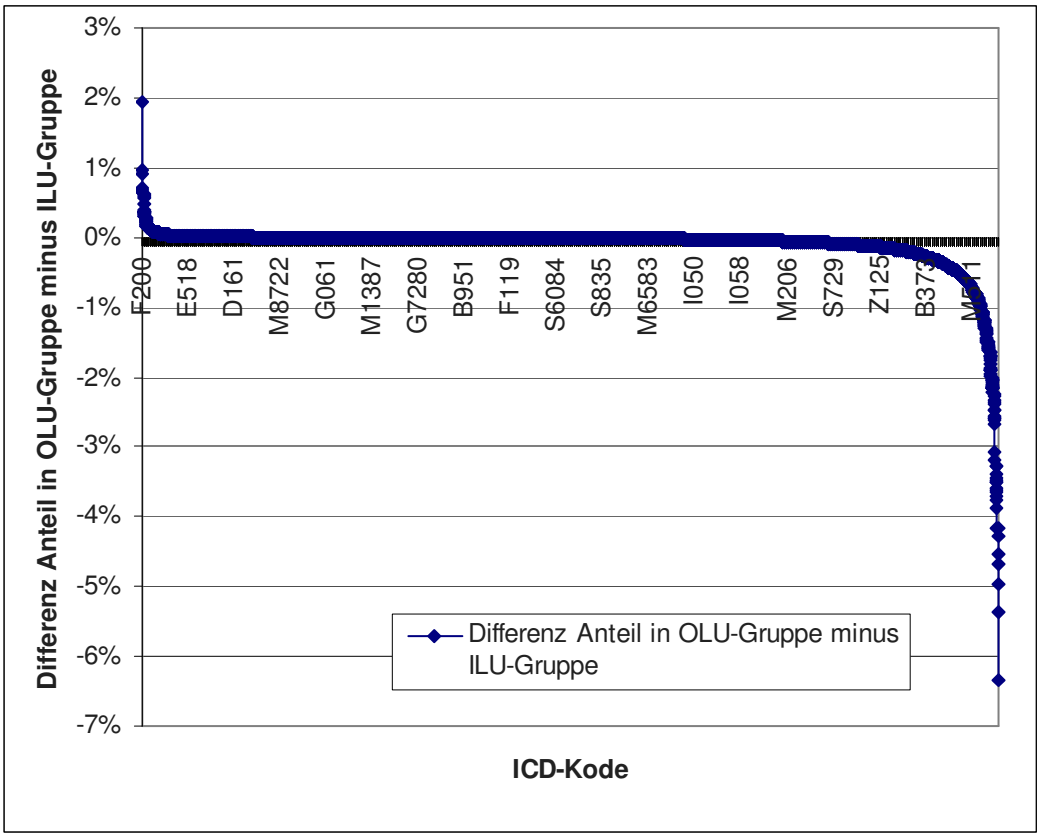


Abbildung 3.8.20.2.6.1: Verordnung von Zopiclon außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe)

Tabelle 3.8.20.2.6.2: Verordnung von Zopiclon außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Die 10 Diagnosen mit den größten Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) der Diagnosen (30% der ILU-Gruppe, 38% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	Differenz Anteil in OLU-Gruppe minus ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an ILU total	ErsterWert von Anteil an OLU-Gruppe	ErsterWert von ICD_TITEL_2010/2011
F200	1,93%	1,72%	3,65%	Paranoide Schizophrenie
F332	0,96%	5,33%	6,28%	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode ohne psychotische Symptome
F322	0,92%	8,05%	8,97%	Schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome
F6031	0,71%	1,12%	1,83%	Emotional instabile Persönlichkeitsstörung: Borderline-Typ
F331	0,69%	6,78%	7,47%	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig mittelgradige Episode
G359	0,66%	0,94%	1,60%	Multiple Sklerose, nicht näher bezeichnet
F209	0,65%	1,10%	1,75%	Schizophrenie, nicht näher bezeichnet

F29	0,63%	1,95%	2,58%	Nicht näher bezeichnete nichtorganische Psychose
F431	0,58%	2,11%	2,70%	Posttraumatische Belastungsstörung
F205	0,56%	0,55%	1,12%	Schizophrenes Residuum

Seltene Krankheiten, denen der Off-Label-Use von Zopiclon spezifisch gegolten haben konnte, wurden nicht identifiziert.

3.8.20.3 Bewertung:

Zopiclon wurde formal bei etwa 51% off-label verordnet bei einem breiten Spektrum psychischer Krankheiten. Dieser Off-Label-Use dürfte im wesentlichen unvollständigem Kodieren zuzuschreiben sein, indem die Grundkrankheit, aber nicht das phänomenologisch formulierte Anwendungsgebiet (soweit in der ICD abbildbar) kodiert wurde.

Als Mindestalter wurden 18 Jahre angenommen. Etwa 0,1% der Patienten waren jünger als 18 Jahre entsprechend 1.027 bis 1.085 Patienten.

Das weibliche Geschlecht hatte einen Anteil von etwa 66% an den Versicherten, was mit der Geschlechtswendigkeit von Schlafstörungen vereinbar wäre.

3.8.20.3.1 OLU-Relevanz aus Perspektive seltener Krankheiten

Seltene Krankheiten, denen der Off-Label-Use von Zopiclon spezifisch gegolten haben konnte, wurden nicht identifiziert.

3.8.20.3.2 OLU-Relevanz aus quantitativer Perspektive

Zopiclon wurde formal bei etwa 51% off-label eingesetzt.

3.8.21 Zolpidem (N05CF02)

3.8.21.1 Anwendungsgebiete (1990/2002/2014/2017)

Kurzzeitbehandlung von Schlafstörungen bei Erwachsenen.

Hinweis: Eine Behandlung ist nur bei Schlafstörungen von klinisch bedeutsamem Schweregrad indiziert oder wenn diese für den Patienten zu einer massiven Belastung führen.

Die optimale Behandlungsdauer ist nicht abschließend definiert („Die Dauer der Behandlung sollte so kurz wie möglich sein. Sie sollte im Allgemeinen wenige Tage bis zu 2 Wochen betragen und einschließlich der schrittweisen Absetzphase 4 Wochen nicht übersteigen").

Das Mindestalter wurde mit 18 Jahren angenommen („Zolpidem wird nicht zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren empfohlen, da keine ausreichenden Daten vorliegen, die eine Behandlung in dieser Patientengruppe unterstützen").

Operationalisierung der Anwendungsgebiete:

- F51.- Nichtorganische Schlafstörungen
- G47.- Schlafstörungen

Kritik der Operationalisierung:

Die Operationalisierbarkeit wurde als sehr gut bewertet, wenn auch die Operationalisierung u.U. überinklusiv zugunsten des In-Label-Use war, indem aus Gründen der Vereinfachung und Effizienz keine endständigen Kodes zugrunde gelegt wurden.

3.8.21.2 Ergebnisse:

3.8.21.2.1 Übersicht: Verordnungen nach Altersgruppen

Mit Zolpidem wurden n=480.024 (OLU + ILU) bzw. n=428.162 (ILU + IOLU) Patienten behandelt (Tab. 3.8.21.2.1.1). Bei 99,83% der Patienten standen der Auswertung ambulant und ggf. anläßlich eines stationären Aufenthaltes im Beobachtungszeitraum kodierte Diagnosen zur Verfügung, bei dem Rest ausschließlich anläßlich eines stationären Aufenthaltes kodierte Diagnosen. Patienten mit IOLU machten etwa 78% der OLU-Patienten aus, weshalb auf gesonderte Sichtung der Diagnosen in der IOLU-Gruppe verzichtet wurde. In erster Betrachtung gemäß Operationalisierung betrug ILU 50%, OLU 50% bzw. IOLU 43%.

Tabelle 3.8.21.2.1.1: Verordnung von Zolpidem im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU)

	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU	Anteil IOLU an OLU	Anteil ambulant
	185933	242229	237795	78,19%	
total	428162		480024		
total	43,4%	50,5%	49,5%		
ambulant	193220	231997	247220	78,16%	
	425217		479217		
	45,4%	48,4%	51,6%		99,83%

Die drei Gruppen (ILU, OLU, IOLU) wiesen – soweit die Datenschutzregelung dies ermessen lässt - ähnliche Altersverteilungen auf (Tab. 3.8.21.2.1.2) mit Gipfeln in der 8. Dekade.

Tabelle 3.8.21.2.1.2: Verordnung von Zolpidem im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU
< 1	30		30
1 < 14	52	30	61
14 < 18	238	268	276
18 < 30	7364	7727	8673
30 < 40	12034	12226	14350
40 < 50	26683	29178	31964
50 < 60	35287	42903	43238
60 < 70	34465	48831	44110
70 < 80	41436	60925	54782
80 < 90	24315	34590	34447
90 < 100	3961	5439	5758
>= 100	93	114	131
subtotal min	185929	242202	237791
subtotal max	185958	242231	237820
total min	428131		479993
total max	428189		480051
total min	43,4%	50,5%	49,5%
total max	43,4%	50,5%	49,5%

3.8.21.2.2 Übersicht: Verordnungen nach Geschlecht und Altersgruppen

Bei einem Anteil des weiblichen Geschlechts von etwa 68% („1“) war die Quote des OLU bei beiden Geschlechtern vergleichbar, soweit die Datenschutzregelung dies zu ermessen erlaubte (Tab. 3.8.21.2.2.1; Abb. 3.8.21.2.2.1).

Tabelle 3.8.21.2.2.1: Verordnung von Zolpidem im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht (1=w, 2=m) (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	SEX	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU	SEX	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU
< 1	1	30		30	2	30	0	30
1 < 14	1	30	30	30	2	30	30	33
14 < 18	1	161	167	180	2	77	101	96
18 < 30	1	4765	4605	5598	2	2599	3122	3075
30 < 40	1	7708	7222	9178	2	4326	5004	5172
40 < 50	1	17646	18476	21107	2	9037	10702	10857
50 < 60	1	24065	28308	29394	2	11222	14595	13844
60 < 70	1	23098	32930	29595	2	11367	15901	14515
70 < 80	1	27987	42180	37384	2	13449	18745	17398
80 < 90	1	17492	25812	25196	2	6823	8778	9251

90 < 100	1	3195	4518	4715	2	766	921	1043
>= 100	1	80	99	117	2	30	30	30
subtotal min		126199	164318	162466		59669	77871	75286
subtotal max		126257	164347	162524		59756	77929	75344
total min		290517		326784		137540		153157
total max		290604		326871		137685		153273
total min		43,4%	50,3%	49,7%		43,4%	50,8%	49,2%
total max		43,4%	50,3%	49,7%		43,4%	50,8%	49,2%
total min								479941
total max								480144
total min				68,1%				31,9%
total max				68,1%				31,9%

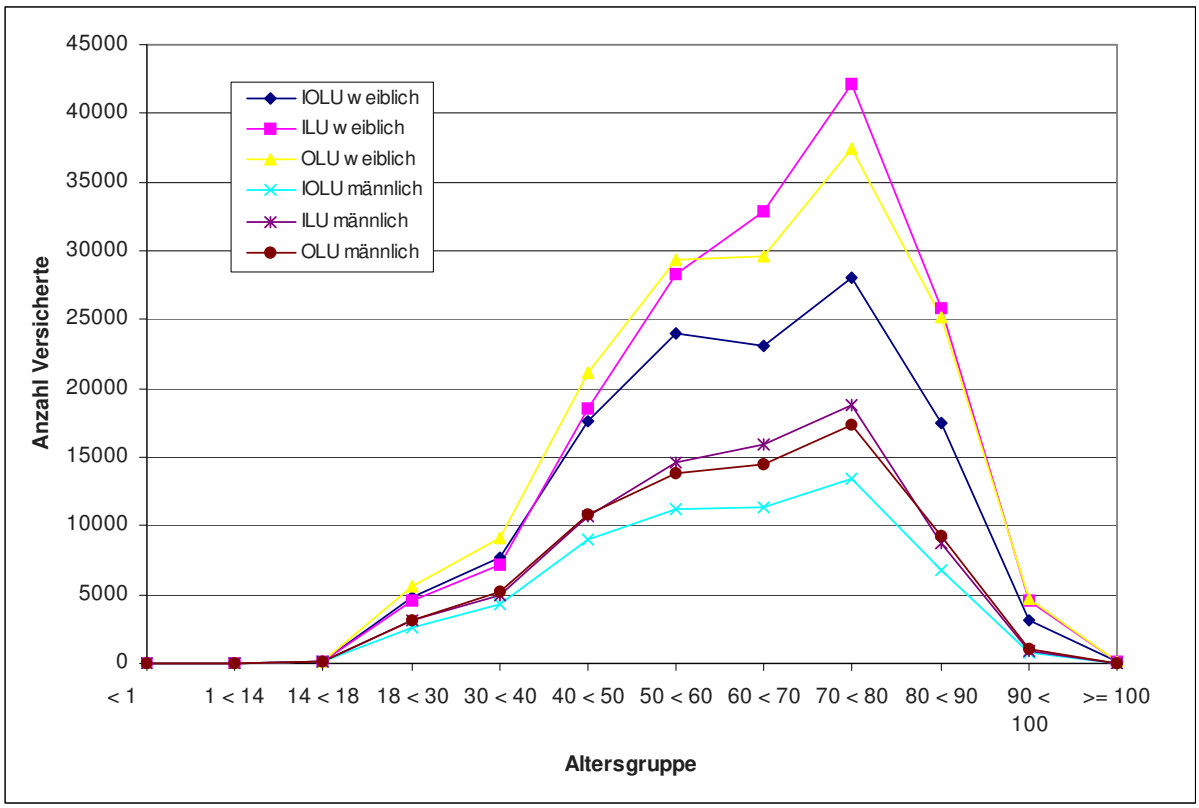


Abbildung 3.8.21.2.2.1: Verordnung von Zolpidem im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht

3.8.21.2.3 Analyse der Diagnosen in der In-Label-Gruppe

In der ILU-Gruppe fanden sich 311.375 Nennungen von 20 Kodes gemäß Operationalisierung, also dem 1,3Fachen der Größe der ILU-Gruppe entsprechend (Tab. 3.8.21.2.3.1). Ursachen können nur Mehrfachkodierungen sein, also Komorbiditäten und oder infolge zwischen Ärzten und über die Quartale variierender Kodiergewohnheiten wechselnde Kodes, auch unterschiedliche Kodes zum selben Sachverhalt. Dennoch ist sicher, daß jedem Versicherten der ILU-Gruppe mindestens einmal einer dieser In-Label-Kodes zugeordnet wurde. Führend war der unspezifische Kode G479 (Schlafstörung, nicht näher bezeichnet) mit etwa 56% der ILU-Gruppe.

Tabelle 3.8.21.2.3.1: Verordnung von Zolpidem im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU): Versicherte mit Nennung der Indikationen

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen	Anteil an ILU total
F510	Nichtorganische Insomnie	16339	5,2%	6,75%
F511	Nichtorganische Hypersomnie	204	0,1%	0,08%
F512	Nichtorganische Störung des Schlaf-Wach-Rhythmus	1477	0,5%	0,61%
F513	Schlafwandeln [Somnambulismus]	200	0,1%	0,08%
F514	Pavor nocturnus	138	0,0%	0,06%
F515	Alpträume [Angstträume]	604	0,2%	0,25%
F518	Sonstige nichtorganische Schlafstörungen	4591	1,5%	1,90%
F519	Nichtorganische Schlafstörung, nicht näher bezeichnet	19883	6,4%	8,21%
G470	Ein- und Durchschlafstörungen	86364	27,7%	35,65%
G471	Krankhaft gesteigertes Schlafbedürfnis	657	0,2%	0,27%
G472	Störungen des Schlaf-Wach-Rhythmus	2405	0,8%	0,99%
G473	Schlafapnoe	3851	1,2%	1,59%
G4730	Zentrales Schlafapnoe-Syndrom	1318	0,4%	0,54%
G4731	Obstruktives Schlafapnoe-Syndrom	9987	3,2%	4,12%
G4732	Schlafbezogenes Hypoventilations-Syndrom	390	0,1%	0,16%
G4738	Sonstige Schlafapnoe	1753	0,6%	0,72%
G4739	Schlafapnoe, nicht näher bezeichnet	11886	3,8%	4,91%
G474	Narkolepsie und Kataplexie	355	0,1%	0,15%
G478	Sonstige Schlafstörungen	13071	4,2%	5,40%
G479	Schlafstörung, nicht näher bezeichnet	135902	43,6%	56,10%
			311375	
			ILU total	242229

3.8.21.2.4 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen

Als Mindestalter wurden 18 Jahre angenommen. Gemäß Tabellen 3.8.21.2.2.1 und 3.8.21.2.4.1 waren etwa 0,1% der Patienten jünger als 18 Jahre entsprechend 607 bis 665 Patienten.

Tabelle 3.8.21.2.4.1: Verordnung von Zolpidem im Alter von <18 Jahren (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	IOLU	ILU	OLU	ILU+OLU
< 1 min	0,00023%	0,00000%	0,00021%	0,000%
1 < 14 min	0,01215%	0,00021%	0,01271%	0,013%
14 < 18 min	0,05559%	0,05583%	0,05750%	0,113%
< 1 max	0,00701%	0,00000%	0,00625%	0,006%
1 < 14 max	0,01214%	0,00625%	0,01271%	0,019%
14 < 18 max	0,05558%	0,05583%	0,05749%	0,113%
AGEGROUP	IOLU	ILU	OLU	ILU+OLU
0 < 18 min	0,06797%	0,05604%	0,07042%	0,126%
0 < 18 max	0,07473%	0,06208%	0,07645%	0,139%

3.8.21.2.5 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen nach Geschlecht

Als Mindestalter wurden 18 Jahre angenommen. Gemäß Tabellen 3.8.21.2.2.1 und 3.8.21.2.5.1 war der Anteil von Patienten jünger als 18 Jahre beim männlichen Geschlecht um relativ etwa 41% höher, soweit die Datenschutzregelung eine Einschätzung zuließ.

Tabelle 3.8.21.2.5.1: Verordnung von Zolpidem im Alter von <18 Jahren (max/min gemäß Datenschutzregelung) nach Geschlecht

AGEGROUP	SEX	IOLU	ILU	OLU	SEX	IOLU	ILU	OLU
< 1 min	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,001%	0,000%	0,001%
1 < 14 min	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,001%	0,001%	0,022%
14 < 18 min	1	0,055%	0,051%	0,055%	2	0,056%	0,066%	0,063%
< 1 max	1	0,010%	0,000%	0,009%	2	0,022%	0,000%	0,020%
1 < 14 max	1	0,010%	0,009%	0,009%	2	0,022%	0,020%	0,022%
14 < 18 max	1	0,055%	0,051%	0,055%	2	0,056%	0,066%	0,063%
AGEGROUP	SEX	IOLU	ILU	OLU	SEX	IOLU	ILU	OLU
0 < 18 min	1	0,056%	0,051%	0,056%	2	0,057%	0,067%	0,085%
0 < 18 max	1	0,076%	0,060%	0,073%	2	0,100%	0,085%	0,104%

3.8.21.2.6 Analyse der Diagnosen in der Off-Label-Gruppe

In der OLU-Gruppe waren 5.070 Diagnosen mit 5.778.946 Nennungen zu sichten. An Rang 3 fand sich der Kode F329 (Depressive Episode, nicht näher bezeichnet) mit 26,5% der OLU-Gruppe, an Rang 22 der Kode F459 (Somatoforme Störung, nicht näher bezeichnet) mit 9,8% der OLU-Gruppe (Tab. 3.8.21.2.6.1). Insgesamt fand sich ein breites Spektrum i.w. psychischer Krankheiten. Die disjunkten unter den 30 häufigsten Kodes aus Kapitel F und ausgewählter Kodes aus Kapitel G, M und R konnten den Off-Label-Use vollständig (etwa 116%) erklären, sofern man die Möglichkeit wechselnder Kodierungen im Beobachtungszeitraum ignorierte.

Tabelle 3.8.21.2.6.1: Verordnung von Zolpidem außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): die 30 häufigsten Diagnosen aus Kapitel F inklusive ausgewählter Kodes aus Kapitel G, M und R (248% der Nennungen, 179% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
F329	Depressive Episode, nicht näher bezeichnet	63089	10,2%	26,5%
M545	Kreuzschmerz	27468	4,4%	11,6%
F321	Mittelgradige depressive Episode	24968	4,0%	10,5%
M542	Zervikalneuralgie	24217	3,9%	10,2%
M544	Lumboischialgie	23567	3,8%	9,9%
F459	Somatoforme Störung, nicht näher bezeichnet	23418	3,8%	9,8%
F432	Anpassungsstörungen	17534	2,8%	7,4%

F322	Schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome	16438	2,7%	6,9%
F331	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig mittelgradige Episode	15600	2,5%	6,6%
F171	Psychische und Verhaltensstörungen durch Tabak: Schädlicher Gebrauch	13931	2,2%	5,9%
F03	Nicht näher bezeichnete Demenz	12438	2,0%	5,2%
F412	Angst und depressive Störung, gemischt	12338	2,0%	5,2%
F332	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode ohne psychotische Symptome	11986	1,9%	5,0%
G439	Migräne, nicht näher bezeichnet	11157	1,8%	4,7%
F341	Dysthymia	10435	1,7%	4,4%
F430	Akute Belastungsreaktion	9844	1,6%	4,1%
F480	Neurasthenie	9804	1,6%	4,1%
F328	Sonstige depressive Episoden	9561	1,5%	4,0%
F339	Rezidivierende depressive Störung, nicht näher bezeichnet	9554	1,5%	4,0%
F419	Angststörung, nicht näher bezeichnet	9246	1,5%	3,9%
F411	Generalisierte Angststörung	8704	1,4%	3,7%
F450	Somatisierungsstörung	8670	1,4%	3,6%
F410	Panikstörung [episodisch paroxysmale Angst]	8117	1,3%	3,4%
F320	Leichte depressive Episode	7594	1,2%	3,2%
F102	Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol: Abhängigkeitssyndrom	7163	1,2%	3,0%
F439	Reaktion auf schwere Belastung, nicht näher bezeichnet	6450	1,0%	2,7%
G2581	Syndrom der unruhigen Beine [Restless-Legs-Syndrom]	6273	1,0%	2,6%
F200	Paranoide Schizophrenie	5703	0,9%	2,4%
F4541	Chronische Schmerzstörung mit somatischen und psychischen Faktoren	5335	0,9%	2,2%
R451	Ruhelosigkeit und Erregung	5295	0,9%	2,2%

Beim Vergleich der Häufigkeiten (Anteil an der Gruppe) der Nennungen der ICD-Kodes der OLU-Gruppe mit den Häufigkeiten derselben Kodes der ILU-Gruppe wurden alle Kodes der OLU-Gruppe in der ILU-Gruppe angetroffen. Die angetroffenen Kodes bedeuten, daß in der ILU-Gruppe alle Diagnosen als Komorbiditäten oder Diagnosewechsel im Beobachtungszeitraum vertreten waren, die in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use hätten motiviert haben können, sofern es sich nicht um scheinbaren Off-Label-Use infolge unvollständiger Kodierung handelte. 1.664 Kodes

waren in der OLU-Gruppe häufiger als in der ILU-Gruppe, 3.406 Kodes in der ILU-Gruppe (Abb. 3.8.21.2.6.1). Formallogisch kann nicht davon ausgegangen werden, nur die in der OLU-Gruppe häufigeren Diagnosen kämen als Motiv für einen Off-Label-Use in Frage, denn z.B. eine Komorbidität in der ILU-Gruppe kann sehr wohl in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use initiiert haben. Zu den – nicht zwangsläufig disjunkten - Diagnosen mit den größten Unterschieden der Häufigkeiten gehörten insbesondere Schizophrenien und Depressionen, die den Off-Label-Use sinnvoll erklären könnten (Tab. 3.8.21.2.6.2), wobei die Unterschiede derart gering waren, daß sich diese Auswertungsstrategie als wenig ergiebig erwies.

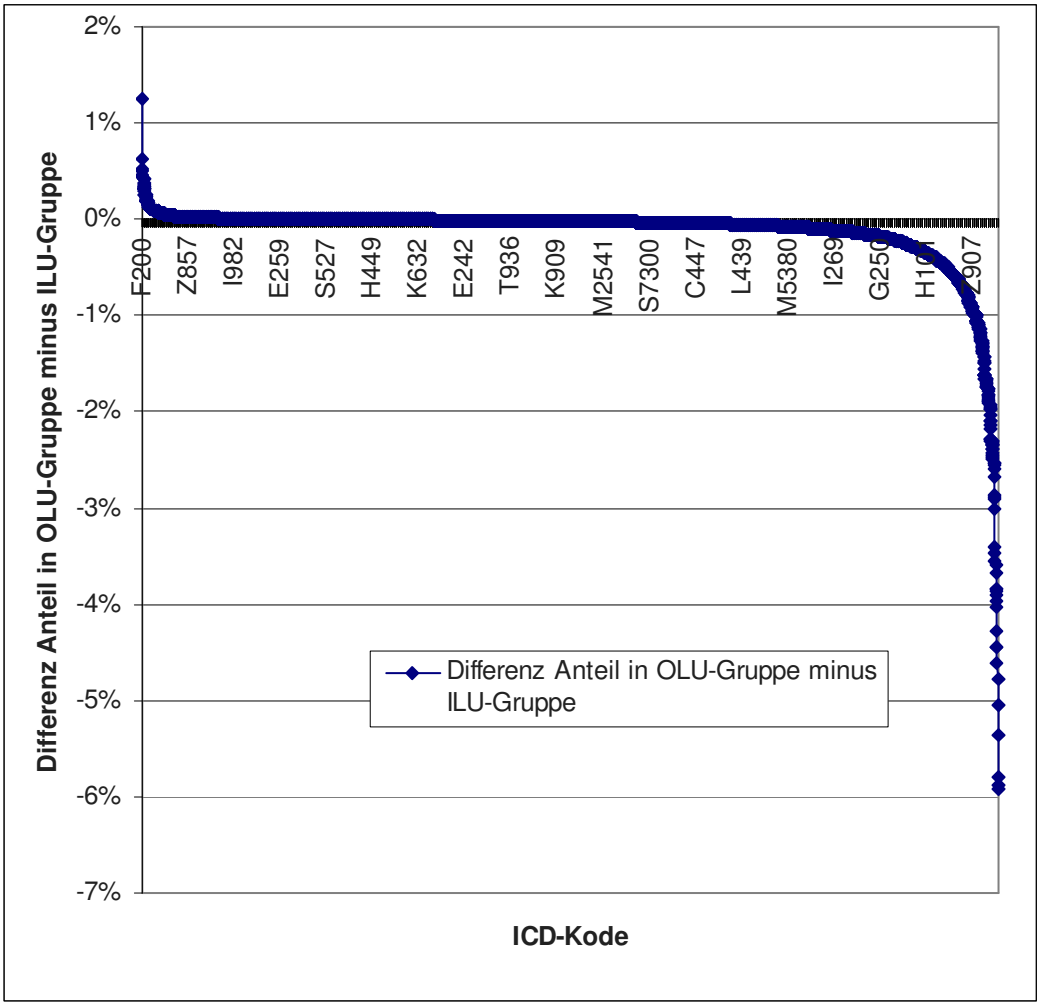


Abbildung 3.8.21.2.6.1: Verordnung von Zolpidem außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe)

Tabelle 3.8.21.2.6.2: Verordnung von Zolpidem außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Die 10 Diagnosen mit den größten Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) der Diagnosen (13% der ILU-Gruppe, 18% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	Differenz Anteil in OLU-Gruppe minus ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an ILU total	ErsterWert von Anteil an OLU-Gruppe	ErsterWert von ICD_TITEL_2010/2011
F200	1,26%	1,14%	2,40%	Paranoide Schizophrenie
N185	0,62%	0,97%	1,59%	Chronische Nierenkrankheit, Stadium 5
Z992	0,52%	0,70%	1,21%	Langzeitige Abhängigkeit von Dialyse bei Niereninsuffizienz
Z491	0,50%	0,68%	1,18%	Extrakorporale Dialyse
F332	0,46%	4,58%	5,04%	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode ohne psychotische Symptome
F209	0,44%	0,79%	1,23%	Schizophrenie, nicht näher bezeichnet
D638	0,42%	1,13%	1,55%	Anämie bei sonstigen chronischen, anderenorts klassifizierten Krankheiten
F6031	0,42%	0,88%	1,30%	Emotional instabile Persönlichkeitsstörung: Borderline-Typ
F29	0,38%	1,48%	1,86%	Nicht näher bezeichnete nichtorganische Psychose
F205	0,36%	0,39%	0,75%	Schizophrenes Residuum

Seltene Krankheiten, denen der Off-Label-Use von Zolpidem spezifisch gegolten haben konnte, wurden nicht identifiziert.

3.8.21.3 Bewertung:

Zolpidem wurde formal bei etwa 50% off-label verordnet bei einem breiten Spektrum insbesondere psychischer Krankheiten. Dieser Off-Label-Use dürfte im wesentlichen unvollständigem Kodieren zuzuschreiben sein, indem die Grundkrankheit, aber nicht das phänomenologisch formulierte Anwendungsgebiet (soweit in der ICD abbildbar) kodiert wurde.

Als Mindestalter wurden 18 Jahre angenommen. Etwa 0,1% der Patienten waren jünger als 18 Jahre entsprechend 607 bis 665 Patienten.

Das weibliche Geschlecht hatte einen Anteil von etwa 68% an den Versicherten, was mit der Geschlechtswendigkeit von Schlafstörungen vereinbar wäre.

3.8.21.3.1 OLU-Relevanz aus Perspektive seltener Krankheiten

Seltene Krankheiten, denen der Off-Label-Use von Zolpidem spezifisch gegolten haben konnte, wurden nicht identifiziert.

3.8.21.3.2 OLU-Relevanz aus quantitativer Perspektive

Zolpidem wurde formal bei etwa 50% off-label eingesetzt.

3.8.22 Melatonin (N05CH01)

3.8.22.1 Anwendungsgebiete (2007/2012/2015)

ist indiziert als Monotherapie für die kurzzeitige Behandlung der primären, durch schlechte Schlafqualität gekennzeichneten Insomnie bei Patienten ab 55 Jahren.

Die optimale Behandlungsdauer ist nicht abschließend definiert („...Diese Dosierung kann bis zu 13 Wochen beibehalten werden“).

Das Mindestalter wurde mit 55 Jahren angenommen („bei Patienten ab 55 Jahren“; „Die Sicherheit und Wirksamkeit von Circadin bei Kindern im Alter von 0 bis 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.“).

Operationalisierung der Anwendungsgebiete:

- F51.- Nichtorganische Schlafstörungen
- G47.- Schlafstörungen

Kritik der Operationalisierung:

Die Operationalisierbarkeit wurde als sehr gut bewertet, wenn auch die Operationalisierung u.U. überinklusiv zugunsten des In-Label-Use war, indem aus Gründen der Vereinfachung und Effizienz keine endständigen Kodes zugrunde gelegt wurden.

3.8.22.2 Ergebnisse:

3.8.22.2.1 Übersicht: Verordnungen nach Altersgruppen

Mit Melatonin wurden n=36.336 (OLU + ILU) bzw. n=33.427 (ILU + IOLU) Patienten behandelt (Tab. 3.8.22.2.1.1). Bei 99,77% der Patienten standen der Auswertung ambulant und ggf. anläßlich eines stationären Aufenthaltes im Beobachtungszeitraum kodierte Diagnosen zur Verfügung, bei dem Rest ausschließlich anläßlich eines stationären Aufenthaltes kodierte Diagnosen. Patienten mit IOLU machten etwa 80% der OLU-Patienten aus, weshalb auf gesonderte Sichtung der Diagnosen in der IOLU-Gruppe verzichtet wurde. In erster Betrachtung gemäß Operationalisierung betrug ILU 60%, OLU 40% bzw. IOLU 35%.

Tabelle 3.8.22.2.1.1: Verordnung von Melatonin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU)

	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU	Anteil IOLU an OLU	Anteil ambulant
	11577	21850	14486	79,92%	
total	33427		36336		
total	34,6%	60,1%	39,9%		
ambulant	12183	21022	15230	79,99%	
	33205		36252		
	36,7%	58,0%	42,0%		99,77%

Die drei Gruppen (ILU, OLU, IOLU) wiesen – soweit die Datenschutzregelung dies ermessen lässt - ähnliche Altersverteilungen auf (Tab. 3.8.22.2.1.2) mit Häufungen in der 6. bis 8. Dekade.

Tabelle 3.8.22.2.1.2: Verordnung von Melatonin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU
< 1	30	30	30
1 < 14	1007	1010	1222
14 < 18	307	288	357
18 < 30	513	791	684
30 < 40	525	923	646
40 < 50	1305	2302	1604
50 < 60	2352	4687	2881
60 < 70	2104	4998	2623
70 < 80	2078	4712	2623
80 < 90	1159	1881	1539
90 < 100	215	242	293
>= 100	30	30	30
subtotal min	11567	21836	14474
subtotal max	11625	21894	14532
total min	33403		36310
total max	33519		36426
total min	34,6%	60,1%	39,9%
total max	34,7%	60,1%	39,9%

3.8.22.2.2 Übersicht: Verordnungen nach Geschlecht und Altersgruppen

Bei einem Anteil des weiblichen Geschlechts von etwa 66% („1“) war die Quote des OLU bei beiden Geschlechtern vergleichbar, soweit die Datenschutzregelung dies zu ermessen erlaubte (Tab. 3.8.22.2.2.1; Abb. 3.8.22.2.2.1).

Tabelle 3.8.22.2.2.1: Verordnung von Melatonin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht (1=w, 2=m) (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	SEX	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU	SEX	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU
< 1	1	30	30	30	2	30	30	30
1 < 14	1	354	378	444	2	653	632	778
14 < 18	1	156	157	174	2	151	131	183
18 < 30	1	294	411	391	2	219	380	293
30 < 40	1	346	552	418	2	179	371	228
40 < 50	1	858	1464	1043	2	447	838	561
50 < 60	1	1650	3263	2020	2	702	1424	861
60 < 70	1	1491	3459	1863	2	613	1539	760
70 < 80	1	1404	3169	1760	2	674	1543	863
80 < 90	1	826	1331	1109	2	333	550	430

90 < 100	1	160	187	222	2	55	55	71
>= 100	1	30	30	30	2	30	30	30
subtotal min		7541	14373	9446		4028	7465	5030
subtotal max		7599	14431	9504		4086	7523	5088
total min		21914		23819		11493		12495
total max		22030		23935		11609		12611
total min		34,4%	60,3%	39,7%		35,0%	59,7%	40,3%
total max		34,5%	60,3%	39,7%		35,2%	59,7%	40,3%
total min								36314
total max								36546
total min				65,6%				34,4%
total max				65,5%				34,5%

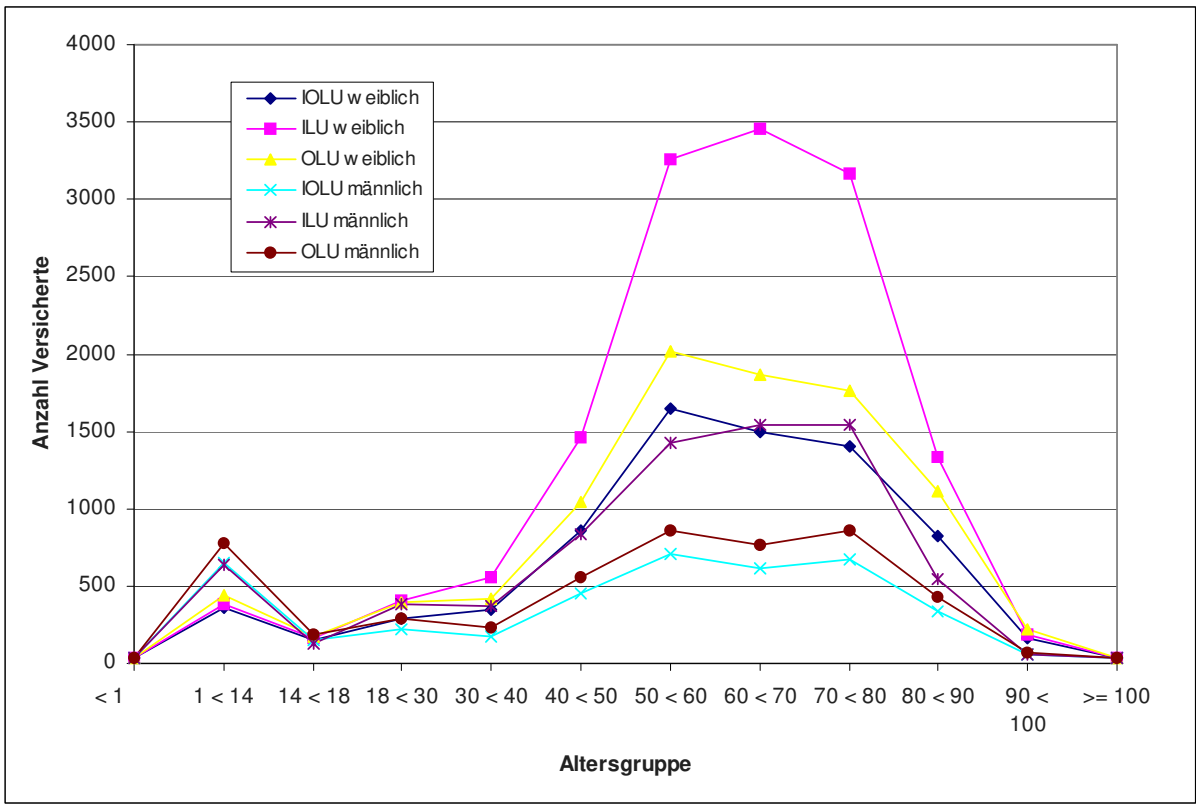


Abbildung 3.8.22.2.2.1: Verordnung von Melatonin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht

3.8.22.2.3 Analyse der Diagnosen in der In-Label-Gruppe

In der ILU-Gruppe fanden sich 30.329 Nennungen von 20 Kodes gemäß Operationalisierung, also dem 1,3Fachen der Größe der ILU-Gruppe entsprechend (Tab. 3.8.22.2.3.1). Ursachen können nur Mehrfachkodierungen sein, also Komorbiditäten und oder infolge zwischen Ärzten und über die Quartale variierender Kodiergewohnheiten wechselnde Kodes, auch unterschiedliche Kodes zum selben Sachverhalt. Dennoch ist sicher, daß jedem Versicherten der ILU-Gruppe mindestens einmal einer dieser In-Label-Kodes zugeordnet wurde. Führend war der unspezifische Kode G479 (Schlafstörung, nicht näher bezeichnet) mit etwa 45% der ILU-Gruppe.

Tabelle 3.8.22.2.3.1: Verordnung von Melatonin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU): Versicherte mit Nennung der Indikationen

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen	Anteil an ILU total
F510	Nichtorganische Insomnie	2934	9,7%	13,43%
F511	Nichtorganische Hypersomnie	59	0,2%	0,27%
F512	Nichtorganische Störung des Schlaf-Wach-Rhythmus	300	1,0%	1,37%
F513	Schlafwandeln [Somnambulismus]	40	0,1%	0,18%
F514	Pavor nocturnus	42	0,1%	0,19%
F515	Alpträume [Angstträume]	81	0,3%	0,37%
F518	Sonstige nichtorganische Schlafstörungen	415	1,4%	1,90%
F519	Nichtorganische Schlafstörung, nicht näher bezeichnet	1715	5,7%	7,85%
G470	Ein- und Durchschlafstörungen	9049	29,8%	41,41%
G471	Krankhaft gesteigertes Schlafbedürfnis	153	0,5%	0,70%
G472	Störungen des Schlaf-Wach-Rhythmus	559	1,8%	2,56%
G473	Schlafapnoe	503	1,7%	2,30%
G4730	Zentrales Schlafapnoe-Syndrom	163	0,5%	0,75%
G4731	Obstruktives Schlafapnoe-Syndrom	1423	4,7%	6,51%
G4732	Schlafbezogenes Hypoventilations-Syndrom	44	0,1%	0,20%
G4738	Sonstige Schlafapnoe	217	0,7%	0,99%
G4739	Schlafapnoe, nicht näher bezeichnet	1401	4,6%	6,41%
G474	Narkolepsie und Kataplexie	106	0,3%	0,49%
G478	Sonstige Schlafstörungen	1249	4,1%	5,72%
G479	Schlafstörung, nicht näher bezeichnet	9876	32,6%	45,20%
			30329	
			ILU total	21850

3.8.22.2.4 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen

Als Mindestalter wurden 55 Jahre angenommen. Diese Altersgrenze konnte aus methodischen Gründen nicht gewürdigt werden. 27% der Patienten waren jünger als 50 Jahre. Gemäß Tabellen 3.8.22.2.2.1 und 3.8.22.2.4.1 waren etwa 8% der Patienten jünger als 18 Jahre entsprechend 2.879 bis 2.937 Patienten.

Tabelle 3.8.22.2.4.1: Verordnung von Melatonin im Alter von <18 Jahren (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	IOLU	ILU	OLU	ILU+OLU
< 1 min	0,00299%	0,00275%	0,00275%	0,006%
1 < 14 min	3,01470%	2,78160%	3,36546%	6,147%
14 < 18 min	0,91908%	0,79317%	0,98320%	1,776%
< 1 max	0,08950%	0,08236%	0,08236%	0,165%
1 < 14 max	3,00427%	2,77274%	3,35475%	6,127%
14 < 18 max	0,91590%	0,79064%	0,98007%	1,771%
AGEGROUP	IOLU	ILU	OLU	ILU+OLU
0 < 18 min	3,93677%	3,57753%	4,35142%	7,929%
0 < 18 max	4,00967%	3,64575%	4,41717%	8,063%

3.8.22.2.5 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen nach Geschlecht

Als Mindestalter wurden 55 Jahre angenommen. Diese Altersgrenze konnte aus methodischen Gründen nicht gewürdigt werden. 23% waren beim weiblichen Geschlecht jünger als 50 Jahre, 35% beim männlichen Geschlecht. Gemäß Tabellen 3.8.22.2.2.1 und 3.8.22.2.5.1 war der Anteil von Patienten jünger als 18 Jahre beim männlichen Geschlecht fast dreifach höher, soweit die Datenschutzregelung eine Einschätzung zuließ.

Tabelle 3.8.22.2.5.1: Verordnung von Melatonin im Alter von <18 Jahren (max/min gemäß Datenschutzregelung) nach Geschlecht

AGEGROUP	SEX	IOLU	ILU	OLU	SEX	IOLU	ILU	OLU
< 1 min	1	0,005%	0,004%	0,004%	2	0,009%	0,008%	0,008%
1 < 14 min	1	1,615%	1,587%	1,864%	2	5,682%	5,058%	6,226%
14 < 18 min	1	0,712%	0,659%	0,731%	2	1,314%	1,048%	1,465%
< 1 max	1	0,136%	0,125%	0,125%	2	0,258%	0,238%	0,238%
1 < 14 max	1	1,607%	1,579%	1,855%	2	5,625%	5,011%	6,169%
14 < 18 max	1	0,708%	0,656%	0,727%	2	1,301%	1,039%	1,451%
AGEGROUP	SEX	IOLU	ILU	OLU	SEX	IOLU	ILU	OLU
0 < 18 min	1	2,332%	2,250%	2,599%	2	7,004%	6,114%	7,699%
0 < 18 max	1	2,451%	2,361%	2,707%	2	7,184%	6,288%	7,858%

3.8.22.2.6 Analyse der Diagnosen in der Off-Label-Gruppe

In der OLU-Gruppe waren 1.227 Diagnosen mit 232.829 Nennungen zu sichten. An Rang 2 fand sich der Kode F329 (Depressive Episode, nicht näher bezeichnet) mit 23,2% der OLU-Gruppe, an Rang 19 der Kode F459 (Somatoforme Störung, nicht näher bezeichnet) mit 8,2% der OLU-Gruppe (Tab. 3.8.22.2.6.1). Insgesamt fand sich ein breites Spektrum i.w. psychischer Krankheiten, hier auch spezifische Störungen des Kindes- und Jugendalters. Die disjunkten unter den 30 häufigsten Kodes aus Kapitel F und ausgewählter Kodes aus Kapitel G, M und R konnten den Off-Label-Use vollständig (etwa 105%) erklären, sofern man die Möglichkeit wechselnder Kodierungen im Beobachtungszeitraum ignorierte.

Tabelle 3.8.22.2.6.1: Verordnung von Melatonin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): die 30 häufigsten Diagnosen aus Kapitel F inklusive ausgewählter Kodes aus Kapitel G, M und R (63% der Nennungen, 169% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
F329	Depressive Episode, nicht näher bezeichnet	3359	8,7%	23,2%
F321	Mittelgradige depressive Episode	1465	3,8%	10,1%
F459	Somatoforme Störung, nicht näher bezeichnet	1186	3,1%	8,2%
M545	Kreuzschmerz	1168	3,0%	8,1%
M542	Zervikalneuralgie	1137	2,9%	7,8%
F03	Nicht näher bezeichnete Demenz	1050	2,7%	7,2%
F432	Anpassungsstörungen	1042	2,7%	7,2%
F322	Schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome	1021	2,6%	7,0%

F331	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig mittelgradige Episode	1006	2,6%	6,9%
M544	Lumboischialgie	992	2,6%	6,8%
G409	Epilepsie, nicht näher bezeichnet	972	2,5%	6,7%
F332	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode ohne psychotische Symptome	833	2,2%	5,8%
F412	Angst und depressive Störung, gemischt	728	1,9%	5,0%
F341	Dysthymia	639	1,7%	4,4%
G439	Migräne, nicht näher bezeichnet	604	1,6%	4,2%
F171	Psychische und Verhaltensstörungen durch Tabak: Schädlicher Gebrauch	591	1,5%	4,1%
F83	Kombinierte umschriebene Entwicklungsstörungen	588	1,5%	4,1%
F450	Somatisierungsstörung	533	1,4%	3,7%
F339	Rezidivierende depressive Störung, nicht näher bezeichnet	513	1,3%	3,5%
F411	Generalisierte Angststörung	504	1,3%	3,5%
F480	Neurasthenie	504	1,3%	3,5%
F410	Panikstörung [episodisch paroxysmale Angst]	476	1,2%	3,3%
F102	Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol: Abhängigkeitssyndrom	474	1,2%	3,3%
F419	Angststörung, nicht näher bezeichnet	474	1,2%	3,3%
F328	Sonstige depressive Episoden	471	1,2%	3,3%
F900	Einfache Aktivitäts- und Aufmerksamkeitsstörung	452	1,2%	3,1%
R451	Ruhelosigkeit und Erregung	424	1,1%	2,9%
F320	Leichte depressive Episode	412	1,1%	2,8%
G2581	Syndrom der unruhigen Beine [Restless-Legs-Syndrom]	410	1,1%	2,8%
F001	Demenz bei Alzheimer-Krankheit, mit spätem Beginn (Typ 1)	396	1,0%	2,7%

Beim Vergleich der Häufigkeiten (Anteil an der Gruppe) der Nennungen der ICD-Kodes der OLU-Gruppe mit den Häufigkeiten derselben Kodes der ILU-Gruppe wurden 30 Kodes der OLU-Gruppe in der ILU-Gruppe nicht angetroffen. Die angetroffenen Kodes bedeuten, daß in der ILU-Gruppe alle Diagnosen als Komorbiditäten oder Diagnosewechsel im Beobachtungszeitraum vertreten waren, die in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use hätten motiviert haben können, sofern es sich nicht um scheinbaren Off-Label-Use infolge unvollständiger Kodierung handelte. 406 Kodes waren in der OLU-Gruppe häufiger als in der ILU-Gruppe, 821 Kodes in der ILU-Gruppe (Abb. 3.8.22.2.6.1). Formallogisch kann nicht davon ausgegangen werden, nur die in der OLU-Gruppe häufigeren Diagnosen kämen als Motiv für einen Off-Label-Use in Frage, denn z.B. eine Komorbidität in der ILU-Gruppe kann sehr wohl in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use initiiert haben. Zu den – nicht zwangsläufig disjunkten - Diagnosen mit den größten Unterschieden der Häufigkeiten gehörten insbesondere Demenzen, Epilepsien, Depressionen und kindliche Entwicklungsstörungen, die den Off-Label-Use sinnvoll erklären könnten (Tab. 3.8.22.2.6.2), wobei die Unterschiede aber gering waren, daß sich diese Auswertungsstrategie als wenig ergiebig erwies.

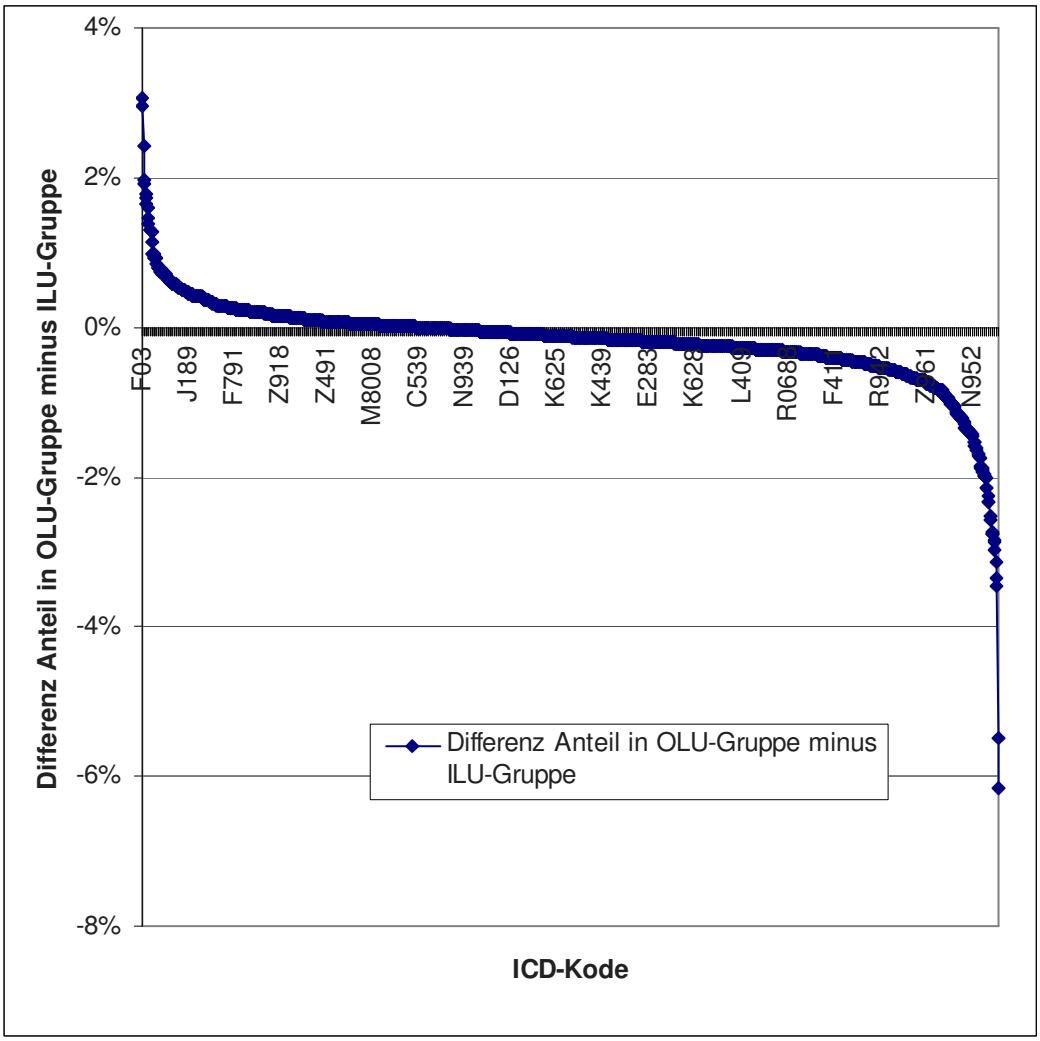


Abbildung 3.8.22.2.6.1: Verordnung von Melatonin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe)

Tabelle 3.8.22.2.6.2: Verordnung von Melatonin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Die 20 Diagnosen mit den größten Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) der Diagnosen (52% der ILU-Gruppe, 84% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	Differenz Anteil in OLU-Gruppe minus ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an ILU total	ErsterWert von Anteil an OLU-Gruppe	ErsterWert von ICD_TITEL_2010/2011
F03	3,06%	4,19%	7,25%	Nicht näher bezeichnete Demenz
G409	2,96%	3,75%	6,71%	Epilepsie, nicht näher bezeichnet
R32	2,43%	7,37%	9,80%	Nicht näher bezeichnete Harninkontinenz
F332	1,97%	3,78%	5,75%	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode ohne psychotische Symptome

G402	1,92%	1,81%	3,73%	Lokalisationsbezogene (fokale) (partielle) symptomatische Epilepsie und epileptische Syndrome mit komplexen fokalen Anfällen
R15	1,79%	3,42%	5,21%	Stuhlinkontinenz
F83	1,72%	2,33%	4,06%	Kombinierte umschriebene Entwicklungsstörungen
F322	1,64%	5,41%	7,05%	Schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome
E86	1,60%	3,51%	5,12%	Volumenmangel
F900	1,47%	1,65%	3,12%	Einfache Aktivitäts- und Aufmerksamkeitsstörung
G301	1,37%	1,36%	2,73%	Alzheimer-Krankheit mit spätem Beginn
F001	1,31%	1,43%	2,73%	Demenz bei Alzheimer-Krankheit, mit spätem Beginn (Typ 1)
F799	1,30%	1,18%	2,49%	Nicht näher bezeichnete Intelligenzminderung: Ohne Angabe einer Verhaltensstörung
G403	1,28%	1,16%	2,44%	Generalisierte idiopathische Epilepsie und epileptische Syndrome
F200	1,13%	0,62%	1,75%	Paranoide Schizophrenie
G309	0,98%	0,91%	1,89%	Alzheimer-Krankheit, nicht näher bezeichnet
F331	0,97%	5,97%	6,94%	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig mittelgradige Episode
G404	0,96%	0,89%	1,84%	Sonstige generalisierte Epilepsie und epileptische Syndrome
F901	0,93%	0,43%	1,35%	Hyperkinetische Störung des Sozialverhaltens
F051	0,92%	0,73%	1,64%	Delir bei Demenz

Seltene Krankheiten, denen der Off-Label-Use von Melatonin spezifisch gegolten haben konnte, wurden nicht identifiziert.

3.8.22.3 Bewertung:

Melatonin wurde formal bei etwa 40% off-label verordnet bei einem breiten Spektrum insbesondere psychischer Krankheiten. Dieser Off-Label-Use dürfte im wesentlichen unvollständigem Kodieren zuzuschreiben sein, indem die Grundkrankheit, aber nicht das phänomenologisch formulierte Anwendungsgebiet (soweit in der ICD abbildbar) kodiert wurde.

Als Mindestalter wurden 55 Jahre angenommen. Diese Altersgrenze konnte aus methodischen Gründen nicht gewürdigt werden. Etwa 27% der Patienten waren jünger als 50 Jahre, etwa 8% jünger als 18 Jahre (letztere entsprechend 2.879 bis 2.927 Patienten).

Das weibliche Geschlecht hatte einen Anteil von etwa 66% an den Versicherten, was mit der Geschlechtswendigkeit von Schlafstörungen vereinbar wäre.

3.8.22.3.1 OLU-Relevanz aus Perspektive seltener Krankheiten

Seltene Krankheiten, denen der Off-Label-Use von Melatonin spezifisch gegolten haben konnte, wurden nicht identifiziert.

3.8.22.3.2 OLU-Relevanz aus quantitativer Perspektive

Melatonin wurde formal bei etwa 40% off-label eingesetzt.

3.8.23 Clomethiazol (N05CM02)

3.8.23.1 Anwendungsgebiete (1964/1977/2005/2017)

- Behandlung von Prädelir, Delirium tremens und akuter Entzugssymptomatik unter kontrollierten stationären Bedingungen,
- Behandlung von Verwirrtheits-, Erregungs- und Unruhezuständen bei Patienten mit hirnorganischem Psychosyndrom im höheren Lebensalter unter kontrollierten stationären Bedingungen,
- Behandlung von schweren Schlafstörungen in höherem Lebensalter, wenn andere Maßnahmen zur Beeinflussung der Schlafstörungen wegen Wirkungslosigkeit oder Nebenwirkungen nicht anwendbar sind.

Die optimale Behandlungsdauer ist nicht abschließend definiert („Die Dauer der Anwendung ist abhängig von der individuellen Reaktion und dem Anwendungsgebiet. Bei der akuten Entzugssymptomatik wird eine Anwendung über mehr als 10 Tage nicht empfohlen. Bei der Behandlung des Prädelirs und des Delirium tremens sollte eine 14-tägige Anwendungszeit nicht überschritten werden.“).

Das Mindestalter wurde mit 65 Jahren angenommen („in höherem Lebensalter“; „Die Sicherheit und Wirksamkeit von Clomethiazol bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen.“).

Operationalisierung der Anwendungsgebiete:

- F51.- Nichtorganische Schlafstörungen
- G47.- Schlafstörungen

Kritik der Operationalisierung:

Die Operationalisierbarkeit wurde nur als ausreichend bewertet, weil die Nebenbedingungen nicht gewürdigt werden konnten; auch war die Operationalisierung u.U. überinklusiv zugunsten des In-Label-Use, indem aus Gründen der Vereinfachung und Effizienz keine endständigen Kodes zugrunde gelegt wurden. Die beiden Anwendungsgebiete jenseits der Schlafstörungen sind auf stationäre Patienten beschränkt, so daß sie hier – bei zwangsläufig nur ambulanter Verordnung - zwangsläufig Off-Label-Use darstellen würden.

3.8.23.2 Ergebnisse:

3.8.23.2.1 Übersicht: Verordnungen nach Altersgruppen

Mit Clomethiazol wurden n=17.974 (OLU + ILU) bzw. n=15.067 (ILU + IOLU) Patienten behandelt (Tab. 3.8.23.2.1.1). Bei 99,85% der Patienten standen der Auswertung ambulant und ggf. anläßlich eines stationären Aufenthaltes im Beobachtungszeitraum kodierte Diagnosen zur Verfügung, bei dem Rest ausschließlich anläßlich eines stationären Aufenthaltes kodierte Diagnosen. Patienten mit IOLU machten etwa 80% der OLU-Patienten aus, weshalb auf gesonderte Sichtung der Diagnosen in der IOLU-Gruppe verzichtet wurde. In erster Betrachtung gemäß Operationalisierung betrug ILU 22%, OLU 78% bzw. IOLU 74%.

Tabelle 3.8.23.2.1.1: Verordnung von Clomethiazol im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter off-label-use (OLU) und als inzidenter off-label-use (IOLU)

	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU	Anteil IOLU an OLU	Anteil ambulant
	11158	3909	14065	79,33%	
total	15067		17974		
total	74,1%	21,7%	78,3%		
ambulant	11603	3340	14607	79,43%	
	14943		17947		
	77,6%	18,6%	81,4%		99,85%

Die drei Gruppen (ILU, OLU, IOLU) wiesen – soweit die Datenschutzregelung dies ermessen lässt - ähnliche Altersverteilungen auf (Tab. 3.8.23.2.1.2) mit Häufungen in der 6. und 9. Dekade.

Tabelle 3.8.23.2.1.2: Verordnung von Clomethiazol im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter off-label-use (OLU) und als inzidenter off-label-use (IOLU) nach Altersgruppen (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU
< 1			
1 < 14	30		30
14 < 18	30		30
18 < 30	209	44	243
30 < 40	761	175	902
40 < 50	2215	587	2690
50 < 60	2421	733	2936
60 < 70	1463	549	1817
70 < 80	1601	687	2116
80 < 90	1833	852	2477
90 < 100	632	272	855
>= 100	30	30	30
subtotal min	11138	3900	14039
subtotal max	11225	3929	14126
total min	15038		17939
total max	15154		18055
total min	74,1%	21,7%	78,3%
total max	74,1%	21,8%	78,2%

3.8.23.2.2 Übersicht: Verordnungen nach Geschlecht und Altersgruppen

Bei einem Anteil des weiblichen Geschlechts von etwa 42% („1“) war die Quote des OLU beim männlichen Geschlecht um relativ etwa 5% höher, soweit die Datenschutzregelung dies zu ermessen erlaubte (Tab. 3.8.23.2.2.1; Abb. 3.8.23.2.2.1).

Tabelle 3.8.23.2.2.1: Verordnung von Clomethiazol im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter off-label-use (OLU) und als inzidenter off-label-use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht (1=w, 2=m) (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	SEX	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU	SEX	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU
< 1	1				2	0	0	0
1 < 14	1	30		30	2	0	0	0
14 < 18	1	30		30	2	30	0	30
18 < 30	1	57	30	70	2	152	30	173
30 < 40	1	199	37	229	2	562	138	673
40 < 50	1	636	204	803	2	1579	383	1887
50 < 60	1	675	256	828	2	1746	477	2108
60 < 70	1	482	213	593	2	981	336	1224
70 < 80	1	675	312	931	2	926	375	1185
80 < 90	1	1200	544	1655	2	633	308	822
90 < 100	1	496	215	674	2	136	57	181
>= 100	1	30	30	30	2	30	30	30
subtotal min		4423	1783	5786		6717	2076	8255
subtotal max		4510	1841	5873		6775	2134	8313
total min		6206		7569		8793		10331
total max		6351		7714		8909		10447
total min		71,3%	23,6%	76,4%		76,4%	20,1%	79,9%
total max		71,0%	23,9%	76,1%		76,0%	20,4%	79,6%
total min								17900
total max								18161
total min				42,3%				57,7%
total max				42,5%				57,5%

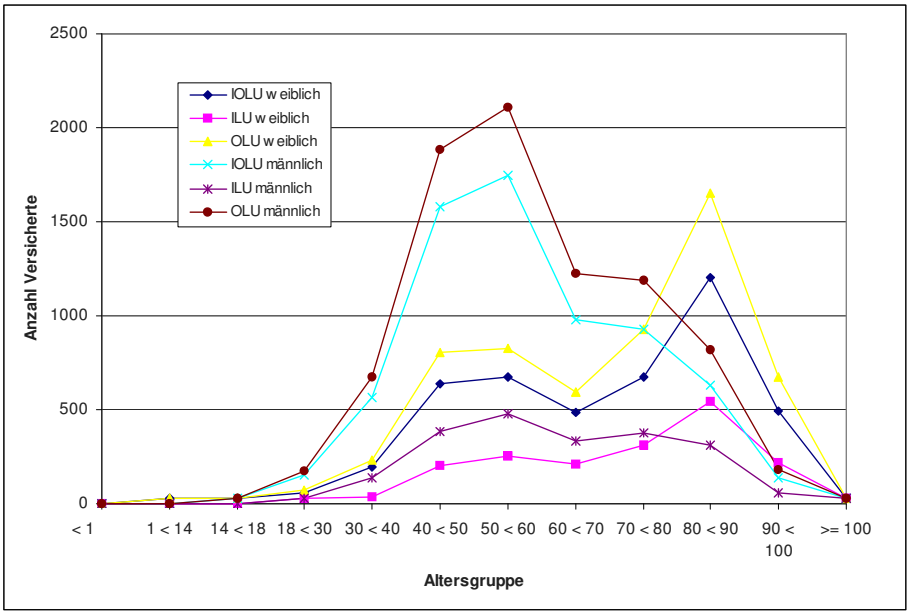


Abbildung 3.8.23.2.2.1: Verordnung von Clomethiazol im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter off-label-use (OLU) und als inzidenter off-label-use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht

3.8.23.2.3 Analyse der Diagnosen in der In-Label-Gruppe

In der ILU-Gruppe fanden sich 4.995 Nennungen von 20 Kodes gemäß Operationalisierung, also dem 1,3Fachen der Größe der ILU-Gruppe entsprechend (Tab. 3.8.23.2.3.1). Ursachen können nur Mehrfachkodierungen sein, also Komorbiditäten und oder infolge zwischen Ärzten und über die Quartale variierender Kodiergewohnheiten wechselnde Kodes, auch unterschiedliche Kodes zum selben Sachverhalt. Dennoch ist sicher, daß jedem Versicherten der ILU-Gruppe mindestens einmal einer dieser In-Label-Kodes zugeordnet wurde. Führend war der unspezifische Kode G479 (Schlafstörung, nicht näher bezeichnet) mit etwa 47% der ILU-Gruppe.

Tabelle 3.8.23.2.3.1: Verordnung von Clomethiazol im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU): Versicherte mit Nennung der Indikationen

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen	Anteil an ILU total
F510	Nichtorganische Insomnie	322	6,4%	8,24%
F511	Nichtorganische Hypersomnie	30	0,6%	0,77%
F512	Nichtorganische Störung des Schlaf-Wach-Rhythmus	67	1,3%	1,71%
F513	Schlafwandeln [Somnambulismus]	30	0,6%	0,77%
F514	Pavor nocturnus	30	0,6%	0,77%
F515	Alpträume [Angstträume]	30	0,6%	0,77%
F518	Sonstige nichtorganische Schlafstörungen	116	2,3%	2,97%
F519	Nichtorganische Schlafstörung, nicht näher bezeichnet	268	5,4%	6,86%
G470	Ein- und Durchschlafstörungen	1321	26,4%	33,79%
G471	Krankhaft gesteigertes Schlafbedürfnis	30	0,6%	0,77%
G472	Störungen des Schlaf-Wach-Rhythmus	181	3,6%	4,63%
G473	Schlafapnoe	52	1,0%	1,33%
G4730	Zentrales Schlafapnoe-Syndrom	30	0,6%	0,77%
G4731	Obstruktives Schlafapnoe-Syndrom	141	2,8%	3,61%
G4732	Schlafbezogenes Hypoventilations-Syndrom	30	0,6%	0,77%
G4738	Sonstige Schlafapnoe	30	0,6%	0,77%
G4739	Schlafapnoe, nicht näher bezeichnet	188	3,8%	4,81%
G474	Narkolepsie und Kataplexie	30	0,6%	0,77%
G478	Sonstige Schlafstörungen	214	4,3%	5,47%
G479	Schlafstörung, nicht näher bezeichnet	1855	37,1%	47,45%
			4995	
			ILU total	3909

3.8.23.2.4 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen

Als Mindestalter wurden 65 Jahre angenommen. Diese Altersgrenze konnte aus methodischen Gründen nicht gewürdigt werden. Etwa 60% der Patienten waren jünger als 60 Jahre. Gemäß Tabellen 3.8.23.2.2.1 und 3.8.23.2.4.1 waren etwa 0,01% bis 0,3% der Patienten jünger als 18 Jahre entsprechend 2 bis 60 Patienten.

Tabelle 3.8.23.2.4.1: Verordnung von Clomethiazol im Alter von <18 Jahren (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	IOLU	ILU	OLU	ILU+OLU
< 1 min	0,00000%	0,00000%	0,00000%	0,000%
1 < 14 min	0,00665%	0,00000%	0,00557%	0,006%
14 < 18 min	0,00665%	0,00000%	0,00557%	0,006%
< 1 max	0,00000%	0,00000%	0,00000%	0,000%
1 < 14 max	0,19797%	0,00000%	0,16616%	0,166%
14 < 18 max	0,19797%	0,00000%	0,16616%	0,166%
AGEGROUP	IOLU	ILU	OLU	ILU+OLU
0 < 18 min	0,01330%	0,00000%	0,01115%	0,011%
0 < 18 max	0,39594%	0,00000%	0,33232%	0,332%

3.8.23.2.5 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen nach Geschlecht

Als Mindestalter wurden 65 Jahre angenommen. Diese Altersgrenze konnte aus methodischen Gründen nicht gewürdigt werden. 33% waren beim weiblichen Geschlecht jünger als 60 Jahre, 56% beim männlichen Geschlecht. Gemäß Tabellen 3.8.23.2.2.1 und 3.8.23.2.5.1 war der Anteil von Patienten jünger als 18 Jahre beim weiblichen Geschlecht fast dreifach höher, soweit die Datenschutzregelung eine Einschätzung zuließ.

Tabelle 3.8.23.2.5.1: Verordnung von Clomethiazol im Alter von <18 Jahren (max/min gemäß Datenschutzregelung) nach Geschlecht

AGEGROUP	SEX	IOLU	ILU	OLU	SEX	IOLU	ILU	OLU
< 1 min	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%
1 < 14 min	1	0,016%	0,000%	0,013%	2	0,000%	0,000%	0,000%
14 < 18 min	1	0,016%	0,000%	0,013%	2	0,011%	0,000%	0,010%
< 1 max	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%
1 < 14 max	1	0,472%	0,000%	0,389%	2	0,000%	0,000%	0,000%
14 < 18 max	1	0,472%	0,000%	0,389%	2	0,337%	0,000%	0,287%
AGEGROUP	SEX	IOLU	ILU	OLU	SEX	IOLU	ILU	OLU
0 < 18 min	1	0,032%	0,000%	0,026%	2	0,011%	0,000%	0,010%
0 < 18 max	1	0,945%	0,000%	0,778%	2	0,337%	0,000%	0,287%

3.8.23.2.6 Analyse der Diagnosen in der Off-Label-Gruppe

In der OLU-Gruppe waren 1.098 Diagnosen mit 274.238 Nennungen zu sichten. An Rang 1 fand sich der Kode F102 (Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol: Abhängigkeitssyndrom) mit 49,6% der OLU-Gruppe, an Rang 4, 5 und 10 weitere Kodes zu Psychischen und Verhaltensstörungen durch Alkohol (Tab. 3.8.23.2.6.1). Insgesamt fand sich ein breites Spektrum i.w. psychischer Krankheiten. Die disjunkten unter den 30 häufigsten Kodes aus Kapitel F und ausgewählter Kodes aus Kapitel G, M und R konnten den Off-Label-Use fast vollständig (etwa 87%) erklären, sofern man die Möglichkeit wechselnder Kodierungen im Beobachtungszeitraum ignorierte.

Tabelle 3.8.23.2.6.1: Verordnung von Clomethiazol außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als off-label-use (OLU): die 50 häufigsten ausgewählten Diagnosen aus Kapitel F inklusive ausgewählter Kodes aus Kapitel G und R (100% der Nennungen, 325% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
F102	Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol: Abhängigkeitssyndrom	6982	15,3%	49,6%
F103	Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol: Entzugssyndrom	3802	8,3%	27,0%
F101	Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol: Schädlicher Gebrauch	3746	8,2%	26,6%
F03	Nicht näher bezeichnete Demenz	3602	7,9%	25,6%
F329	Depressive Episode, nicht näher bezeichnet	2991	6,6%	21,3%
F100	Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol: Akute Intoxikation [akuter Rausch]	2438	5,3%	17,3%
G301	Alzheimer-Krankheit mit spätem Beginn	1493	3,3%	10,6%
F001	Demenz bei Alzheimer-Krankheit, mit spätem Beginn (Typ 1)	1477	3,2%	10,5%
R451	Ruhelosigkeit und Erregung	1406	3,1%	10,0%
F051	Delir bei Demenz	1105	2,4%	7,9%
F104	Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol: Entzugssyndrom mit Delir	1101	2,4%	7,8%
F459	Somatoforme Störung, nicht näher bezeichnet	977	2,1%	6,9%
F070	Organische Persönlichkeitsstörung	964	2,1%	6,9%
G309	Alzheimer-Krankheit, nicht näher bezeichnet	928	2,0%	6,6%
F192	Psychische und Verhaltensstörungen durch multiplen Substanzgebrauch und Konsum anderer psychotroper Substanzen: Abhängigkeitssyndrom	892	2,0%	6,3%
F019	Vaskuläre Demenz, nicht näher bezeichnet	833	1,8%	5,9%
F009	Demenz bei Alzheimer-Krankheit, nicht näher bezeichnet	630	1,4%	4,5%
F132	Psychische und Verhaltensstörungen durch Sedativa oder Hypnotika: Abhängigkeitssyndrom	608	1,3%	4,3%
F018	Sonstige vaskuläre Demenz	606	1,3%	4,3%
F013	Gemischte kortikale und subkortikale vaskuläre Demenz	558	1,2%	4,0%
F002	Demenz bei Alzheimer-Krankheit, atypische oder gemischte Form	539	1,2%	3,8%
F106	Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol: Amnestisches Syndrom	535	1,2%	3,8%
F059	Delir, nicht näher bezeichnet	468	1,0%	3,3%
F063	Organische affektive Störungen	429	0,9%	3,1%
F112	Psychische und Verhaltensstörungen durch Opioide: Abhängigkeitssyndrom	428	0,9%	3,0%
G308	Sonstige Alzheimer-Krankheit	428	0,9%	3,0%

F131	Psychische und Verhaltensstörungen durch Sedativa oder Hypnotika: Schädlicher Gebrauch	390	0,9%	2,8%
F107	Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol: Restzustand und verzögert auftretende psychotische Störung	357	0,8%	2,5%
F191	Psychische und Verhaltensstörungen durch multiplen Substanzgebrauch und Konsum anderer psychotroper Substanzen: Schädlicher Gebrauch	342	0,7%	2,4%
F062	Organische wahnhafte [schizophreniforme] Störung	341	0,7%	2,4%
F011	Multiinfarkt-Demenz	311	0,7%	2,2%
F079	Nicht näher bezeichnete organische Persönlichkeits- und Verhaltensstörung aufgrund einer Krankheit, Schädigung oder Funktionsstörung des Gehirns	290	0,6%	2,1%
F012	Subkortikale vaskuläre Demenz	257	0,6%	1,8%
F023	Demenz bei primärem Parkinson-Syndrom	255	0,6%	1,8%
F193	Psychische und Verhaltensstörungen durch multiplen Substanzgebrauch und Konsum anderer psychotroper Substanzen: Entzugssyndrom	254	0,6%	1,8%
F078	Sonstige organische Persönlichkeits- und Verhaltensstörungen aufgrund einer Krankheit, Schädigung oder Funktionsstörung des Gehirns	250	0,5%	1,8%
F068	Sonstige näher bezeichnete organische psychische Störungen aufgrund einer Schädigung oder Funktionsstörung des Gehirns oder einer körperlichen Krankheit	240	0,5%	1,7%
G312	Degeneration des Nervensystems durch Alkohol	230	0,5%	1,6%
G319	Degenerative Krankheit des Nervensystems, nicht näher bezeichnet	206	0,5%	1,5%
R450	Nervosität	206	0,5%	1,5%
G300	Alzheimer-Krankheit mit frühem Beginn	202	0,4%	1,4%
F105	Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol: Psychotische Störung	197	0,4%	1,4%
F133	Psychische und Verhaltensstörungen durch Sedativa oder Hypnotika: Entzugssyndrom	195	0,4%	1,4%
F058	Sonstige Formen des Delirs	190	0,4%	1,4%
F050	Delir ohne Demenz	186	0,4%	1,3%
F000	Demenz bei Alzheimer-Krankheit, mit frühem Beginn (Typ 2)	179	0,4%	1,3%
F060	Organische Halluzinose	176	0,4%	1,3%
F067	Leichte kognitive Störung	142	0,3%	1,0%
F109	Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol: Nicht näher bezeichnete psychische und Verhaltensstörung	141	0,3%	1,0%

F190	Psychische und Verhaltensstörungen durch multiplen Substanzgebrauch und Konsum anderer psychotroper Substanzen: Akute Intoxikation [akuter Rausch]	138	0,3%	1,0%

Beim Vergleich der Häufigkeiten (Anteil an der Gruppe) der Nennungen der ICD-Kodes der OLU-Gruppe mit den Häufigkeiten derselben Kodes der ILU-Gruppe wurden 503 Kodes der OLU-Gruppe in der ILU-Gruppe nicht angetroffen. Die angetroffenen Kodes bedeuten, daß in der ILU-Gruppe alle Diagnosen als Komorbiditäten oder Diagnosewechsel im Beobachtungszeitraum vertreten waren, die in der OLU-Gruppe den off-label-use hätten motiviert haben können, sofern es sich nicht um scheinbaren off-label-use infolge unvollständiger Kodierung handelte. 615 Kodes waren in der OLU-Gruppe häufiger als in der ILU-Gruppe, 483 Kodes in der ILU-Gruppe (Abb. 3.8.23.2.6.1). Formallogisch kann nicht davon ausgegangen werden, nur die in der OLU-Gruppe häufigeren Diagnosen kämen als Motiv für einen off-label-use in Frage, denn z.B. eine Komorbidität in der ILU-Gruppe kann sehr wohl in der OLU-Gruppe den off-label-use initiiert haben. Zu den – nicht zwangsläufig disjunkten - Diagnosen mit den größten Unterschieden der Häufigkeiten gehörten insbesondere Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol und Demenzen, die den Off-Label-Use sinnvoll erklären könnten (Tab. 3.8.23.2.6.2), wobei die Unterschiede aber gering waren, daß sich diese Auswertungsstrategie als wenig ergiebig erwies.

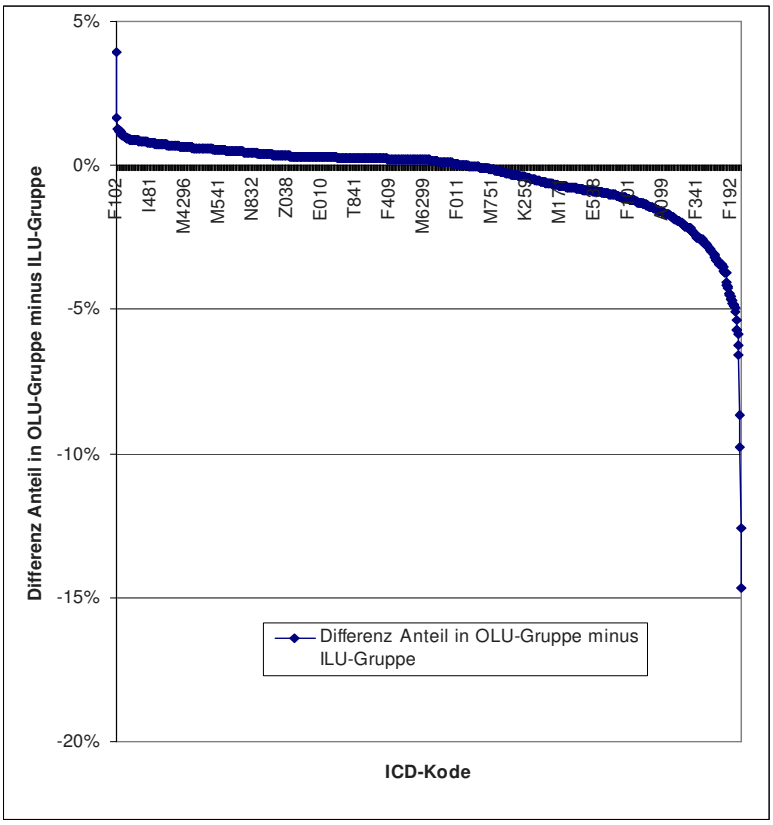


Abbildung 3.8.23.2.6.1: Verordnung von Clomethiazol außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als off-label-use (OLU): Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe)

Tabelle 3.8.23.2.6.2: Verordnung von Clomethiazol außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als off-label-use (OLU): Die 10 Diagnosen mit den größten Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) der Diagnosen (72% der ILU-Gruppe, 87% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	Differenz Anteil in OLU-Gruppe minus ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an ILU total	ErsterWert von Anteil an OLU-Gruppe	ErsterWert von ICD_TITEL_2010/2011
F102	3,93%	45,72%	49,64%	Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol: Abhängigkeitssyndrom
Z931	1,65%	0,00%	1,65%	Vorhandensein eines Gastrostomas
K290	1,28%	0,00%	1,28%	Akute hämorrhagische Gastritis
F000	1,27%	0,00%	1,27%	Demenz bei Alzheimer-Krankheit, mit frühem Beginn (Typ 2)
S022	1,23%	0,00%	1,23%	Nasenbeinfraktur
F103	1,22%	25,81%	27,03%	Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol: Entzugssyndrom
Z470	1,16%	0,00%	1,16%	Entfernung einer Metallplatte oder einer anderen inneren Fixationsvorrichtung
A081	1,15%	0,00%	1,15%	Akute Gastroenteritis durch Norovirus [Norwalk-Virus]
Z278	1,15%	0,00%	1,15%	Notwendigkeit der Impfung gegen sonstige Kombinationen von Infektionskrankheiten
T793	1,09%	0,00%	1,09%	Posttraumatische Wundinfektion, anderenorts nicht klassifiziert

Seltene Krankheiten, denen der Off-Label-Use von Clomethiazol spezifisch gegolten haben konnte, wurden nicht identifiziert.

3.8.23.3 Bewertung:

Clomethiazol wurde formal bei etwa 78% off-label verordnet bei einem breiten Spektrum insbesondere psychischer Krankheiten und hier bei mehr als 50% bei Psychischen und Verhaltensstörungen durch Alkohol, für die die arzneimittelrechtliche Zulassung ausschließlich der stationären Behandlung gilt. Dieser Off-Label-Use dürfte insbesondere bei den Demenzen unvollständigem Kodieren zuzuschreiben sein, indem die Grundkrankheit, aber nicht das phänomenologisch formulierte Anwendungsgebiet (soweit in der ICD abbildbar) kodiert wurde.

Als Mindestalter wurden 65 Jahre angenommen. Diese Altersgrenze konnte aus methodischen Gründen nicht gewürdigt werden. Etwa 33% waren beim weiblichen Geschlecht jünger als 60 Jahre, 56% beim männlichen Geschlecht

Das weibliche Geschlecht hatte einen Anteil von etwa 42% an den Versicherten, was sich angesichts der Vielfalt möglicher Indikationen nicht ohne unvertretbaren Aufwand hätte aufklären lassen.

3.8.23.3.1 OLU-Relevanz aus Perspektive seltener Krankheiten

Seltene Krankheiten, denen der Off-Label-Use von Clomethiazol spezifisch gegolten haben konnte, wurden nicht identifiziert.

3.8.23.3.2 OLU-Relevanz aus quantitativer Perspektive

Clomethiazol wurde formal bei etwa 78% off-label eingesetzt, dies insbesondere in der ambulanten Behandlung Alkoholkranker.

3.8.24 Doxylamin (N05CM21)

3.8.24.1 Anwendungsgebiete (1981/2005/2007/2014/2015)

Zur symptomatischen Behandlung gelegentlich auftretender Schlafstörungen (Einschlaf- oder Durchschlafstörungen) bei Erwachsenen.

Nicht alle Schlafstörungen bedürfen einer medikamentösen Therapie. Oftmals sind sie Ausdruck körperlicher oder seelischer Erkrankungen und können durch andere Maßnahmen oder eine Therapie der Grundkrankheit beeinflusst werden. Deshalb sollte bei länger anhaltenden Schlafstörungen (Einschlaf- oder Durchschlafstörungen) keine Dauerbehandlung mit Doxylamin erfolgen, sondern der behandelnde Arzt aufgesucht werden.

Die optimale Behandlungsdauer ist nicht abschließend definiert („Die Dauer der Behandlung sollte so kurz wie möglich sein. Sie sollte im Allgemeinen nur wenige Tage betragen und 2 Wochen nicht überschreiten.“).

Das Mindestalter wurde mit 0,5 Jahren angenommen. Während das Mindestalter für einige Fertigarzneimittel mit 18 Jahren definiert ist („Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren sollten nicht mit Doxylamin behandelt werden, da die Sicherheit und Wirksamkeit von Doxylamin zur Behandlung von Schlafstörungen bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht nachgewiesen wurde.“), existiert eine flüssige Darreichungsform, die ab einem Alter von 6 Monaten zugelassen ist („Die Anwendung bei Säuglingen, Kindern und Jugendlichen sollte nach Rücksprache mit dem Arzt erfolgen“).

Operationalisierung der Anwendungsgebiete:

- F51.- Nichtorganische Schlafstörungen
- G47.- Schlafstörungen

Kritik der Operationalisierung:

Die Operationalisierbarkeit wurde als sehr gut bewertet, wenn auch die Operationalisierung u.U. überinklusiv zugunsten des In-Label-Use war, indem aus Gründen der Vereinfachung und Effizienz keine endständigen Kodes zugrunde gelegt wurden. Indem Doxylamin apothekenpflicht, aber nicht rezeptpflichtig ist, fällt es unter den gesetzlichen Ausschluss von OTC-Präparaten von der Verordnungsfähigkeit an Erwachsene zu Lasten der Gesetzlichen Krankenversicherung. Der Sachverständigen-Ausschuss für Verschreibungspflicht

nach § 53 Absatz 2 des Arzneimittelgesetzes (AMG) hat am 27. Juni 2017 empfohlen, den Antrag des Bundesinstitutes für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) auf Unterstellung unter die Verschreibungspflicht nach § 48 AMG mit der folgenden Positionsformulierung für Anlage 1 der AMVV anzunehmen: „Doxylamin

- zur Behandlung von Schlafstörungen bei Kindern bis 18 Jahren -“

Es existiert eine nicht rezeptpflichtige flüssige Darreichungsform (Kombinationspräparat) mit den Wirkstoffen Paracetamol, Dextromethorphanhydrobromid, (-)-Ephedrinhemisulfat, Doxylaminsuccinat (ATC-Kode R05XA01), die „zur symptomatischen Behandlung von gemeinsam auftretenden Beschwerden wie Kopf-, Glieder- oder Halsschmerzen, Fieber, Schnupfen und Reizhusten infolge einer Erkältung oder eines Grippalen Infekts“ „für Erwachsene und Jugendliche ab 16 Jahren“ zugelassen (2005/2015) ist. Für Patienten im Alter von 16 bis unter 18 Jahre besteht Leistungspflicht der GKV für dieses OTC-Präparat.

3.8.24.2 Ergebnisse:

3.8.24.2.1 Übersicht: Verordnungen nach Altersgruppen

Mit Doxylamin wurden n=24.963 (OLU + ILU) bzw. n=23.246 (ILU + IOLU) Patienten behandelt (Tab. 3.8.24.2.1.1). Bei 99,88% der Patienten standen der Auswertung ambulant und ggf. anläßlich eines stationären Aufenthaltes im Beobachtungszeitraum kodierte Diagnosen zur Verfügung, bei dem Rest ausschließlich anläßlich eines stationären Aufenthaltes kodierte Diagnosen. Patienten mit IOLU machten etwa 84% der OLU-Patienten aus, weshalb auf gesonderte Sichtung der Diagnosen in der IOLU-Gruppe verzichtet wurde. In erster Betrachtung gemäß Operationalisierung betrug ILU 56%, OLU 44% bzw. IOLU 40%.

Tabelle 3.8.24.2.1.1: Verordnungen von Doxylamin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU)

	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU	Anteil IOLU an OLU	Anteil ambulant
	9239	14007	10956	84,33%	
total	23246		24963		
total	39,7%	56,1%	43,9%		
ambulant	9300	13906	11028	84,33%	
	23206		24934		
	40,1%	55,8%	44,2%		99,88%

Die drei Gruppen (ILU, OLU, IOLU) wiesen – soweit die Datenschutzregelung dies ermessen lässt - ähnliche Altersverteilungen auf (Tab. 3.8.24.2.1.2) mit Gipfeln in der 2. Dekade.

Tabelle 3.8.24.2.1.2: Verordnungen von Doxylamin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU
< 1	393	591	396
1 < 14	8475	13171	10119
14 < 18	93	104	117
18 < 30	35	30	47
30 < 40	30	30	30
40 < 50	32	30	39
50 < 60	30	30	33
60 < 70	45	30	50
70 < 80	52	31	60
80 < 90	55	30	61
90 < 100	30	30	30
>= 100			
subtotal min	9183	13904	10924
subtotal max	9270	14107	10982
total min	23087		24828
total max	23377		25089
total min	39,8%	56,0%	44,0%
total max	39,7%	56,2%	43,8%

3.8.24.2.2 Übersicht: Verordnungen nach Geschlecht und Altersgruppen

Bei einem Anteil des weiblichen Geschlechts von etwa 45% („1“) war die Quote des OLU bei beiden Geschlechtern vergleichbar, soweit die Datenschutzregelung dies zu ermessen erlaubte (Tab. 3.8.24.2.2.1; Abb. 3.8.24.2.2.1).

Tabelle 3.8.24.2.2.1: Verordnungen von Doxylamin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht (1=w, 2=m) (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	SEX	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU	SEX	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU
< 1	1	146	250	148	2	247	341	248
1 < 14	1	3786	5942	4549	2	4689	7229	5570
14 < 18	1	43	60	54	2	50	44	63
18 < 30	1	30	30	31	2	30	30	30
30 < 40	1	30	30	30	2	30	30	30
40 < 50	1	30	30	30	2	30	30	30
50 < 60	1	30	30	30	2	30	30	30
60 < 70	1	30	30	30	2	30	30	30
70 < 80	1	34	30	37	2	30	30	30
80 < 90	1	41	30	45	2	30	30	30
90 < 100	1	30	30	30	2	30	0	30
>= 100	1				2	0	0	0
subtotal min		4056	6260	4869		4994	7621	5889
subtotal max		4230	6492	5014		5226	7824	6121
total min		10316		11129		12615		13510
total max		10722		11506		13050		13945
total min		39,3%	56,2%	43,8%		39,6%	56,4%	43,6%
total max		39,5%	56,4%	43,6%		40,0%	56,1%	43,9%
total min								24639
total max								25451
total min				45,2%				54,8%
total max				45,2%				54,8%

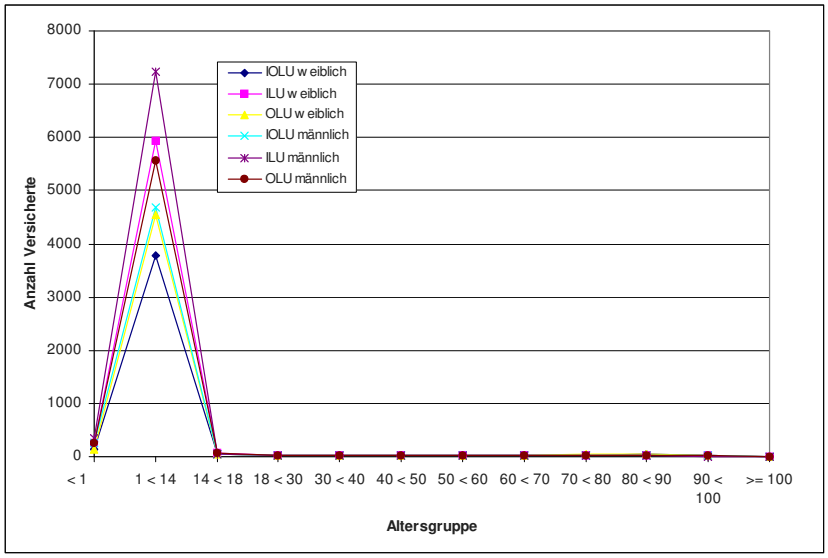


Abbildung 3.8.24.2.2.1: Verordnungen von Doxylamin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht

3.8.24.2.3 Analyse der Diagnosen in der In-Label-Gruppe

In der ILU-Gruppe fanden sich 16.363 Nennungen von 20 Kodes gemäß Operationalisierung, also dem 1,2Fachen der Größe der ILU-Gruppe entsprechend (Tab. 3.8.24.2.3.1). Ursachen können nur Mehrfachkodierungen sein, also Komorbiditäten und oder infolge zwischen Ärzten und über die Quartale variierender Kodiergewohnheiten wechselnde Kodes, auch unterschiedliche Kodes zum selben Sachverhalt. Dennoch ist sicher, daß jedem Versicherten der ILU-Gruppe mindestens einmal einer dieser In-Label-Kodes zugeordnet wurde. Führend war der unspezifische Kode G479 (Schlafstörung, nicht näher bezeichnet) mit etwa 54% der ILU-Gruppe.

Tabelle 3.8.24.2.3.1: Verordnungen von Doxylamin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU): Versicherte mit Nennung der Indikationen

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen	Anteil an ILU total
F510	Nichtorganische Insomnie	244	1,5%	1,74%
F511	Nichtorganische Hypersomnie	30	0,2%	0,21%
F512	Nichtorganische Störung des Schlaf-Wach-Rhythmus	216	1,3%	1,54%
F513	Schlafwandeln [Somnambulismus]	64	0,4%	0,46%
F514	Pavor nocturnus	641	3,9%	4,58%
F515	Alpträume [Angstträume]	123	0,8%	0,88%
F518	Sonstige nichtorganische Schlafstörungen	488	3,0%	3,48%
F519	Nichtorganische Schlafstörung, nicht näher bezeichnet	1435	8,8%	10,24%
G470	Ein- und Durchschlafstörungen	4430	27,1%	31,63%
G471	Krankhaft gesteigertes Schlafbedürfnis	30	0,2%	0,21%
G472	Störungen des Schlaf-Wach-Rhythmus	325	2,0%	2,32%
G473	Schlafapnoe	30	0,2%	0,21%
G4730	Zentrales Schlafapnoe-Syndrom	30	0,2%	0,21%

G4731	Obstruktives Schlafapnoe-Syndrom	72	0,4%	0,51%
G4732	Schlafbezogenes Hypoventilations-Syndrom	30	0,2%	0,21%
G4738	Sonstige Schlafapnoe	30	0,2%	0,21%
G4739	Schlafapnoe, nicht näher bezeichnet	43	0,3%	0,31%
G474	Narkolepsie und Kataplexie	30	0,2%	0,21%
G478	Sonstige Schlafstörungen	450	2,8%	3,21%
G479	Schlafstörung, nicht näher bezeichnet	7622	46,6%	54,42%
			16363	
			ILU total	14007

3.8.24.2.4 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen

Als Mindestalter wurden 0,5 Jahre angenommen. Diese Altersgrenze konnte aus methodischen Gründen nicht gewürdigt werden. Gemäß Tabellen 3.8.24.2.2.1 und 3.8.24.2.4.1 waren etwa 98% der Patienten jünger als 18 Jahre entsprechend 24.498 Patienten.

Tabelle 3.8.24.2.4.1: Verordnungen von Doxylamin im Alter von <18 Jahren (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	IOLU	ILU	OLU	ILU+OLU
< 1 min	1,70226%	2,38038%	1,59497%	3,975%
1 < 14 min	36,70897%	53,04898%	40,75640%	93,805%
14 < 18 min	0,40282%	0,41888%	0,47124%	0,890%
< 1 max	1,68114%	2,35561%	1,57838%	3,934%
1 < 14 max	36,25358%	52,49711%	40,33242%	92,830%
14 < 18 max	0,39783%	0,41452%	0,46634%	0,881%
AGEGROUP	IOLU	ILU	OLU	ILU+OLU
0 < 18 min	38,81405%	55,84824%	42,82262%	98,671%
0 < 18 max	38,33255%	55,26725%	42,37714%	97,644%

3.8.24.2.5 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen nach Geschlecht

Als Mindestalter wurden 0,5 Jahre angenommen. Diese Altersgrenze konnte aus methodischen Gründen nicht gewürdigt werden. Gemäß Tabellen 3.8.24.2.2.1 und 3.8.24.2.5.1 war der Anteil von Patienten jünger als 18 Jahre bei beiden Geschlechtern vergleichbar, soweit die Datenschutzregelung eine Einschätzung zuließ.

Tabelle 3.8.24.2.5.1: Verordnungen von Doxylamin im Alter von <18 Jahren (max/min gemäß Datenschutzregelung) nach Geschlecht

AGEGROUP	SEX	IOLU	ILU	OLU	SEX	IOLU	ILU	OLU
< 1 min	1	1,415%	2,246%	1,330%	2	1,958%	2,524%	1,836%
1 < 14 min	1	36,700%	53,392%	40,875%	2	37,170%	53,509%	41,229%
14 < 18 min	1	0,417%	0,539%	0,485%	2	0,396%	0,326%	0,466%
< 1 max	1	1,362%	2,173%	1,286%	2	1,893%	2,445%	1,778%
1 < 14 max	1	35,311%	51,643%	39,536%	2	35,931%	51,839%	39,943%
14 < 18 max	1	0,401%	0,521%	0,469%	2	0,383%	0,316%	0,452%
AGEGROUP	SEX	IOLU	ILU	OLU	SEX	IOLU	ILU	OLU
0 < 18 min	1	38,532%	56,178%	42,690%	2	39,524%	56,358%	43,531%
0 < 18 max	1	37,073%	54,337%	41,292%	2	38,207%	54,600%	42,173%

3.8.24.2.6 Analyse der Diagnosen in der Off-Label-Gruppe

In der OLU-Gruppe waren 304 Diagnosen mit 80.209 Nennungen zu sichten. Unter den 30 führenden Kodes fanden sich 12, die im Zusammenhang mit „grippalen Infekten“ stehe konnten (Tab. 3.8.24.2.6.1). Diese 30 häufigsten Kodes konnten den Off-Label-Use vollständig (etwa 173%) erklären, waren aber nicht zwangsläufig disjunkt, so daß die Zulässigkeit der Addition zumindest fraglich war.

Tabelle 3.8.24.2.6.1: Verordnungen von Doxylamin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): die 30 häufigsten Diagnosen (46% der Nennungen, 334% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
J069	Akute Infektion der oberen Atemwege, nicht näher bezeichnet	4108	5,1%	37,5%
J209	Akute Bronchitis, nicht näher bezeichnet	2681	3,3%	24,5%
Z001	Gesundheitsvorsorgeuntersuchung eines Kindes	2276	2,8%	20,8%
R509	Fieber, nicht näher bezeichnet	1911	2,4%	17,4%
R05	Husten	1584	2,0%	14,5%
J40	Bronchitis, nicht als akut oder chronisch bezeichnet	1333	1,7%	12,2%
R11	Übelkeit und Erbrechen	1306	1,6%	11,9%
B349	Virusinfektion, nicht näher bezeichnet	1281	1,6%	11,7%
H669	Otitis media, nicht näher bezeichnet	1253	1,6%	11,4%
J00	Akute Rhinopharyngitis [Erkältungsschnupfen]	1219	1,5%	11,1%
L208	Sonstiges atopisches [endogenes] Ekzem	1107	1,4%	10,1%
Z763	Gesunde Begleitperson einer kranken Person	1103	1,4%	10,1%
Z238	Notwendigkeit der Impfung gegen sonstige einzelne bakterielle Krankheiten	1078	1,3%	9,8%
J039	Akute Tonsillitis, nicht näher bezeichnet	1076	1,3%	9,8%
J352	Hyperplasie der Rachenmandel	986	1,2%	9,0%
B99	Sonstige und nicht näher bezeichnete Infektionskrankheiten	977	1,2%	8,9%
R451	Ruhelosigkeit und Erregung	974	1,2%	8,9%
Z278	Notwendigkeit der Impfung gegen sonstige Kombinationen von Infektionskrankheiten	913	1,1%	8,3%
K529	Nichtinfektiöse Gastroenteritis und Kolitis, nicht näher bezeichnet	881	1,1%	8,0%
A099	Sonstige und nicht näher bezeichnete Gastroenteritis und Kolitis nicht näher bezeichneten Ursprungs	875	1,1%	8,0%
J459	Asthma bronchiale, nicht näher bezeichnet	851	1,1%	7,8%
J029	Akute Pharyngitis, nicht näher bezeichnet	845	1,1%	7,7%
J068	Sonstige akute Infektionen an mehreren Lokalisationen der oberen Atemwege	826	1,0%	7,5%
Z269	Notwendigkeit der Impfung gegen nicht näher bezeichnete Infektionskrankheit	811	1,0%	7,4%

L209	Atopisches [endogenes] Ekzem, nicht näher bezeichnet	776	1,0%	7,1%
R104	Sonstige und nicht näher bezeichnete Bauchschmerzen	770	1,0%	7,0%
F809	Entwicklungsstörung des Sprechens oder der Sprache, nicht näher bezeichnet	718	0,9%	6,6%
J310	Chronische Rhinitis	718	0,9%	6,6%
T784	Allergie, nicht näher bezeichnet	715	0,9%	6,5%
J042	Akute Laryngotracheitis	680	0,8%	6,2%

Beim Vergleich der Häufigkeiten (Anteil an der Gruppe) der Nennungen der ICD-Kodes der OLU-Gruppe mit den Häufigkeiten derselben Kodes der ILU-Gruppe wurden 9 Kodes der OLU-Gruppe in der ILU-Gruppe nicht angetroffen. Die angetroffenen Kodes bedeuten, daß in der ILU-Gruppe alle Diagnosen als Komorbiditäten oder Diagnosewechsel im Beobachtungszeitraum vertreten waren, die in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use hätten motiviert haben können, sofern es sich nicht um scheinbaren Off-Label-Use infolge unvollständiger Kodierung handelte. 95 Kodes waren in der OLU-Gruppe häufiger als in der ILU-Gruppe, 209 Kodes in der ILU-Gruppe (Abb. 3.8.24.2.6.1). Formallogisch kann nicht davon ausgegangen werden, nur die in der OLU-Gruppe häufigeren Diagnosen kämen als Motiv für einen Off-Label-Use in Frage, denn z.B. eine Komorbidität in der ILU-Gruppe kann sehr wohl in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use initiiert haben. Zu den – nicht zwangsläufig disjunkten - Diagnosen mit den größten Unterschieden der Häufigkeiten gehörten solche, die im Zusammenhang mit „grippalen Infekten“ stehe konnten (Tab. 3.8.24.2.6.2).

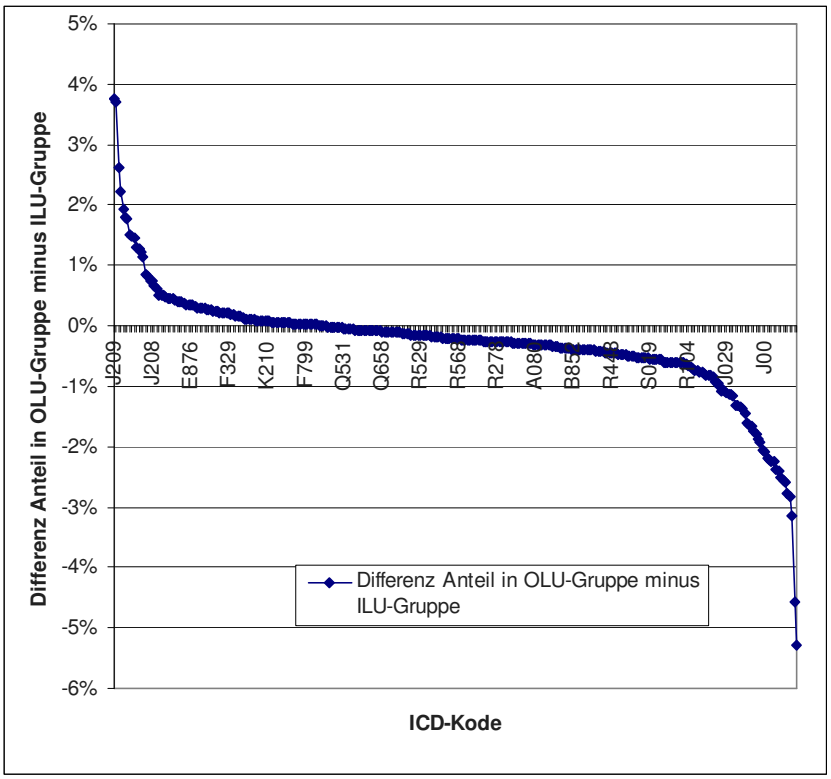


Abbildung 3.8.24.2.6.1: Verordnungen von Doxylamin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe)

Tabelle 3.8.24.2.6.2: Verordnungen von Doxylamin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Die 20 Diagnosen mit den größten Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) der Diagnosen (99% der ILU-Gruppe, 130% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	Differenz Anteil in OLU-Gruppe minus ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an ILU total	ErsterWert von Anteil an OLU-Gruppe	ErsterWert von ICD_TITEL_2010/2011
J209	3,75%	20,72%	24,47%	Akute Bronchitis, nicht näher bezeichnet
J042	3,71%	2,50%	6,21%	Akute Laryngotracheitis
J4489	2,62%	1,95%	4,57%	Sonstige näher bezeichnete chronische obstruktive Lungenkrankheit: FEV1 nicht näher bezeichnet
J459	2,21%	5,55%	7,77%	Asthma bronchiale, nicht näher bezeichnet
L208	1,93%	8,17%	10,10%	Sonstiges atopisches [endogenes] Ekzem
T784	1,79%	4,73%	6,53%	Allergie, nicht näher bezeichnet
B09	1,79%	1,36%	3,15%	Nicht näher bezeichnete Virusinfektion, die durch Haut- und Schleimhautläsionen gekennzeichnet ist
L209	1,51%	5,58%	7,08%	Atopisches [endogenes] Ekzem, nicht näher bezeichnet
J385	1,48%	2,66%	4,14%	Laryngospasmus
J301	1,44%	2,23%	3,68%	Allergische Rhinopathie durch Pollen
J189	1,31%	2,33%	3,63%	Pneumonie, nicht näher bezeichnet
J450	1,27%	1,55%	2,82%	Vorwiegend allergisches Asthma bronchiale
J068	1,23%	6,31%	7,54%	Sonstige akute Infektionen an mehreren Lokalisationen der oberen Atemwege
J40	1,13%	11,04%	12,17%	Bronchitis, nicht als akut oder chronisch bezeichnet
R05	0,84%	13,61%	14,46%	Husten
R060	0,81%	1,37%	2,18%	Dyspnoe
R942	0,74%	2,38%	3,12%	Abnorme Ergebnisse von Lungenfunktionspr□fungen
J208	0,73%	1,11%	1,84%	Akute Bronchitis durch sonstige näher bezeichnete Erreger
I1090	0,67%	0,67%	1,34%	Essentielle Hypertonie, nicht näher bezeichnet: Ohne Angabe einer hypertensiven Krise
J180	0,61%	2,93%	3,54%	Bronchopneumonie, nicht näher bezeichnet

Seltene Krankheiten, denen der Off-Label-Use von Doxylamin spezifisch gegolten haben konnte, wurden nicht identifiziert.

3.8.24.3 Bewertung:

Doxylamin wurde formal bei etwa 44% off-label verordnet bei einem breiten Spektrum von Kodes, die „grippalen Infekten“ entsprechen konnten.

Als Mindestalter wurden 0,5 Jahre angenommen. Diese Altersgrenze konnte aus methodischen Gründen nicht gewürdigt werden. Etwa 97% der Patienten waren jünger als 14 Jahre, etwa 98% jünger als 18 Jahre. Dies spiegelt den gesetzlichen Verordnungsausschluss von OTC-Präparaten bei Erwachsenen wider. Für die verschiedenen Fertigarzneimittel sind unterschiedliche Altersgrenzen festgelegt, so daß ein Off-Label-Use durch Verletzung der Altersgrenzen vorliegen kann, der nicht differenziert werden konnte.

Das weibliche Geschlecht hatte einen Anteil von etwa 45% an den Versicherten, was sich nicht mit vertretbarem Aufwand aufklären ließ.

3.8.24.3.1 OLU-Relevanz aus Perspektive seltener Krankheiten

Seltene Krankheiten, denen der Off-Label-Use von Doxylamin spezifisch gegolten haben konnte, wurden nicht identifiziert.

3.8.24.3.2 OLU-Relevanz aus quantitativer Perspektive

Doxylamin wurde formal bei etwa 44% off-label verordnet.

Anlage
3.9 Antidepressiva

3.9.1 Agomelatin (N06AX22)

3.9.1.1 Anwendungsgebiete (2009/2015)

Behandlung von Episoden einer Major Depression.

Valdoxan wird angewendet bei Erwachsenen.

Die optimale Behandlungsdauer ist nicht formal festgeschrieben.

Als Mindestalter wurden 18 Jahre angenommen („Valdoxan wird für die Behandlung der Depression bei Patienten unter 18 Jahren nicht empfohlen, da die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Valdoxan in dieser Altersgruppe nicht belegt wurden").

Operationalisierung der Anwendungsgebiete:

- 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

Kritik der Operationalisierung:

Die Operationalisierbarkeit wurde als sehr gut bewertet, auch wenn Kontraindikationen – wie generell – aus Gründen der Effizienz nicht berücksichtigt werden konnten.

3.9.1.2 Ergebnisse:

3.9.1.2.1 Übersicht: Verordnungen nach Altersgruppen

Mit Agomelatin wurden n=141.926 (OLU + ILU) bzw. n=139.884 (ILU + IOLU) behandelt (Tab. 3.9.1.2.1.1). Bei 99,87% der Patienten standen der Auswertung ambulant und ggf. anläßlich eines stationären Aufenthaltes im Beobachtungszeitraum kodierte Diagnosen, bei dem Rest ausschließlich anläßlich eines stationären Aufenthaltes kodierte Diagnosen zur Verfügung. Patienten mit IOLU machten etwa 89% der OLU-Patienten aus; weshalb auf gesonderte Sichtung der Diagnosen in der IOLU-Gruppe verzichtet wurde. In erster Betrachtung gemäß Operationalisierung betrug ILU 87%, OLU 13% und IOLU 12%.

Tabelle 3.9.1.2.1.1: Verordnung von Agomelatin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU)

	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU	Anteil IOLU an OLU	Anteil ambulant
	16943	122941	18985	89,24%	
total	139884		141926		
total	12,1%	86,6%	13,4%		
ambulant	19690	119617	22122	89,01%	
	139307		141739		
	14,1%	84,4%	15,6%		99,87%

Die drei Gruppen (ILU, OLU, IOLU) wiesen – soweit die Datenschutzregelung dies ermessen lässt – ähnliche Altersverteilungen mit Häufungen in der 5. bis 8. Dekade auf (Tab. 3.9.1.2.1.2, Abb. 3.9.1.2.2.1).

Tabelle 3.9.1.2.1.2: Verordnung von Agomelatin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU
< 1			
1 < 14	30	30	30
14 < 18	75	234	80
18 < 30	1711	10644	1916
30 < 40	2125	15363	2384
40 < 50	3715	30866	4165
50 < 60	3940	34305	4398
60 < 70	2277	15913	2568
70 < 80	1985	11289	2238
80 < 90	961	3954	1064
90 < 100	135	365	151
>= 100	30	30	30
subtotal min	16926	122935	18966
subtotal max	16984	122993	19024
total min	139861		141901
total max	139977		142017
total min	12,1%	86,6%	13,4%
total max	12,1%	86,6%	13,4%

3.9.1.2.2 Übersicht: Verordnungen nach Geschlecht und Altersgruppen

Bei einem Anteil von etwa 68% Frauen („1“) lag die Quote des OLU bei Männern („2“) um etwa relativ 19% höher als bei Frauen (Tab. 3.9.1.2.2.1, Abb. 3.9.1.2.2.1).

Tabelle 3.9.1.2.2.1: Verordnung von Agomelatin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht (1=w, 2=m) (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	SEX	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU	SEX	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU
< 1	1				2	0	0	0
1 < 14	1	30	30	30	2	30	30	30
14 < 18	1	47	169	50	2	30	65	30
18 < 30	1	1072	7532	1202	2	639	3112	714
30 < 40	1	1303	10494	1455	2	822	4869	929
40 < 50	1	2302	20713	2568	2	1413	10153	1597
50 < 60	1	2490	23167	2763	2	1450	11138	1635
60 < 70	1	1473	10964	1657	2	804	4949	911
70 < 80	1	1285	8265	1438	2	700	3024	800
80 < 90	1	671	3039	744	2	290	915	320
90 < 100	1	105	307	117	2	30	58	34
>= 100	1	30	30	30	2	30	30	30
subtotal min		10750	84652	11996		6122	38285	6943
subtotal max		10808	84710	12054		6238	38343	7030
total min		95402		96648		44407		45228
total max		95518		96764		44581		45373
total min		11,3%	87,6%	12,4%		13,8%	84,6%	15,4%
total max		11,3%	87,5%	12,5%		14,0%	84,5%	15,5%
total min								141876
total max								142137
total min				68,1%				31,9%
total max				68,1%				31,9%

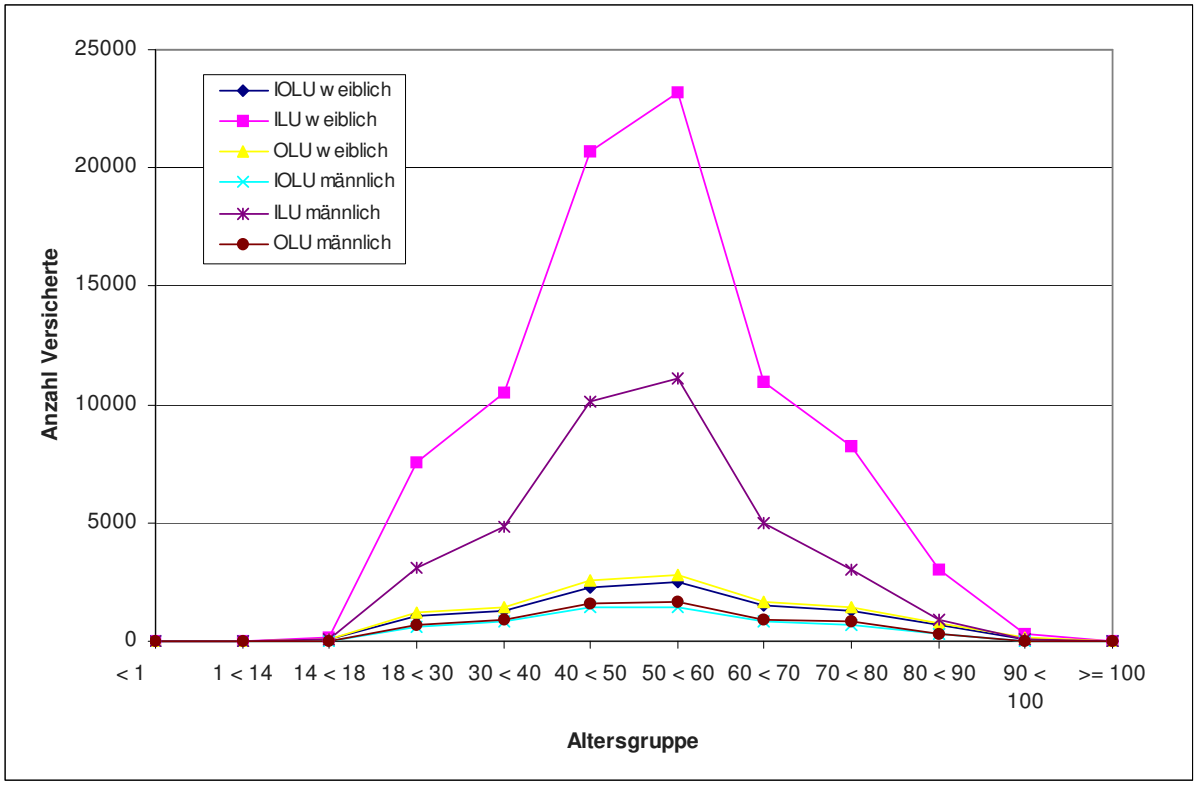


Abbildung 3.9.1.2.2.1: Verordnung von Agomelatin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht

3.9.1.2.3 Analyse der Diagnosen in der In-Label-Gruppe

In der ILU-Gruppe fanden sich 268.358 Nennungen von Kodes gemäß Operationalisierung, also mehr als das Doppelte der Größe der ILU-Gruppe (Tab. 3.9.1.2.3.1). Ursachen können nur Mehrfachkodierungen sein, also Komorbiditäten und oder infolge zwischen Ärzten und über die Quartale variierender Kodiergewohnheiten wechselnde Kodes, auch unterschiedliche Kodes zum selben Sachverhalt. Dennoch ist sicher, daß jedem Versicherten der ILU-Gruppe mindestens einmal einer dieser In-Label-Kodes zugeordnet wurde.

Tabelle 3.9.1.2.3.1: Verordnung von Agomelatin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU): Versicherte mit Nennung der Indikationen

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen	Anteil an ILU total
F313	Bipolare affektive Störung, gegenwärtig leichte oder mittelgradige depressive Episode	1854	0,7%	1,51%
F314	Bipolare affektive Störung, gegenwärtig schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome	1843	0,7%	1,50%
F315	Bipolare affektive Psychose, gegenwärtig schwere depressive Episode mit psychotischen Symptomen	387	0,1%	0,31%
F316	Bipolare affektive Psychose, gegenwärtig gemischte Episode	814	0,3%	0,66%
F320	Leichte depressive Episode	9858	3,7%	8,02%

F321	Mittelgradige depressive Episode	45530	17,0%	37,03%
F322	Schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome	34052	12,7%	27,70%
F323	Schwere depressive Episode mit psychotischen Symptomen	4205	1,6%	3,42%
F328	Sonstige depressive Episoden	10489	3,9%	8,53%
F329	Depressive Episode, nicht näher bezeichnet	75631	28,2%	61,52%
F330	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig leichte Episode	6085	2,3%	4,95%
F331	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig mittelgradige Episode	31890	11,9%	25,94%
F332	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode ohne psychotische Symptome	24935	9,3%	20,28%
F333	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode mit psychotischen Symptomen	3860	1,4%	3,14%
F334	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig remittiert	2346	0,9%	1,91%
F338	Sonstige rezidivierende depressive Störungen	2750	1,0%	2,24%
F339	Rezidivierende depressive Störung, nicht näher bezeichnet	11829	4,4%	9,62%
			268358	
			ILU total	122941

Quantitativ führend war die „Depressive Episode, nicht näher bezeichnet“, gefolgt von „Mittelgradige depressive Episode“. Die Dominanz der „Depressiven Episode, nicht näher bezeichnet“ signalisiert einen Trend zu unspezifischem Kodieren.

3.9.1.2.4 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen

Das Mindestalter gemäß zugelassenen Anwendungsgebieten wurde mit 18 Jahren angenommen. Gemäß Tabellen 3.9.1.2.2.1 und 3.9.1.2.4.1 waren, soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung zulässt, etwa 2%o der Patienten jünger als 18 Jahre. Es handelte sich gemäß Datenschutzregelung um 316 bis 374 Patienten.

Tabelle 3.9.1.2.4.1: Verordnung von Agomelatin im Alter von <18 Jahren (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU	ILU+OLU
0 < 18 min	0,05434%	0,16561%	0,05708%	0,223%
0 < 18 max	0,07501%	0,18589%	0,07746%	0,263%

3.9.1.2.5 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen nach Geschlecht

Das Mindestalter gemäß zugelassenen Anwendungsgebieten wurde mit 18 Jahren angenommen. Gemäß Tab. 3.9.1.2.2.1 und Tab. 3.9.1.2.5.1 konnten infolge der Datenschutzregelung Unterschiede zwischen den Geschlechtern nicht sinnvoll quantifiziert werden, falls überhaupt, so dürften die Unterschiede gering sein.

Tabelle 3.9.1.2.5.1: Verordnung von Agomelatin bei Kindern und Jugendlichen als Anteil aller Verordnungen gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU), differenziert nach Geschlecht (max/min gemäß Datenschutzregelung; 1=w, 2=m).

AGEGROUP	SEX	IOLU	ILU	OLU	SEX	IOLU	ILU	OLU
0 < 18 min	1	0,050%	0,176%	0,053%	2	0,005%	0,146%	0,004%
0 < 18 max	1	0,081%	0,206%	0,083%	2	0,135%	0,209%	0,132%

Die Verteilung der Häufigkeiten der Anwendung gemäß Operationalisierung (ILU) bei Patienten jünger als 18 Jahre (Tab. 3.27.2.5.2) konnte mit der Verteilung im Gesamtkollektiv infolge der Datenschutzregelung nicht sinnvoll verglichen werden. Eine analoge Betrachtung von Patienten dieser Altersgruppe ohne Anwendung gemäß Operationalisierung (OLU) scheiterte daran, daß infolge der Datenschutzregelung keine Daten zur Verfügung standen. Es konnte hier also der Frage, in welchen Indikationen (Diagnosen) bei Kindern und Jugendlichen entgegen der Zulassung Agomelatin verordnet wurde, nicht nachgegangen werden.

Tabelle 3.9.1.2.5.2: Verordnung von Agomelatin an Patienten jünger als 18 Jahre mit Diagnosen (Nennungen) gemäß Operationalisierung (ILU) (max/min gemäß Datenschutzregelung)

		GESCHLECHT			GESCHLECHT				
ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	weiblich min	männlich min	gesamt min	weiblich max	männlich max	gesamt max	gesamt min	gesamt max
F320	Leichte depressive Episode	2	1	3	60	30	90	0,96%	5,79%
F321	Mittelgradige depressive Episode	105	2	107	134	60	194	34,41%	12,93%
F322	Schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome	46	2	48	75	60	135	15,43%	7,24%
F323	Schwere depressive Episode mit psychotischen Symptomen	1	1	2	30	30	60	0,64%	2,90%
F328	Sonstige depressive Episoden	1	1	2	30	30	60	0,64%	2,90%
F329	Depressive Episode, nicht näher bezeichnet	97	41	138	126	41	167	44,37%	12,16%
F330	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig leichte Episode	1	1	2	30	30	60	0,64%	2,90%
F331	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig mittelgradige Episode	1	1	2	30	30	60	0,64%	2,90%
F332	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig	1	1	2	30	30	60	0,64%	2,90%

	schwere Episode ohne psychotische Symptome								
F333	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode mit psychotischen Symptomen		1	1		30	30	0,32%	0,00%
F334	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig remittiert		1	1		30	30	0,32%	0,00%
F338	Sonstige rezidivierende depressive Störungen	1		1	30		30	0,32%	2,90%
F339	Rezidivierende depressive Störung, nicht näher bezeichnet	1	1	2	30	30	60	0,64%	2,90%
Gesamt Ergebnis		257	54	311	605	431	1036		

3.9.1.2.6 Analyse der Diagnosen in der Off-Label-Gruppe

In der OLU-Gruppe waren 1.271 Diagnosen mit 270.183 Nennungen zu sichten. Von den 1.271 Diagnosen wurden unter der Annahme, daß es sich mit hoher Wahrscheinlichkeit um somatische Komorbiditäten ohne direkten Bezug zur Verordnung von Agomelatin handelte, nur diejenigen geprüft, die psychische und neurologische Krankheiten oder Symptome adressieren (also aus Kapitel F und G und R der ICD).

Damit verblieben aus dem Kapitel F 122 Diagnosen mit 37.535 Nennungen (bei einer Gruppengröße von n=18.985). Damit war ein beträchtlicher Teil der nach ICD kodierbaren psychischen Krankheiten – abgesehen von denjenigen, die den in-label-use definieren – vertreten.

Tabelle 3.9.1.2.6.1: Verordnung von Agomelatin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): die 20 am häufigsten genannten Diagnosen aus Kapitel F (61% der Nennungen, 122% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
F432	Anpassungsstörungen	2910	7,8%	15,3%
F412	Angst und depressive Störung, gemischt	2657	7,1%	14,0%
F459	Somatoforme Störung, nicht näher bezeichnet	2201	5,9%	11,6%
F341	Dysthymia	1886	5,0%	9,9%
F480	Neurasthenie	1313	3,5%	6,9%
F410	Panikstörung [episodisch paroxysmale Angst]	1233	3,3%	6,5%
F419	Angststörung, nicht näher bezeichnet	1050	2,8%	5,5%
F171	Psychische und Verhaltensstörungen durch Tabak: Schädlicher Gebrauch	1038	2,8%	5,5%

F411	Generalisierte Angststörung	990	2,6%	5,2%
F430	Akute Belastungsreaktion	953	2,5%	5,0%
F450	Somatisierungsstörung	923	2,5%	4,9%
F102	Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol: Abhängigkeitssyndrom	865	2,3%	4,6%
F510	Nichtorganische Insomnie	817	2,2%	4,3%
F200	Paranoide Schizophrenie	801	2,1%	4,2%
F03	Nicht näher bezeichnete Demenz	696	1,9%	3,7%
F431	Posttraumatische Belastungsstörung	689	1,8%	3,6%
F439	Reaktion auf schwere Belastung, nicht näher bezeichnet	552	1,5%	2,9%
F101	Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol: Schädlicher Gebrauch	521	1,4%	2,7%
F6031	Emotional instabile Persönlichkeitsstörung: Borderline-Typ	509	1,4%	2,7%
F4541	Chronische Schmerzstörung mit somatischen und psychischen Faktoren	458	1,2%	2,4%

Zu den häufigsten Diagnosen gehörten Anpassungsstörungen, Somatoforme Störungen, Dysthymien, Angststörungen (Tabelle 3.9.1.2.6.1).

Aus dem Kapitel G verblieben 73 Diagnosen mit 16.060 Nennungen (bei einer Gruppengröße von n=18.985). Unter den Diagnosen (Tabelle 3.9.1.2.6.2) dominierten Schlafstörungen, die den Off-Label-Use hätten motiviert haben können, indem Agomelatin als Melatonin-Agonist die Schlafqualität verbesserte Wirkungen zugeschrieben werden.

Tabelle 3.9.1.2.6.2: Verordnung von Agomelatin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): die 10 am häufigsten genannten Diagnosen aus ICD-Kapitel G (56% der Nennungen aus Kapitel G, 47% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
G479	Schlafstörung, nicht näher bezeichnet	2132	13,3%	11,2%
G470	Ein- und Durchschlafstörungen	1912	11,9%	10,1%
G439	Migräne, nicht näher bezeichnet	1025	6,4%	5,4%
G560	Karpaltunnel-Syndrom	665	4,1%	3,5%
G629	Polyneuropathie, nicht näher bezeichnet	663	4,1%	3,5%
G2581	Syndrom der unruhigen Beine [Restless-Legs-Syndrom]	571	3,6%	3,0%
G442	Spannungskopfschmerz	523	3,3%	2,8%
G409	Epilepsie, nicht näher bezeichnet	522	3,3%	2,7%
G4739	Schlafapnoe, nicht näher bezeichnet	482	3,0%	2,5%
G4731	Obstruktives Schlafapnoe-Syndrom	458	2,9%	2,4%

Aus dem Kapitel R verblieben 86 Diagnosen mit 18.985 Nennungen (bei einer Gruppengröße von n=18.985). Unter den Diagnosen aus ICD-Kapitel R (Tab. 3.9.1.2.6.3) fanden sich keine, die den Off-Label-Use hätten plausibel motiviert haben können.

Tabelle 3.9.1.2.6.3: Verordnung von Agomelatin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): die 10 am häufigsten genannten Diagnosen aus ICD-Kapitel R (42% der Nennungen aus Kapitel R, 42% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
R42	Schwindel und Taumel	1170	6,2%	6,2%
R522	Sonstiger chronischer Schmerz	1105	5,8%	5,8%
R32	Nicht näher bezeichnete Harninkontinenz	970	5,1%	5,1%
R51	Kopfschmerz	952	5,0%	5,0%
R104	Sonstige und nicht näher bezeichnete Bauchschmerzen	728	3,8%	3,8%
R103	Schmerzen mit Lokalisation in anderen Teilen des Unterbauches	683	3,6%	3,6%
R53	Unwohlsein und Ermüdung	669	3,5%	3,5%
R11	Übelkeit und Erbrechen	630	3,3%	3,3%
R060	Dyspnoe	526	2,8%	2,8%
R55	Synkope und Kollaps	466	2,5%	2,5%

Schließlich wurden die Häufigkeiten (Anteil an der Gruppe) der Nennungen aller ICD-Kodes der OLU-Gruppe mit den Häufigkeiten derselben Kodes der ILU-Gruppe verglichen. Alle Kodes der OLU-Gruppe wurden – soweit die Datenschutzregelung erlaubt - auch in der ILU-Gruppe angetroffen. Das bedeutet, daß in der ILU-Gruppe alle Diagnosen als Komorbiditäten oder Diagnosewechsel im Beobachtungszeitraum vertreten waren, die in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use hätten motiviert haben können, sofern es sich nicht um scheinbaren Off-Label-Use infolge unvollständiger Kodierung handelte. 220 Kodes waren in der OLU-Gruppe häufiger als in der ILU-Gruppe und 1.051 Kodes in der ILU-Gruppe (Abb. 3.9.1.2.6.1). Formallogisch kann nicht davon ausgegangen werden, nur die in der OLU-Gruppe häufigeren Diagnosen kämen als Motiv für einen Off-Label-Use in Frage, denn z.B. eine Komorbidität in der ILU-Gruppe kann sehr wohl in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use initiiert haben.

Zu den – nicht zwangsläufig disjunkten - Diagnosen mit den größten Unterschieden der Häufigkeiten gehörten Demenzen und Schizophrenien (Tab. 3.9.1.2.6.4). Ein belastbarer Erkenntnisgewinn ließ sich mit dieser Auswertungsstrategie nicht erzielen.

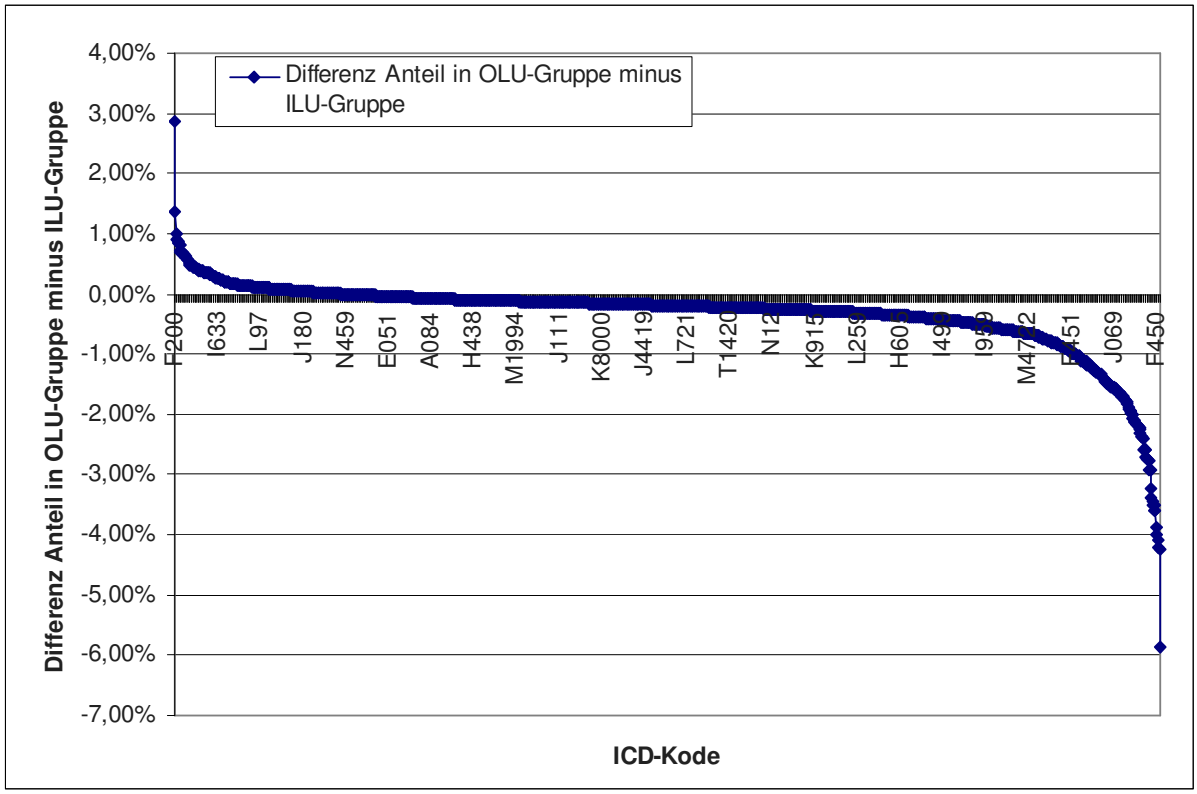


Abbildung 3.9.1.2.6.1: Verordnung von Agomelatin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) aller Diagnosen der OLU-Gruppe

Tabelle 3.9.1.2.6.4: Verordnung von Agomelatin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Die 10 Diagnosen mit den größten Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) aller Diagnosen (32% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	Differenz Anteil in OLU-Gruppe minus ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an OLU-Gruppe	ErsterWert von ICD_TITEL_2010/2011
F200	2,86%	1,36%	4,22%	Paranoide Schizophrenie
F03	1,36%	2,30%	3,67%	Nicht näher bezeichnete Demenz
F209	1,01%	0,81%	1,82%	Schizophrenie, nicht näher bezeichnet
R15	0,89%	1,52%	2,41%	Stuhlinkontinenz
F205	0,88%	0,36%	1,24%	Schizophrenes Residuum
R32	0,84%	4,27%	5,11%	Nicht näher bezeichnete Harninkontinenz
I4811	0,82%	1,48%	2,30%	Vorhofflimmern: Chronisch
F001	0,74%	0,61%	1,35%	Demenz bei Alzheimer-Krankheit, mit spätem Beginn (Typ 1)
I259	0,69%	6,86%	7,55%	Chronische ischämische Herzkrankheit, nicht näher bezeichnet

I64	0,69%	1,97%	2,66%	Schlaganfall, nicht als Blutung oder Infarkt bezeichnet

3.9.1.3 Bewertung:

Agomelatin wurde wahrscheinlich mit bis zu 13% off-label verordnet bei Indikationen aus einem breiten Spektrum psychischer Krankheiten, hier besonders nennenswert Schlafstörungen, wobei aber nicht zu ermessen ist, welchem Anteil eine – durch Nicht-Kodieren der eigentlich indizierenden zugelassenen Nebendiagnose - unvollständige Kodierung zugrunde liegt. Es kann nicht belastbar abgeschätzt werden, wie vollständig diese gefundenen Indikationen den Off-Label-Use aufklären.

Psychopharmaka werden – aus guten Gründen – für spezifische diagnostische Entitäten zugelassen werden, diese Entitäten stellen aber „nur" historisch gewachsene Konstrukte ohne objektive, externe Validierungskriterien dar. Infolge dessen wird in der Praxis die Psychopharmakotherapie durch Syndrome und Symptome indiziert, also unabhängig von der in der ICD niedergelegten und hypothetisch nosologischen Klassifikation. Dies führt – in besagter Praxis – auch dazu, daß der Arzt pflichtgemäß den zum verordneten Arzneimittel passenden ICD-Kode kodieren mag, auch wenn er „zweifelt", ob dieser Kode tatsächlich zum Patienten „passt". Das lässt sich nicht quantifizieren, spiegelt sich aber indirekt in der Dominanz unspezifischer Kodes wider.

Das Mindestalter wurde bei etwa 2‰ unterschritten.

Das weibliche Geschlecht hatte einen Anteil von etwa 68% an den Versicherten, was grundsätzlich den Erwartungen aus etablierten epidemiologischen Befunden zur Depression entspricht.

3.9.1.3.1 OLU-Relevanz aus Perspektive seltener Krankheiten

Es wurde keine seltene Krankheit identifiziert, bei der Agomelatin hätte off-label eingesetzt worden sein können.

3.9.1.3.2 OLU-Relevanz aus quantitativer Perspektive

Wahrscheinlich bei bis zu 13% (mit nicht zu ermessendem Anteil zugrunde liegender unvollständiger Kodierung) der Verordnungen (mindestens eine Dosis an eine Person) von Agomelatin gelten dem Off-Label-Use am ehesten einer Reihe psychischer Krankheiten, für die überwiegend zugelassene therapeutische Alternativen verfügbar sind, wobei insbesondere Schlafstörungen den Off-Label-Use von Agomelatin motiviert haben könnten.

Das Mindestalter wurde bei etwa 2‰ unterschritten.

3.9.2 Amitriptylin (N06AA09)

3.9.2.1 Anwendungsgebiete (2008/2016)

Depressive Erkrankungen

Langfristige Schmerzbehandlung im Rahmen eines therapeutischen Gesamtkonzeptes

Die optimale Behandlungsdauer ist nicht formal festgeschrieben.

Das Mindestalter gemäß zugelassenen Anwendungsgebieten ist nicht eindeutig und widerspruchsfrei festgelegt und variiert zwischen Fertigarzneimitteln: „Bei der Behandlung depressiver Erkrankungen bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren, die mit Amitriptylin nur im Ausnahmefall behandelt werden sollten, ...“ oder „Bei der Behandlung depressiver Erkrankungen bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren wird Amitriptylin in einer oralen Tagesdosierung ...“ oder „Amitriptylin wird zur Behandlung von Depression bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht empfohlen“.

Operationalisierung der Anwendungsgebiete:

- R45.8 Sonstige Symptome, die die Stimmung betreffen - Suizidalität, Suizidgedanken
- F06.3 Organische affektive Störungen
- F25.1 Schizoaffektive 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
- F41.2 Angst und depressive Störung, gemischt
- R52.1 Chronischer unbeeinflussbarer Schmerz
- R52.2 Sonstiger chronischer Schmerz
- R52.9 Schmerz, nicht näher bezeichnet

Kritik der Operationalisierung:

Die Operationalisierbarkeit wurde als gut bewertet. Kontraindikationen konnten – wie generell – aus Gründen der Effizienz nicht berücksichtigt werden. Die Operationalisierung ist andererseits konservativ zugunsten eines in-label-use, indem z.B. F41.2 (Angst und depressive Störung, gemischt) als in-label-use akzeptiert wurde, um der recht allgemein gehaltenen Formulierung des Anwendungsgebietes gerecht zu werden.

3.9.2.2 Ergebnisse:

3.9.2.2.1 Übersicht: Verordnungen nach Altersgruppen

Mit Amitriptylin wurden n=1.175.168 (OLU + ILU) bzw. n=1.114.002 (ILU + IOLU) Patienten behandelt (Tab. 3.9.2.2.1.1). Bei 99,95% der Patienten standen der Auswertung ambulant und ggf. anläßlich eines stationären Aufenthaltes im Beobachtungszeitraum kodierte Diagnosen, bei dem Rest ausschließlich anläßlich eines stationären Aufenthaltes kodierte Diagnosen zur Verfügung. Patienten mit IOLU machten etwa 84% der OLU-Patienten aus, weshalb auf gesonderte Sichtung der Diagnosen in der IOLU-Gruppe verzichtet wird. In erster Betrachtung gemäß Operationalisierung betrug ILU 68%, OLU 32% bzw. IOLU 28%.

Tabelle 3.9.2.2.1.1: Verordnung von Amitriptylin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU)

	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU	Anteil IOLU an OLU	Anteil ambulant
	316455	797547	377621	83,80%	
total	1114002		1175168		
total	28,4%	67,9%	32,1%		
ambulant	341920	765642	408969	83,61%	
	1107562		1174611		
	30,9%	65,2%	34,8%		99,95%

Die drei Gruppen (ILU, OLU, IOLU) wiesen – soweit die Datenschutzregelung dies ermessen lässt - grundsätzlich ähnliche Altersverteilungen auf (Tab. 3.9.2.2.1.2).

Tabelle 3.9.2.2.1.2: Verordnung von Amitriptylin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU
< 1	30		30
1 < 14	313	169	369
14 < 18	1782	1277	2047
18 < 30	18666	24893	21600
30 < 40	23708	49514	27683
40 < 50	50108	131411	58819
50 < 60	61709	191042	72848
60 < 70	55705	147026	67108
70 < 80	67439	159851	80849
80 < 90	32661	81794	40650
90 < 100	4293	10420	5544
>= 100	67	150	100
subtotal min	316452	797547	377618
subtotal max	316481	797547	377647
total min	1113999		1175165
total max	1114028		1175194

total min	28,4%	67,9%	32,1%
total max	28,4%	67,9%	32,1%

3.9.2.2.2 Übersicht: Verordnungen nach Geschlecht und Altersgruppen

Bei einem Anteil des weiblichen Geschlechts von etwa 72% („1“) lag die Quote des OLU beim männlichen Geschlecht („2“) um etwa relativ 15% höher als beim weiblichen Geschlecht (Tab. 3.9.2.2.2.1; Abb. 3.9.2.2.2.1).

Tabelle 3.9.2.2.2.1: Verordnung von Amitriptylin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht (1=w, 2=m) (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	SEX	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU	SEX	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU
< 1	1	30		30	2	30	0	30
1 < 14	1	158	87	184	2	155	82	185
14 < 18	1	1365	978	1561	2	417	299	486
18 < 30	1	13438	17646	15562	2	5228	7247	6038
30 < 40	1	16058	33965	18641	2	7650	15549	9042
40 < 50	1	33757	91184	39483	2	16351	40227	19336
50 < 60	1	41610	135474	48988	2	20099	55568	23860
60 < 70	1	37251	107302	44747	2	18454	39724	22361
70 < 80	1	46147	123928	55367	2	21292	35923	25482
80 < 90	1	24426	68233	30672	2	8235	13561	9978
90 < 100	1	3591	9383	4698	2	702	1037	846
>= 100	1	63	143	94	2	30	30	30
subtotal min		217865	588323	259998		98585	209218	117616
subtotal max		217894	588323	260027		98643	209247	117674
total min		806188		848321		307803		326834
total max		806217		848350		307890		326921
total min		27,0%	69,4%	30,6%		32,0%	64,0%	36,0%
total max		27,0%	69,3%	30,7%		32,0%	64,0%	36,0%
total min								1175155
total max								1175271
total min				72,2%				27,8%
total max				72,2%				27,8%

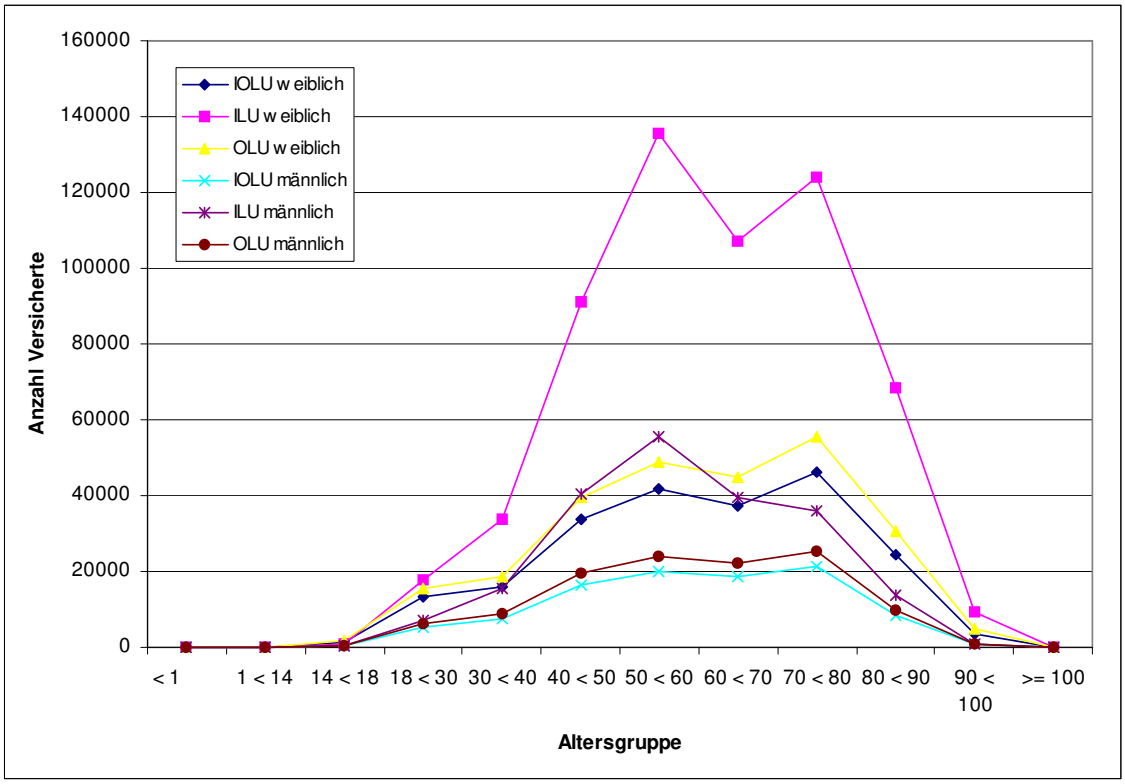


Abbildung 3.9.2.2.2.1: Verordnung von Amitriptylin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht

3.9.2.2.3 Analyse der Diagnosen in der In-Label-Gruppe

In der ILU-Gruppe fanden sich 1.583.968 Nennungen von Kodes gemäß Operationalisierung, also das Doppelte der Größe der ILU-Gruppe (Tab. 3.9.2.2.3.1). Ursachen können nur Mehrfachkodierungen sein, also Komorbiditäten und oder infolge zwischen Ärzten und über die Quartale variierender Kodiergewohnheiten wechselnde Kodes, auch unterschiedliche Kodes zum selben Sachverhalt. Dennoch ist sicher, daß jedem Versicherten der ILU-Gruppe mindestens einmal einer dieser In-Label-Kodes zugeordnet wurde.

Tabelle 3.9.2.2.3.1: Verordnung von Amitriptylin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU): Versicherte mit Nennung der Indikationen

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen	Anteil an ILU total
F063	Organische affektive Störungen	6022	0,4%	0,76%
F251	Schizoaffektive Störung, gegenwärtig depressiv	3565	0,2%	0,45%
F313	Bipolare affektive Störung, gegenwärtig leichte oder mittelgradige depressive Episode	3183	0,2%	0,40%
F314	Bipolare affektive Störung, gegenwärtig schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome	2422	0,2%	0,30%
F315	Bipolare affektive Psychose, gegenwärtig schwere depressive Episode mit psychotischen Symptomen	714	0,0%	0,09%

F316	Bipolare affektive Psychose, gegenwärtig gemischte Episode	1238	0,1%	0,16%
F320	Leichte depressive Episode	56486	3,6%	7,08%
F321	Mittelgradige depressive Episode	154745	9,8%	19,40%
F322	Schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome	83873	5,3%	10,52%
F323	Schwere depressive Episode mit psychotischen Symptomen	13359	0,8%	1,68%
F328	Sonstige depressive Episoden	75236	4,7%	9,43%
F329	Depressive Episode, nicht näher bezeichnet	435640	27,5%	54,62%
F330	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig leichte Episode	22239	1,4%	2,79%
F331	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig mittelgradige Episode	75381	4,8%	9,45%
F332	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode ohne psychotische Symptome	50862	3,2%	6,38%
F333	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode mit psychotischen Symptomen	9164	0,6%	1,15%
F334	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig remittiert	8439	0,5%	1,06%
F338	Sonstige rezidivierende depressive Störungen	14052	0,9%	1,76%
F339	Rezidivierende depressive Störung, nicht näher bezeichnet	65205	4,1%	8,18%
F341	Dysthymia	71518	4,5%	8,97%
F380	Andere einzelne affektive Störungen	673	0,0%	0,08%
F381	Andere rezidivierende affektive Störungen	457	0,0%	0,06%
F388	Sonstige näher bezeichnete affektive Störungen	544	0,0%	0,07%
F39	Nicht näher bezeichnete affektive Störung	1762	0,1%	0,22%
F412	Angst und depressive Störung, gemischt	73628	4,6%	9,23%
R458	Sonstige Symptome, die die Stimmung betreffen	9822	0,6%	1,23%
R521	Chronischer unbeeinflussbarer Schmerz	49736	3,1%	6,24%
R522	Sonstiger chronischer Schmerz	222743	14,1%	27,93%
R529	Schmerz, nicht näher bezeichnet	71260	4,5%	8,93%
			1583968	
			ILU total	797547

Quantitativ führend war die „Depressive Episode, nicht näher bezeichnet“, während die für depressive Störungen spezifischen Kodes – angeführt von der Mittelgradige depressive Episode - demgegenüber einen vergleichsweise geringen Anteil hatten. Die Dominanz der „Depressive Episode, nicht näher bezeichnet“ ist am ehesten einem Trend zu unspezifischem Kodieren zuzuschreiben.

3.9.2.2.4 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen

Das Mindestalter gemäß zugelassenen Anwendungsgebieten ist nicht eindeutig definiert, so daß es nur bei einzelnen Fertigarzneimitteln mit dem Wirkstoff Amitriptylin einen Off-Label-Use durch Unterschreiten des Mindestalters geben kann. Dem konnte hier nicht nachgegangen werden. Gemäß Tabellen 3.9.2.2.2.1 und 3.9.2.2.4.1 waren etwa 3‰ der Patienten jünger als 18 Jahre.

Tabelle 3.9.2.2.4.1: Verordnung von Amitriptylin im Alter von <18 Jahren (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	IOLU	ILU	OLU	
< 1 min	0,00009%	0,00000%	0,00009%	
1 < 14 min	0,02810%	0,01438%	0,03140%	
14 < 18 min	0,15996%	0,10867%	0,17419%	
< 1 max	0,00269%	0,00000%	0,00255%	
1 < 14 max	0,02810%	0,01438%	0,03140%	
14 < 18 max	0,15996%	0,10866%	0,17418%	
AGEGROUP	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU	ILU+OLU
0 < 18 min	0,18815%	0,12305%	0,20567%	0,329%
0 < 18 max	0,19075%	0,12304%	0,20814%	0,331%

Eine obere Altersgrenze ist für den Einsatz von Amitriptylin regulatorisch nicht definiert. Wegen spezifischer pharmakodynamischer Eigenschaften (z.B. anticholinerge) und damit assoziierten Nebenwirkungen mit besonderem Risiko im höheren Lebensalter (z.B. Verwirrtheit, Harnverhalt) wird die Vertretbarkeit der Verordnung an betagte Menschen diskutiert. Immerhin 12% der Patienten unter Amitriptylin waren älter als 79 Jahre (Tab. 3.9.2.2.4.2). Es kann nicht Aufgabe dieses Projektes sein, die Daten aus Perspektive der Behandlungsqualität zu debattieren, auch wenn die Datenbasis dazu geeignet wäre.

Tabelle 3.9.2.2.4.2: Verordnung von Amitriptylin im Alter von > 79 Jahren (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	IOLU	ILU	OLU	
80 < 90 min	2,93%	6,96%	3,46%	
90 < 100 min	0,39%	0,89%	0,47%	
>= 100 min	0,01%	0,01%	0,01%	
80 < 90 max	2,93%	6,96%	3,46%	
90 < 100 max	0,39%	0,89%	0,47%	
>= 100 max	0,01%	0,01%	0,01%	
AGEGROUP	IOLU	ILU	OLU	ILU+OLU
> 79 min	3,32%	7,86%	3,94%	11,80%
> 79 max	3,32%	7,86%	3,94%	11,80%

3.9.2.2.5 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen nach Geschlecht

Das Mindestalter gemäß zugelassenen Anwendungsgebieten ist nicht eindeutig definiert, so daß es nur bei einzelnen Fertigarzneimitteln mit dem Wirkstoff Amitriptylin einen Off-Label-Use durch Unterschreiten des Mindestalters geben kann. Dem konnte hier nicht nachgegangen werden. Gemäß Tabellen 3.9.2.2.2.1 und 3.9.2.2.5.1 waren etwa 3%o der männlichen und der weiblichen Patienten unter Amitriptylin Kinder oder Jugendliche, wobei der Off-Label-Use gemäß Anwendungsgebieten sich zwischen den Geschlechtern nicht bedeutsam unterschied.

Tabelle 3.9.2.2.5.1: Verordnung von Amitriptylin im Alter von <18 Jahren (max/min gemäß Datenschutzregelung) nach Geschlecht

AGEGROUP	SEX	IOLU	ILU	OLU	SEX	IOLU	ILU	OLU
< 1 min	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%
1 < 14 min	1	0,020%	0,010%	0,022%	2	0,050%	0,025%	0,057%
14 < 18 min	1	0,169%	0,115%	0,184%	2	0,135%	0,091%	0,149%
< 1 max	1	0,004%	0,000%	0,004%	2	0,010%	0,000%	0,009%
1 < 14 max	1	0,020%	0,010%	0,022%	2	0,050%	0,025%	0,057%
14 < 18 max	1	0,169%	0,115%	0,184%	2	0,135%	0,091%	0,149%
AGEGROUP	SEX	IOLU	ILU	OLU	SEX	IOLU	ILU	OLU
0 < 18 min	1	0,189%	0,126%	0,206%	2	0,186%	0,117%	0,206%
0 < 18 max	1	0,193%	0,126%	0,209%	2	0,196%	0,117%	0,214%

3.9.2.2.6 Analyse der Diagnosen in der Off-Label-Gruppe

In der OLU-Gruppe waren 5.585 Diagnosen mit 7.894.808 Nennungen zu sichten. Von den 5.585 Diagnosen wurden unter der Annahme, daß es sich mit hoher Wahrscheinlichkeit um somatische Komorbiditäten ohne direkten Bezug zur Verordnung von Amitriptylin handelte, nur diejenigen geprüft, die psychische und neurologische Krankheiten oder Symptome adressieren (also aus Kapitel F und G und R der ICD).

Damit verblieben aus dem Kapitel F 238 Diagnosen mit 318.339 Nennungen (bei einer Gruppengröße von n=377.621). Damit war ein Großteil der nach ICD kodierbaren psychischen Krankheiten – abgesehen von denjenigen, die den in-label-use definieren – vertreten. Indem die Zahl der Nennungen nur 84% der Gruppengröße entsprach, können Diagnosen aus anderen ICD-Kapiteln den Off-Label-Use motiviert haben (falls nicht unvollständiges Kodieren postuliert wird). Andererseits schließt dies nicht aus, daß zahlreiche Kodes die bei psychischen Krankheiten nach derzeitigen Krankheitskonzepten häufigen Komorbiditäten mit mehreren psychischen Krankheiten (z.B. Substanzabhängigkeiten mit Angststörungen) oder Diagnose-Wechsel im Beobachtungszeitraum abbilden, wodurch die Relevanz von Diagnosen aus anderen ICD-Kapiteln steigen würde.

Der Kode F459 (Somatoforme Störung, nicht näher bezeichnet) führte mit 12% der Nennungen (10% der Patienten). Tabelle 3.9.2.2.6.1 gibt einen Überblick über die 50 am häufigsten genannten Diagnosen, mit denen bereits 84% der Nennungen erfasst sind entsprechend 70% der Gruppengröße. Daß sich unter den 50 am häufigsten genannten Kodes mehrere Kodes für Demenzen finden (bei denen Amitriptylin ziemlich kontraindiziert wäre) wirft Fragen auf, wobei berücksichtigt werden muss, daß Amitriptylin im zweijährigen Beobachtungszeitraum nicht in zeitlichem Zusammenhang mit einer Demenz-Diagnose verordnet worden sein muss.

Tabelle 3.9.2.2.6.1: Verordnung von Amitriptylin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): die 50 am häufigsten genannten Diagnosen aus ICD-Kapitel F (84% der Nennungen, 70% der Gruppengröße)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
F459	Somatoforme Störung, nicht näher bezeichnet	38826	12,2%	10,3%
F171	Psychische und Verhaltensstörungen durch Tabak: Schädlicher Gebrauch	20503	6,4%	5,4%
F432	Anpassungsstörungen	18212	5,7%	4,8%
F480	Neurasthenie	14818	4,7%	3,9%

F450	Somatisierungsstörung	12509	3,9%	3,3%
F03	Nicht näher bezeichnete Demenz	11516	3,6%	3,0%
F4541	Chronische Schmerzstörung mit somatischen und psychischen Faktoren	11309	3,6%	3,0%
F419	Angststörung, nicht näher bezeichnet	9185	2,9%	2,4%
F430	Akute Belastungsreaktion	9179	2,9%	2,4%
F458	Sonstige somatoforme Störungen	7731	2,4%	2,0%
F439	Reaktion auf schwere Belastung, nicht näher bezeichnet	6907	2,2%	1,8%
F102	Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol: Abhängigkeitssyndrom	6683	2,1%	1,8%
F411	Generalisierte Angststörung	6647	2,1%	1,8%
F410	Panikstörung [episodisch paroxysmale Angst]	6424	2,0%	1,7%
F4540	Anhaltende somatoforme Schmerzstörung	6073	1,9%	1,6%
F172	Psychische und Verhaltensstörungen durch Tabak: Abhängigkeitssyndrom	6007	1,9%	1,6%
F101	Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol: Schädlicher Gebrauch	4300	1,4%	1,1%
F522	Versagen genitaler Reaktionen	4268	1,3%	1,1%
F519	Nichtorganische Schlafstörung, nicht näher bezeichnet	4152	1,3%	1,1%
F069	Nicht näher bezeichnete organische psychische Störung aufgrund einer Schädigung oder Funktionsstörung des Gehirns oder einer körperlichen Krankheit	4066	1,3%	1,1%
F452	Hypochondrische Störung	3921	1,2%	1,0%
F451	Undifferenzierte Somatisierungsstörung	3376	1,1%	0,9%
F510	Nichtorganische Insomnie	2911	0,9%	0,8%
F99	Psychische Störung ohne nähere Angabe	2877	0,9%	0,8%
F54	Psychologische Faktoren oder Verhaltensfaktoren bei anderenorts klassifizierten Krankheiten	2500	0,8%	0,7%
F019	Vaskuläre Demenz, nicht näher bezeichnet	2320	0,7%	0,6%
F29	Nicht näher bezeichnete nichtorganische Psychose	2138	0,7%	0,6%
F200	Paranoide Schizophrenie	2134	0,7%	0,6%
F4539	Somatoforme autonome Funktionsstörung: Nicht näher bezeichnetes Organ oder System	2099	0,7%	0,6%
F431	Posttraumatische Belastungsstörung	2086	0,7%	0,6%
F070	Organische Persönlichkeitsstörung	2077	0,7%	0,6%
F454	Anhaltende Schmerzstörung	2021	0,6%	0,5%
F438	Sonstige Reaktionen auf schwere Belastung	1950	0,6%	0,5%
F001	Demenz bei Alzheimer-Krankheit, mit spätem Beginn (Typ 1)	1887	0,6%	0,5%
F6280	Andauernde Persönlichkeitsänderung bei chronischem Schmerzsyndrom	1784	0,6%	0,5%
F067	Leichte kognitive Störung	1631	0,5%	0,4%
F192	Psychische und Verhaltensstörungen durch multiplen Substanzgebrauch und Konsum anderer psychotroper Substanzen: Abhängigkeitssyndrom	1592	0,5%	0,4%

F409	Phobische Störung, nicht näher bezeichnet	1576	0,5%	0,4%
F100	Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol: Akute Intoxikation [akuter Rausch]	1516	0,5%	0,4%
F4530	Somatoforme autonome Funktionsstörung: Herz und Kreislaufsystem	1501	0,5%	0,4%
F489	Neurotische Störung, nicht näher bezeichnet	1441	0,5%	0,4%
F018	Sonstige vaskuläre Demenz	1365	0,4%	0,4%
F209	Schizophrenie, nicht näher bezeichnet	1359	0,4%	0,4%
F799	Nicht näher bezeichnete Intelligenzminderung: Ohne Angabe einer Verhaltensstörung	1306	0,4%	0,3%
F079	Nicht näher bezeichnete organische Persönlichkeits- und Verhaltensstörung aufgrund einer Krankheit, Schädigung oder Funktionsstörung des Gehirns	1254	0,4%	0,3%
F103	Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol: Entzugssyndrom	1231	0,4%	0,3%
F402	Spezifische (isolierte) Phobien	1231	0,4%	0,3%
F051	Delir bei Demenz	1163	0,4%	0,3%
F552	Schädlicher Gebrauch von nichtabhängigkeitserzeugenden Substanzen: Analgetika	1154	0,4%	0,3%
F112	Psychische und Verhaltensstörungen durch Opioide: Abhängigkeitssyndrom	1101	0,3%	0,3%

Aus dem Kapitel G verblieben 323 Diagnosen mit 418.317 Nennungen (bei einer Gruppengröße von n=377.621). Unter den Diagnosen aus ICD-Kapitel G (Tabelle 3.9.2.2.6.2) führten Schmerz-Syndrome und Schlafstörungen, die auch am ehesten als eigenständige Indikationen für den Off-Label-Use von Amitriptylin in Frage kommen. Bei den zahlreichen weiteren Diagnosen dürfte es sich eher um akzidentelle Komorbiditäten handeln.

Tabelle 3.9.2.2.6.2: Verordnung von Amitriptylin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): die 10 am häufigsten genannten Diagnosen aus ICD-Kapitel G (50% der Nennungen, 56% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
G442	Spannungskopfschmerz	41248	9,9%	10,9%
G439	Migräne, nicht näher bezeichnet	30384	7,3%	8,0%
G629	Polyneuropathie, nicht näher bezeichnet	27464	6,6%	7,3%
G479	Schlafstörung, nicht näher bezeichnet	25290	6,0%	6,7%
G560	Karpaltunnel-Syndrom	19389	4,6%	5,1%
G470	Ein- und Durchschlafstörungen	19008	4,5%	5,0%
G632	Diabetische Polyneuropathie	15986	3,8%	4,2%
G430	Migräne ohne Aura [Gewöhnliche Migräne]	11546	2,8%	3,1%
G551	Kompression von Nervenwurzeln und Nervenplexus bei Bandscheibenschäden	10871	2,6%	2,9%
G2581	Syndrom der unruhigen Beine [Restless-Legs-Syndrom]	9258	2,2%	2,5%

Aus dem Kapitel R verblieben 229 Diagnosen mit 446.005 Nennungen (bei einer Gruppengröße von n=377.621). Zu den häufigsten Nennungen gehörten Kodes für Schmerzsyndrome (Tabelle 3.9.2.2.6.3). Unter diesen Diagnosen finden sich einige (z.B. R104 Sonstige und nicht näher bezeichnete Bauchschmerzen), die der Indikation Schmerz gemäß Anwendungsgebiet von Amitriptylin gegolten haben mögen. Diagnosen wie R42 (Schwindel und Taumel) und R55 (Synkope und Kollaps) dürften eher Nebenwirkungen von als Indikationen für Amitriptylin anzeigen.

Tabelle 3.9.2.2.6.3: Verordnung von Amitriptylin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): die 10 am häufigsten genannten Diagnosen aus ICD-Kapitel R (40% der Nennungen, 47% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
R51	Kopfschmerz	38201	8,6%	10,1%
R42	Schwindel und Taumel	28115	6,3%	7,4%
R32	Nicht näher bezeichnete Harninkontinenz	20943	4,7%	5,5%
R104	Sonstige und nicht näher bezeichnete Bauchschmerzen	16245	3,6%	4,3%
R11	Übelkeit und Erbrechen	14481	3,2%	3,8%
R103	Schmerzen mit Lokalisation in anderen Teilen des Unterbauches	14337	3,2%	3,8%
R060	Dyspnoe	13072	2,9%	3,5%
R53	Unwohlsein und Ermüdung	11674	2,6%	3,1%
R101	Schmerzen im Bereich des Oberbauches	10414	2,3%	2,8%
R55	Synkope und Kollaps	10307	2,3%	2,7%

Um das Ausmaß des Off-Label-Use bezüglich Schmerz-Indikationen zu korrigieren, wurden alle in Frage kommenden Kodes gesucht (Tabelle 3.9.2.2.6.4). Dabei wurde konservativ vorgegangen. Zum Beispiel auch der Kode F459 (Somatoforme Störung, nicht näher bezeichnet) kann Patienten mit chronischen Schmerzen gelten, so daß es sich um in-label-use gehandelt haben würde. Dieses Vorgehen kann selbstverständlich nur eine Näherung darstellen, zumal die Kodes nicht disjunkt sein müssen. Formal wäre mit den 50 am häufigsten genannten, explizit oder potentiell mit chronischem Schmerz assoziiert Diagnosen aus ICD-Kapitel F, G und R der apparente Off-Label-Use vollständig als eigentlicher in-label-use erklärt (Tabelle 3.9.2.2.6.4).

Tabelle 3.9.2.2.6.4: Verordnung von Amitriptylin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): die 50 am häufigsten genannten, explizit oder potentiell mit chronischem Schmerz assoziiert Diagnosen aus ICD-Kapitel F, G und R (99,5% der Nennungen, 97,6% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
G442	Spannungskopfschmerz	41248	11,1%	10,9%
F459	Somatoforme Störung, nicht näher bezeichnet	38826	10,5%	10,3%
R51	Kopfschmerz	38201	10,3%	10,1%
G439	Migräne, nicht näher bezeichnet	30384	8,2%	8,0%

G629	Polyneuropathie, nicht näher bezeichnet	27464	7,4%	7,3%
R104	Sonstige und nicht näher bezeichnete Bauchschmerzen	16245	4,4%	4,3%
G632	Diabetische Polyneuropathie	15986	4,3%	4,2%
R103	Schmerzen mit Lokalisation in anderen Teilen des Unterbauches	14337	3,9%	3,8%
F450	Somatisierungsstörung	12509	3,4%	3,3%
G430	Migräne ohne Aura [Gewöhnliche Migräne]	11546	3,1%	3,1%
F4541	Chronische Schmerzstörung mit somatischen und psychischen Faktoren	11309	3,1%	3,0%
G551	Kompression von Nervenwurzeln und Nervenplexus bei Bandscheibenschäden	10871	2,9%	2,9%
R101	Schmerzen im Bereich des Oberbauches	10414	2,8%	2,8%
R074	Brustschmerzen, nicht näher bezeichnet	8739	2,4%	2,3%
G431	Migräne mit Aura [Klassische Migräne]	8237	2,2%	2,2%
F458	Sonstige somatoforme Störungen	7731	2,1%	2,0%
F4540	Anhaltende somatoforme Schmerzstörung	6073	1,6%	1,6%
G500	Trigeminusneuralgie	6072	1,6%	1,6%
G448	Sonstige näher bezeichnete Kopfschmerzsyndrome	5438	1,5%	1,4%
G530	Neuralgie nach Zoster	4579	1,2%	1,2%
G580	Interkostalneuropathie	3935	1,1%	1,0%
G444	Arzneimittelinduzierter Kopfschmerz, anderenorts nicht klassifiziert	3238	0,9%	0,9%
G438	Sonstige Migräne	3089	0,8%	0,8%
G501	Atypischer Gesichtsschmerz	2689	0,7%	0,7%
G441	Vasomotorischer Kopfschmerz, anderenorts nicht klassifiziert	2338	0,6%	0,6%
G544	Läsionen der Lumbosakralwurzeln, anderenorts nicht klassifiziert	2222	0,6%	0,6%
F4539	Somatoforme autonome Funktionsstörung: Nicht näher bezeichnetes Organ oder System	2099	0,6%	0,6%
F454	Anhaltende Schmerzstörung	2021	0,5%	0,5%
R073	Sonstige Brustschmerzen	1971	0,5%	0,5%
G552	Kompression von Nervenwurzeln und Nervenplexus bei Spondylose	1863	0,5%	0,5%
G553	Kompression von Nervenwurzeln und Nervenplexus bei sonstigen Krankheiten der Wirbelsäule und des Rückens	1762	0,5%	0,5%
G542	Läsionen der Zervikalwurzeln, anderenorts nicht klassifiziert	1526	0,4%	0,4%
G549	Krankheit von Nervenwurzeln und Nervenplexus, nicht näher bezeichnet	1507	0,4%	0,4%
G440	Cluster-Kopfschmerz	1487	0,4%	0,4%
G571	Meralgia paraesthetica	1456	0,4%	0,4%
G433	Komplizierte Migräne	1095	0,3%	0,3%
R102	Schmerzen im Becken und am Damm	917	0,2%	0,2%

F4531	Somatoforme autonome Funktionsstörung: Oberes Verdauungssystem	900	0,2%	0,2%
G546	Phantomschmerz	834	0,2%	0,2%
G620	Arzneimittelinduzierte Polyneuropathie	832	0,2%	0,2%
G509	Krankheit des N. trigeminus, nicht näher bezeichnet	622	0,2%	0,2%
G443	Chronischer posttraumatischer Kopfschmerz	609	0,2%	0,2%
G622	Polyneuropathie durch sonstige toxische Agenzien	507	0,1%	0,1%
G638	Polyneuropathie bei sonstigen anderenorts klassifizierten Krankheiten	482	0,1%	0,1%
G633	Polyneuropathie bei sonstigen endokrinen und Stoffwechselkrankheiten	456	0,1%	0,1%
G619	Polyneuritis, nicht näher bezeichnet	419	0,1%	0,1%
G618	Sonstige Polyneuritiden	381	0,1%	0,1%
G541	Läsionen des Plexus lumbosacralis	333	0,1%	0,1%
G570	Läsion des N. ischiadicus	330	0,1%	0,1%
G548	Sonstige Krankheiten von Nervenwurzeln und Nervenplexus	328	0,1%	0,1%

Beim Vergleich der Häufigkeiten (Anteil an der Gruppe) der Nennungen der ICD-Kodes aus den ICD-Kapiteln F und G der OLU-Gruppe mit den Häufigkeiten derselben Kodes der ILU-Gruppe wurden alle 561 Kodes der OLU-Gruppe auch in der ILU-Gruppe angetroffen. Das bedeutet, daß in der ILU-Gruppe alle Diagnosen als Komorbiditäten oder Diagnosewechsel im Beobachtungszeitraum vertreten waren, die in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use hätten motiviert haben können, sofern es sich nicht um scheinbaren Off-Label-Use infolge unvollständiger Kodierung handelte. 24 Kodes waren in der OLU-Gruppe häufiger als in der ILU-Gruppe, 496 Kodes in der ILU-Gruppe, 40 in beiden Gruppen gleich häufig (Abb. 3.9.2.2.6.1). Formallogisch kann nicht davon ausgegangen werden, nur die in der OLU-Gruppe häufigeren Diagnosen kämen als Motiv für einen Off-Label-Use in Frage, denn z.B. eine Komorbidität in der ILU-Gruppe kann sehr wohl in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use initiiert haben. Zu den – nicht zwangsläufig disjunkten - Diagnosen mit den größten Unterschieden der Häufigkeiten gehörte als mögliche in-label-Indikation der Spannungskopfschmerz (Tab. 3.9.2.2.6.5). Grundsätzlich bei all diesen Krankheiten ist eine komorbide Depression denkbar.

Warum in der ILU-Gruppe Indikationen häufiger als Komorbiditäten vertreten sind als sie in der OLU-Gruppe als putative off-label-Indikationen auftreten (Tab. 3.9.2.2.6.6), lässt sich nicht erklären.

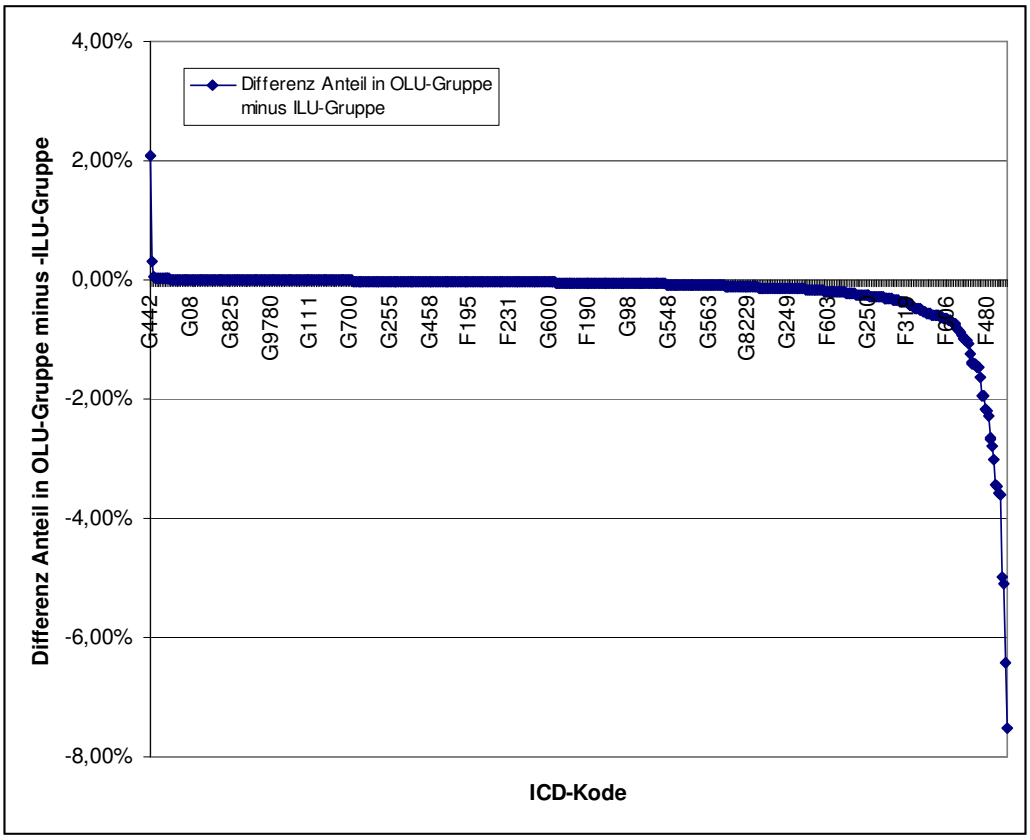


Abbildung 3.9.2.2.6.1: Verordnung von Amitriptylin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) der Diagnosen aus den ICD-Kapitel F und G

Tabelle 3.9.2.2.6.5: Verordnung von Amitriptylin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Die 10 Diagnosen mit den größten Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) der Diagnosen aus ICD-Kapitel F und G (14% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	Differenz Anteil in OLU-Gruppe minus ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an OLU-Gruppe	ErsterWert von ICD_TITEL_2010/2011
G442	2,10%	8,83%	10,92%	Spannungskopfschmerz
G530	0,30%	0,91%	1,21%	Neuralgie nach Zoster
G444	0,05%	0,81%	0,86%	Arzneimittelinduzierter Kopfschmerz, anderenorts nicht klassifiziert
F799	0,04%	0,31%	0,35%	Nicht näher bezeichnete Intelligenzminderung: Ohne Angabe einer Verhaltensstörung
F721	0,04%	0,03%	0,06%	Schwere Intelligenzminderung: Deutliche Verhaltensstörung, die Beobachtung oder Behandlung erfordert
G122	0,04%	0,14%	0,17%	Motoneuron-Krankheit

F711	0,03%	0,05%	0,08%	Mittelgradige Intelligenzminderung: Deutliche Verhaltensstörung, die Beobachtung oder Behandlung erfordert
G9380	0,03%	0,03%	0,05%	Apallisches Syndrom
G440	0,03%	0,37%	0,39%	Cluster-Kopfschmerz
G931	0,02%	0,08%	0,10%	Anoxische Hirnschädigung, anderenorts nicht klassifiziert

Tabelle 3.9.2.2.6.6: Verordnung von Amitriptylin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Die 10 Diagnosen mit den größten negativen (also in der ILU-Gruppe häufiger) Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) der Diagnosen aus ICD-Kapitel F und G (46% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	Differenz Anteil in OLU-Gruppe minus ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an OLU-Gruppe	ErsterWert von ICD_TITEL_2010/2011
F6280	-2,64%	3,11%	0,47%	Andauernde Persönlichkeitsänderung bei chronischem Schmerzsyndrom
G560	-2,68%	7,82%	5,13%	Karpaltunnel-Syndrom
G470	-2,79%	7,83%	5,03%	Ein- und Durchschlafstörungen
F410	-3,03%	4,73%	1,70%	Panikstörung [episodisch paroxysmale Angst]
F419	-3,44%	5,88%	2,43%	Angststörung, nicht näher bezeichnet
F4540	-3,46%	5,07%	1,61%	Anhaltende somatoforme Schmerzstörung
F411	-3,57%	5,33%	1,76%	Generalisierte Angststörung
G479	-3,60%	10,30%	6,70%	Schlafstörung, nicht näher bezeichnet
F450	-4,99%	8,30%	3,31%	Somatisierungsstörung
F432	-5,10%	9,92%	4,82%	Anpassungsstörungen
F459	-6,41%	16,70%	10,28%	Somatoforme Störung, nicht näher bezeichnet
F4541	-7,51%	10,51%	2,99%	Chronische Schmerzstörung mit somatischen und psychischen Faktoren

Eine seltene Krankheit als spezifische Indikation für einen Off-Label-Use von Amitriptylin konnte nicht erkannt werden.

3.9.2.3 Bewertung:

Die Güte der Operationalisierung des Off-Label-Use von Amitriptylin als gut hat sich nicht bestätigt, indem zahlreiche mögliche Schmerzindikationen in der Operationalisierung nicht vorsorglich berücksichtigt werden konnten. Umgekehrt hat sich bewährt, apparenten Off-Label-Use post-hoc als in-label-use zu korrigieren, wenn dies auch mit einigem Aufwand und mit Unsicherheiten bezüglich der Quantifizierung verbunden ist.

Amitriptylin wurde möglicherweise kaum off-label verordnet, wenn, dann bei Indikationen aus dem gesamten Spektrum psychischer Krankheiten. Dabei aber ist nicht zu ermessen, welchem Anteil eine – durch Nicht-Kodieren der eigentlich indizierenden zugelassenen Nebendiagnose - unvollständige Kodierung zugrunde liegt. Zwar gehören dazu auch psychische Krankheiten, für die formal keine explizit zugelassenen Arzneimittel zur Verfügung stehen (z.B.

Anpassungsstörungen, Wahnhafte Störung). Weit überwiegend stehen aber zugelassene Alternativen zur Verfügung.

Amitriptylin exemplifiziert als historisches Arzneimittel das grundsätzliche Problem, daß Psychopharmaka – aus guten Gründen – zwar heute für spezifische diagnostische Entitäten zugelassen werden, daß diese Entitäten aber „nur“ historisch gewachsene Konstrukte ohne objektive, externe Validierungskriterien darstellen und infolge dessen in der Praxis die Psychopharmakotherapie durch Syndrome und Symptome indiziert wird, also unabhängig von der in der ICD niedergelegten und hypothetisch nosologischen Klassifikation.

Das Ausmaß von Off-Label-Use durch Unterschreiten des Mindestalters mangels eindeutiger Definition nicht zu ermitteln.

Das weibliche Geschlecht hatte einen Anteil von etwa 72% an den Versicherten, was epidemiologischen Befunden bei den zugelassenen Anwendungsgebieten entsprechen kann.

3.9.2.3.1 OLU-Relevanz aus Perspektive seltener Krankheiten

Es wurde keine seltene Krankheit als möglicher Grund für einen Off-Label-Use von Amitriptylin entdeckt.

3.9.2.3.2 OLU-Relevanz aus quantitativer Perspektive

Es ist möglich, daß Amitriptylin nach Korrektur bezüglich der zugelassenen Indikation „Langfristige Schmerzbehandlung im Rahmen eines therapeutischen Gesamtkonzeptes“ nahezu vollständig in-label verordnet wurde.

3.9.3 Amitriptylinoxid (N06AA25)

3.9.3.1 Anwendungsgebiete (1982/2009/2013)

- Depressive Erkrankungen

Die optimale Behandlungsdauer ist nicht formal festgeschrieben.

Das Mindestalter ist implizit auf 18 Jahre festgelegt („...sollte nicht zur Behandlung von Depressionen bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren angewendet werden. In Studien zur Behandlung von Depressionen in dieser Altersgruppe zeigten trizyklische Antidepressiva keinen therapeutischen Nutzen“).

Operationalisierung der Anwendungsgebiete:

- R45.8 Sonstige Symptome, die die Stimmung betreffen - Suizidalität, Suizidgedanken
- F06.3 Organische affektive Störungen
- F25.1 Schizoaffektive 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
- F41.2 Angst und depressive Störung, gemischt

Kritik der Operationalisierung:

Die Operationalisierbarkeit wurde als sehr gut bewertet. Kontraindikationen konnten – wie generell – aus Gründen der Effizienz nicht berücksichtigt werden. Die Operationalisierung ist andererseits konservativ zugunsten eines in-label-use, indem z.B. F41.2 (Angst und depressive Störung, gemischt) als in-label-use akzeptiert wurde, um der recht allgemein gehaltenen Formulierung des Anwendungsgebietes gerecht zu werden.

3.9.3.2 Ergebnisse:

3.9.3.2.1 Übersicht: Verordnungen nach Altersgruppen

Mit Amitriptylinoxid wurden n=55.590 (OLU + ILU) bzw. n=53.242 (ILU + IOLU) Patienten behandelt (Tab. 3.9.3.2.1.1). Bei 99,96% der Patienten standen der Auswertung ambulant und ggf. anläßlich eines stationären Aufenthaltes im Beobachtungszeitraum kodierte Diagnosen, bei dem Rest ausschließlich anläßlich eines stationären Aufenthaltes kodierte Diagnosen zur Verfügung. Patienten mit IOLU machten etwa 82% der OLU-Patienten aus, weshalb auf gesonderte Sichtung der Diagnosen in der IOLU-Gruppe verzichtet wird. In erster Betrachtung gemäß Operationalisierung betrug ILU 76%, OLU 24% bzw. IOLU 21%.

Tabelle 3.9.3.2.1.1: Verordnung von Amitriptylinoxid im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU)

	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU	Anteil IOLU an OLU	Anteil ambulant
	11041	42201	13389	82,46%	
total	53242		55590		
total	20,7%	75,9%	24,1%		
ambulant	11624	41438	14128	82,28%	
	53062		55566		
	21,9%	74,6%	25,4%		99,96%

Die drei Gruppen (ILU, OLU, IOLU) wiesen – soweit die Datenschutzregelung dies ermessen lässt - grundsätzlich ähnliche Altersverteilungen auf (Tab. 3.9.3.2.1.2).

Tabelle 3.9.3.2.1.2: Verordnung von Amitriptylinoxid im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU
< 1	30		30
1 < 14	30	30	30
14 < 18	75	43	88
18 < 30	745	1286	898
30 < 40	918	2686	1099
40 < 50	1772	6809	2153
50 < 60	2154	10775	2615
60 < 70	2022	8500	2457
70 < 80	2267	8324	2722
80 < 90	986	3469	1218
90 < 100	95	306	132
>= 100	30	30	30
subtotal min	11037	42200	13385
subtotal max	11124	42258	13472
total min	53237		55585
total max	53382		55730
total min	20,7%	75,9%	24,1%
total max	20,8%	75,8%	24,2%

3.9.3.2.2 Übersicht: Verordnungen nach Geschlecht und Altersgruppen

Bei einem Anteil des weiblichen Geschlechts von etwa 73% („1“) lag die Quote des OLU beim männlichen Geschlecht („2“) um etwa relativ 13% höher als beim weiblichen Geschlecht (Tab. 3.9.3.2.2.1; Abb. 3.9.3.2.2.1).

Tabelle 3.9.3.2.2.1: Verordnung von Amitriptylinoxid im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht (1=w, 2=m) (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	SEX	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU	SEX	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU
< 1	1				2	30	0	30
1 < 14	1	30		30	2	30	30	30
14 < 18	1	59	34	71	2	30	30	30
18 < 30	1	541	898	651	2	204	388	247
30 < 40	1	614	1781	735	2	304	905	364
40 < 50	1	1191	4655	1440	2	581	2154	713
50 < 60	1	1444	7585	1749	2	710	3190	866
60 < 70	1	1364	6248	1662	2	658	2252	795
70 < 80	1	1624	6650	1931	2	643	1674	791
80 < 90	1	773	2940	965	2	213	529	253
90 < 100	1	86	271	117	2	30	35	30
>= 100	1	30	30	30	2	0	0	0
subtotal min		7698	31063	9323		3317	11129	4033
subtotal max		7756	31092	9381		3433	11187	4149
total min		38761		40386		14446		15162
total max		38848		40473		14620		15336
total min		19,9%	76,9%	23,1%		23,0%	73,4%	26,6%
total max		20,0%	76,8%	23,2%		23,5%	72,9%	27,1%
total min								55548
total max								55809
total min				72,7%				27,3%
total max				72,5%				27,5%

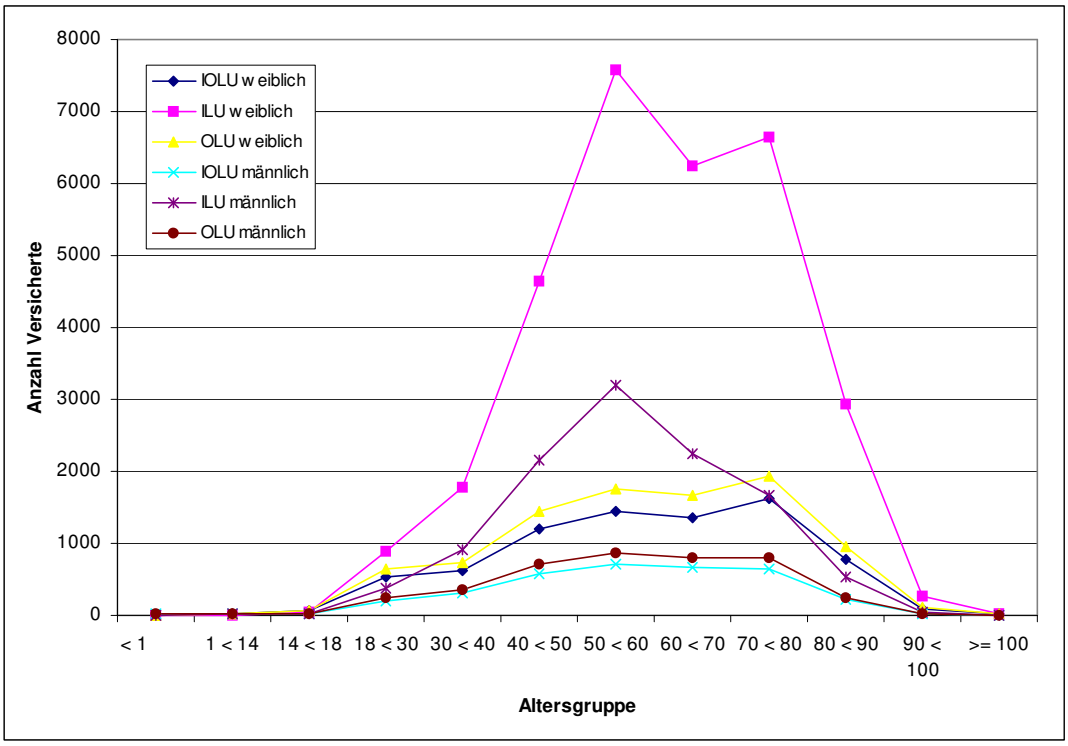


Abbildung 3.9.3.2.2.1: Verordnung von Amitriptylinoxid im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht

3.9.3.2.3 Analyse der Diagnosen in der In-Label-Gruppe

In der ILU-Gruppe fanden sich 87.104 Nennungen von Kodes gemäß Operationalisierung, also mehr das Doppelte der Größe der ILU-Gruppe (Tab. 3.9.3.2.3.1). Ursachen können nur Mehrfachkodierungen sein, also Komorbiditäten und oder infolge zwischen Ärzten und über die Quartale variierender Kodiergewohnheiten wechselnde Kodes, auch unterschiedliche Kodes zum selben Sachverhalt. Dennoch ist sicher, daß jedem Versicherten der ILU-Gruppe mindestens einmal einer dieser In-Label-Kodes zugeordnet wurde.

Tabelle 3.9.3.2.3.1: Verordnung von Amitriptylinoxid im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU): Versicherte mit Nennung der Indikationen

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen	Anteil an ILU total
F063	Organische affektive Störungen	308	0,4%	0,73%
F251	Schizoaffektive Störung, gegenwärtig depressiv	283	0,3%	0,67%
F313	Bipolare affektive Störung, gegenwärtig leichte oder mittelgradige depressive Episode	313	0,4%	0,74%
F314	Bipolare affektive Störung, gegenwärtig schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome	295	0,3%	0,70%
F315	Bipolare affektive Psychose, gegenwärtig schwere depressive Episode mit psychotischen Symptomen	65	0,1%	0,15%

F316	Bipolare affektive Psychose, gegenwärtig gemischte Episode	114	0,1%	0,27%
F320	Leichte depressive Episode	3453	4,0%	8,18%
F321	Mittelgradige depressive Episode	10055	11,5%	23,83%
F322	Schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome	7412	8,5%	17,56%
F323	Schwere depressive Episode mit psychotischen Symptomen	1072	1,2%	2,54%
F328	Sonstige depressive Episoden	4613	5,3%	10,93%
F329	Depressive Episode, nicht näher bezeichnet	25218	29,0%	59,76%
F330	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig leichte Episode	1952	2,2%	4,63%
F331	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig mittelgradige Episode	6476	7,4%	15,35%
F332	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode ohne psychotische Symptome	4711	5,4%	11,16%
F333	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode mit psychotischen Symptomen	896	1,0%	2,12%
F334	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig remittiert	820	0,9%	1,94%
F338	Sonstige rezidivierende depressive Störungen	768	0,9%	1,82%
F339	Rezidivierende depressive Störung, nicht näher bezeichnet	4427	5,1%	10,49%
F341	Dysthymia	7169	8,2%	16,99%
F380	Andere einzelne affektive Störungen	45	0,1%	0,11%
F381	Andere rezidivierende affektive Störungen	30	0,0%	0,07%
F388	Sonstige näher bezeichnete affektive Störungen	33	0,0%	0,08%
F39	Nicht näher bezeichnete affektive Störung	110	0,1%	0,26%
F412	Angst und depressive Störung, gemischt	5904	6,8%	13,99%
R458	Sonstige Symptome, die die Stimmung betreffen	562	0,6%	1,33%
			87104	
			ILU total	42201

Quantitativ führend war die „Depressive Episode, nicht näher bezeichnet“, während die für depressive Störungen spezifischen Kodes – angeführt von der Mittelgradige depressive Episode - demgegenüber einen vergleichsweise geringen Anteil hatten. Die Dominanz der „Depressive Episode, nicht näher bezeichnet“ ist am ehesten einem Trend zu unspezifischem Kodieren zuzuschreiben.

3.9.3.2.4 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen

Das Mindestalter liegt bei 18 Jahren. Gemäß Tabellen 3.9.3.2.2.1 und 3.9.3.2.4.1 waren 2%o bis 4%o der Patienten jünger als 18 Jahre, doppelt so häuft bei Off-Label-Use als bei in-label-use.

Tabelle 3.9.3.2.4.1: Verordnung von Amitriptylinoxid im Alter von <18 Jahren (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	IOLU	ILU	OLU	ILU+OLU
0 < 18 min	0,14464%	0,07916%	0,16191%	0,241%
0 < 18 max	0,25289%	0,13099%	0,26557%	0,397%

3.9.3.2.5 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen nach Geschlecht

Das Mindestalter liegt bei 18 Jahren. Gemäß Tabellen 3.9.3.2.2.1 und 3.9.3.2.5.1 lag der Anteil der männlichen und weiblichen Kinder und Jugendlichen unter Amitriptylinoxid in vergleichbarer Höhe, soweit die Datenschutzregel eine Aussage erlaubt.

Tabelle 3.9.3.2.5.1: Verordnung von Amitriptylinoxid im Alter von <18 Jahren (max/min gemäß Datenschutzregelung) nach Geschlecht (1=w, 2=m)

AGEGROUP	SEX	IOLU	ILU	OLU	SEX	IOLU	ILU	OLU
0 < 18 min	1	0,155%	0,084%	0,178%	2	0,021%	0,013%	0,020%
0 < 18 max	1	0,229%	0,084%	0,250%	2	0,616%	0,391%	0,587%

3.9.3.2.6 Analyse der Diagnosen in der Off-Label-Gruppe

In der OLU-Gruppe waren 1.145 Diagnosen mit 234.953 Nennungen zu sichten. Von den 1.145 Diagnosen wurden unter der Annahme, daß es sich mit hoher Wahrscheinlichkeit um somatische Komorbiditäten ohne direkten Bezug zur Verordnung von Amitriptylinoxid handelte, nur diejenigen geprüft, die psychische und neurologische Krankheiten oder Symptome adressieren (also aus Kapitel F und G und R der ICD).

Aus dem Kapitel F verblieben 56 Diagnosen mit 12.106 Nennungen (bei einer Gruppengröße von n=13.389) aus dem gesamten Spektrum psychischer Krankheiten, angeführt von F459 (Somatoforme Störung, nicht näher bezeichnet). Für davon etwa 15 Diagnosen existieren keine explizit zugelassenen Arzneimittel (Tab. 3.9.3.2.6.1).

Tabelle 3.9.3.2.6.1: Verordnung von Amitriptylinoxid außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): die genannten Diagnosen aus ICD-Kapitel F (100% der Nennungen, 90% der Gruppengröße)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
F459	Somatoforme Störung, nicht näher bezeichnet	1658	13,7%	12,4%
F432	Anpassungsstörungen	1028	8,5%	7,7%
F450	Somatisierungsstörung	779	6,4%	5,8%
F171	Psychische und Verhaltensstörungen durch Tabak: Schädlicher Gebrauch	654	5,4%	4,9%
F480	Neurasthenie	596	4,9%	4,5%
F4541	Chronische Schmerzstörung mit somatischen und psychischen Faktoren	594	4,9%	4,4%
F411	Generalisierte Angststörung	495	4,1%	3,7%
F419	Angststörung, nicht näher bezeichnet	478	3,9%	3,6%
F458	Sonstige somatoforme Störungen	437	3,6%	3,3%
F03	Nicht näher bezeichnete Demenz	376	3,1%	2,8%
F410	Panikstörung [episodisch paroxysmale Angst]	370	3,1%	2,8%
F430	Akute Belastungsreaktion	344	2,8%	2,6%
F4540	Anhaltende somatoforme Schmerzstörung	338	2,8%	2,5%
F439	Reaktion auf schwere Belastung, nicht näher bezeichnet	213	1,8%	1,6%
F102	Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol: Abhängigkeitssyndrom	207	1,7%	1,5%

F069	Nicht näher bezeichnete organische psychische Störung aufgrund einer Schädigung oder Funktionsstörung des Gehirns oder einer körperlichen Krankheit	201	1,7%	1,5%
F451	Undifferenzierte Somatisierungsstörung	191	1,6%	1,4%
F522	Versagen genitaler Reaktionen	177	1,5%	1,3%
F452	Hypochondrische Störung	176	1,5%	1,3%
F510	Nichtorganische Insomnie	162	1,3%	1,2%
F172	Psychische und Verhaltensstörungen durch Tabak: Abhängigkeitssyndrom	158	1,3%	1,2%
F99	Psychische Störung ohne nähere Angabe	153	1,3%	1,1%
F101	Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol: Schädlicher Gebrauch	152	1,3%	1,1%
F454	Anhaltende Schmerzstörung	138	1,1%	1,0%
F519	Nichtorganische Schlafstörung, nicht näher bezeichnet	136	1,1%	1,0%
F067	Leichte kognitive Störung	123	1,0%	0,9%
F29	Nicht näher bezeichnete nichtorganische Psychose	120	1,0%	0,9%
F54	Psychologische Faktoren oder Verhaltensfaktoren bei anderenorts klassifizierten Krankheiten	119	1,0%	0,9%
F200	Paranoide Schizophrenie	112	0,9%	0,8%
F070	Organische Persönlichkeitsstörung	111	0,9%	0,8%
F431	Posttraumatische Belastungsstörung	102	0,8%	0,8%
F6280	Andauernde Persönlichkeitsänderung bei chronischem Schmerzsyndrom	95	0,8%	0,7%
F4530	Somatoforme autonome Funktionsstörung: Herz und Kreislaufsystem	74	0,6%	0,6%
F4539	Somatoforme autonome Funktionsstörung: Nicht näher bezeichnetes Organ oder System	71	0,6%	0,5%
F001	Demenz bei Alzheimer-Krankheit, mit spätem Beginn (Typ 1)	67	0,6%	0,5%
F409	Phobische Störung, nicht näher bezeichnet	67	0,6%	0,5%
F402	Spezifische (isolierte) Phobien	58	0,5%	0,4%
F019	Vaskuläre Demenz, nicht näher bezeichnet	57	0,5%	0,4%
F488	Sonstige neurotische Störungen	57	0,5%	0,4%
F438	Sonstige Reaktionen auf schwere Belastung	53	0,4%	0,4%
F079	Nicht näher bezeichnete organische Persönlichkeits- und Verhaltensstörung aufgrund einer Krankheit, Schädigung oder Funktionsstörung des Gehirns	52	0,4%	0,4%
F489	Neurotische Störung, nicht näher bezeichnet	48	0,4%	0,4%
F552	Schädlicher Gebrauch von nichtabhängigkeitserzeugenden Substanzen: Analgetika	47	0,4%	0,4%
F799	Nicht näher bezeichnete Intelligenzminderung: Ohne Angabe einer Verhaltensstörung	47	0,4%	0,4%
F191	Psychische und Verhaltensstörungen durch multiplen Substanzgebrauch und Konsum	42	0,3%	0,3%

	anderer psychotroper Substanzen: Schädlicher Gebrauch			
F018	Sonstige vaskuläre Demenz	41	0,3%	0,3%
F209	Schizophrenie, nicht näher bezeichnet	41	0,3%	0,3%
F132	Psychische und Verhaltensstörungen durch Sedativa oder Hypnotika: Abhängigkeitssyndrom	38	0,3%	0,3%
F192	Psychische und Verhaltensstörungen durch multiplen Substanzgebrauch und Konsum anderer psychotroper Substanzen: Abhängigkeitssyndrom	34	0,3%	0,3%
F453	Somatoforme autonome Funktionsstörung	33	0,3%	0,2%
F009	Demenz bei Alzheimer-Krankheit, nicht näher bezeichnet	32	0,3%	0,2%
F051	Delir bei Demenz	31	0,3%	0,2%
F408	Sonstige phobische Störungen	31	0,3%	0,2%
F509	Essstörung, nicht näher bezeichnet	31	0,3%	0,2%
F6031	Emotional instabile Persönlichkeitsstörung: Borderline-Typ	31	0,3%	0,2%
F205	Schizophrenes Residuum	30	0,2%	0,2%
			12106	13389

Aus dem Kapitel G verblieben 64 Diagnosen mit 15.520 Nennungen (bei einer Gruppengröße von n=13.389). Unter den Diagnosen aus ICD-Kapitel G (Tabelle 3.9.3.2.6.2) führten Schmerz-Syndrome und Schlafstörungen, die auch am ehesten als eigenständige Indikationen für den Off-Label-Use von Amitriptylinoxid in Frage kommen. Bei vielen der weiteren Diagnosen dürfte es sich eher um akzidentelle Komorbiditäten handeln.

Tabelle 3.9.3.2.6.2: Verordnung von Amitriptylinoxid außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): die 20 am häufigsten genannten Diagnosen aus ICD-Kapitel G (81% der Nennungen, 93% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
G442	Spannungskopfschmerz	3099	20,0%	23,1%
G439	Migräne, nicht näher bezeichnet	1734	11,2%	13,0%
G629	Polyneuropathie, nicht näher bezeichnet	935	6,0%	7,0%
G560	Karpaltunnel-Syndrom	887	5,7%	6,6%
G430	Migräne ohne Aura [Gewöhnliche Migräne]	840	5,4%	6,3%
G479	Schlafstörung, nicht näher bezeichnet	689	4,4%	5,1%
G470	Ein- und Durchschlafstörungen	622	4,0%	4,6%
G431	Migräne mit Aura [Klassische Migräne]	504	3,2%	3,8%
G632	Diabetische Polyneuropathie	402	2,6%	3,0%
G448	Sonstige näher bezeichnete Kopfschmerzsyndrome	393	2,5%	2,9%
G2581	Syndrom der unruhigen Beine [Restless-Legs-Syndrom]	378	2,4%	2,8%

G551	Kompression von Nervenwurzeln und Nervenplexus bei Bandscheibenschäden	319	2,1%	2,4%
G500	Trigeminusneuralgie	271	1,7%	2,0%
G444	Arzneimittelinduzierter Kopfschmerz, anderenorts nicht klassifiziert	247	1,6%	1,8%
G4739	Schlafapnoe, nicht näher bezeichnet	243	1,6%	1,8%
G409	Epilepsie, nicht näher bezeichnet	229	1,5%	1,7%
G4731	Obstruktives Schlafapnoe-Syndrom	205	1,3%	1,5%
G438	Sonstige Migräne	181	1,2%	1,4%
G580	Interkostalneuropathie	170	1,1%	1,3%
G441	Vasomotorischer Kopfschmerz, anderenorts nicht klassifiziert	162	1,0%	1,2%

Aus dem Kapitel R verblieben 71 Diagnosen mit 16.382 Nennungen (bei einer Gruppengröße von n=13.389). Zu den häufigsten Nennungen gehörten Kodes für Schmerzsyndrome (Tabelle 3.9.3.2.6.3).

Tabelle 3.9.3.2.6.3: Verordnung von Amitriptylinoxid außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): die 20 am häufigsten genannten Diagnosen aus ICD-Kapitel R (71% der Nennungen, 87% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
R51	Kopfschmerz	2240	13,7%	16,7%
R522	Sonstiger chronischer Schmerz	1407	8,6%	10,5%
R42	Schwindel und Taumel	1403	8,6%	10,5%
R104	Sonstige und nicht näher bezeichnete Bauchschmerzen	634	3,9%	4,7%
R32	Nicht näher bezeichnete Harninkontinenz	615	3,8%	4,6%
R11	Übelkeit und Erbrechen	546	3,3%	4,1%
R103	Schmerzen mit Lokalisation in anderen Teilen des Unterbauches	543	3,3%	4,1%
R060	Dyspnoe	415	2,5%	3,1%
R529	Schmerz, nicht näher bezeichnet	397	2,4%	3,0%
R53	Unwohlsein und Ermüdung	388	2,4%	2,9%
R101	Schmerzen im Bereich des Oberbauches	375	2,3%	2,8%
R05	Husten	367	2,2%	2,7%
R55	Synkope und Kollaps	354	2,2%	2,6%
R074	Brustschmerzen, nicht näher bezeichnet	347	2,1%	2,6%
R268	Sonstige und nicht näher bezeichnete Störungen des Ganges und der Mobilität	331	2,0%	2,5%
R31	Nicht näher bezeichnete Hämaturie	272	1,7%	2,0%
R000	Tachykardie, nicht näher bezeichnet	268	1,6%	2,0%
R391	Sonstige Miktionsstörungen	264	1,6%	2,0%
R202	Parästhesie der Haut	251	1,5%	1,9%
R15	Stuhlinkontinenz	220	1,3%	1,6%

Beim Vergleich der Häufigkeiten (Anteil an der Gruppe) der Nennungen der ICD-Kodes aus den ICD-Kapiteln F und G der OLU-Gruppe mit den Häufigkeiten derselben Kodes der ILU-Gruppe wurden alle Kodes der OLU-Gruppe auch in der ILU-Gruppe angetroffen. Das bedeutet, daß in der ILU-Gruppe alle Diagnosen als Komorbiditäten oder Diagnosewechsel im Beobachtungszeitraum vertreten waren, die in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use hätten motiviert haben können, sofern es sich nicht um scheinbaren Off-Label-Use infolge unvollständiger Kodierung handelte. 22 Kodes waren in der OLU-Gruppe häufiger als in der ILU-Gruppe, 98 Kodes in der ILU-Gruppe (Abb. 3.9.3.2.6.1). Formallogisch kann nicht davon ausgegangen werden, nur die in der OLU-Gruppe häufigeren Diagnosen kämen als Motiv für einen Off-Label-Use in Frage, denn z.B. eine Komorbidität in der ILU-Gruppe kann sehr wohl in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use initiiert haben. Zu den – nicht zwangsläufig disjunkten - Diagnosen mit den größten Unterschieden der Häufigkeiten gehörten inbsbesondere mit Schmerzen assoziierte Krankheiten (Tab. 3.9.3.2.6.4). Grundsätzlich bei all diesen Krankheiten ist eine komorbide Depression denkbar.

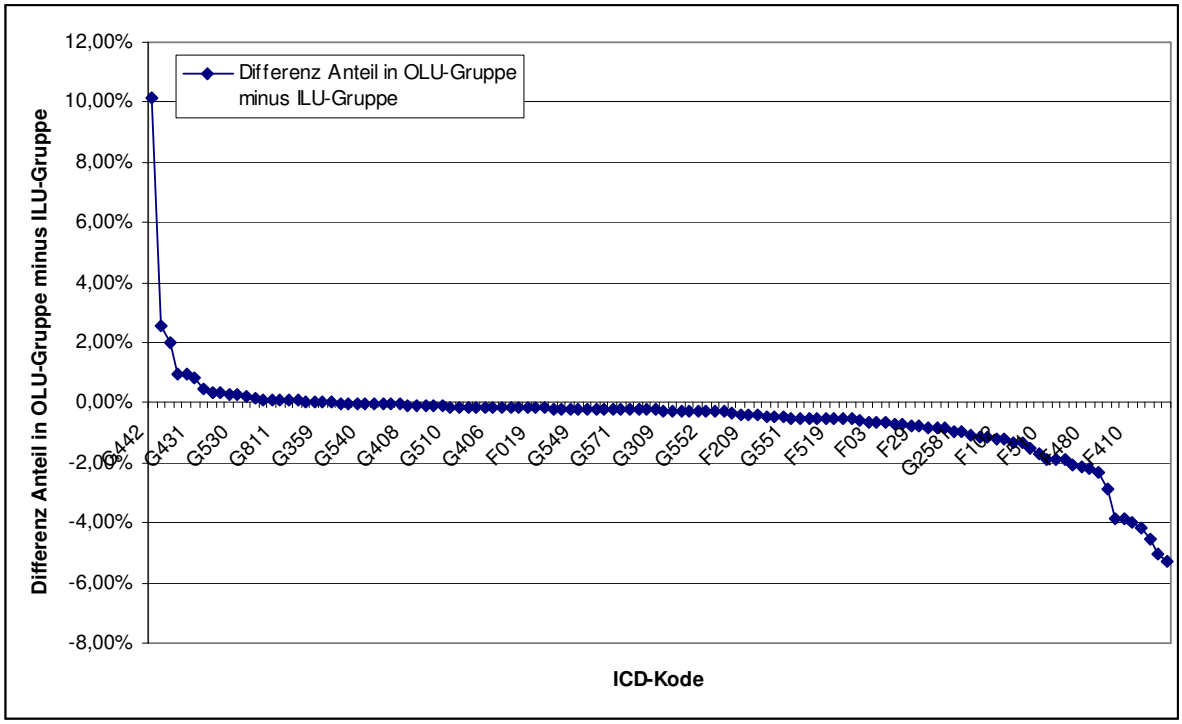


Abbildung 3.9.3.2.6.1: Verordnung von Amitriptylinoxid außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) der Diagnosen aus den ICD-Kapitel F und G

Warum in der ILU-Gruppe Indikationen – insbesondere mit Schmerz assoziierte - häufiger als Komorbiditäten vertreten sind als sie in der OLU-Gruppe als putative off-label-Indikationen auftreten (Tab. 3.9.3.2.6.5), lässt sich medizinisch nicht erklären, es könnte aber auch hier die Schmerzindikation im Vordergrund gestanden haben und die Depression „ergänzend kodiert“ worden sein, so daß also Amitriptylinoxid sowohl in-label als auch off-label in der Schmerztherapie eingesetzt würde. Amitriptylinoxid ist Prodrug von Amitriptylin, das explizit für die Therapie chronischer Schmerzen zugelassen ist. Entsprechend wird der Einsatz von Amitriptylinoxid bei chronischem Schmerz in der Literatur als möglicherweise besser verträgliche Alternative zu Amitriptylin diskutiert

Tabelle 3.9.3.2.6.4: Verordnung von Amitriptylinoxid außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Die 15 Diagnosen mit den größten Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) der Diagnosen aus ICD-Kapitel F und G (65% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	Differenz Anteil in OLU-Gruppe minus ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an OLU-Gruppe	ErsterWert von ICD_TITEL_2010/2011
G442	10,12%	13,03%	23,15%	Spannungskopfschmerz
G439	2,54%	10,41%	12,95%	Migräne, nicht näher bezeichnet
G430	1,99%	4,28%	6,27%	Migräne ohne Aura [Gewöhnliche Migräne]
G444	0,98%	0,86%	1,84%	Arzneimittelinduzierter Kopfschmerz, anderenorts nicht klassifiziert
G448	0,95%	1,99%	2,94%	Sonstige näher bezeichnete Kopfschmerzsyndrome
G431	0,85%	2,91%	3,76%	Migräne mit Aura [Klassische Migräne]
G500	0,45%	1,57%	2,02%	Trigeminusneuralgie
G501	0,35%	0,74%	1,09%	Atypischer Gesichtsschmerz
G629	0,30%	6,68%	6,98%	Polyneuropathie, nicht näher bezeichnet
G441	0,28%	0,93%	1,21%	Vasomotorischer Kopfschmerz, anderenorts nicht klassifiziert
G530	0,28%	0,42%	0,69%	Neuralgie nach Zoster
G440	0,22%	0,39%	0,60%	Cluster-Kopfschmerz
G438	0,16%	1,19%	1,35%	Sonstige Migräne
G509	0,11%	0,12%	0,23%	Krankheit des N. trigeminus, nicht näher bezeichnet
G628	0,10%	0,13%	0,23%	Sonstige näher bezeichnete Polyneuropathien

Tabelle 3.9.3.2.6.5: Verordnung von Amitriptylinoxid außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Die 10 Diagnosen mit den größten negativen (also in der ILU-Gruppe häufiger) Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) der Diagnosen aus ICD-Kapitel F und G (55% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	Differenz Anteil in OLU-Gruppe minus ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an OLU-Gruppe	ErsterWert von ICD_TITEL_2010/2011
F4540	-2,16%	4,68%	2,52%	Anhaltende somatoforme Schmerzstörung
F480	-2,20%	6,66%	4,45%	Neurasthenie
F430	-2,35%	4,92%	2,57%	Akute Belastungsreaktion
G470	-2,89%	7,54%	4,65%	Ein- und Durchschlafstörungen

G479	-3,87%	9,01%	5,15%	Schlafstörung, nicht näher bezeichnet
F419	-3,88%	7,45%	3,57%	Angststörung, nicht näher bezeichnet
F410	-3,97%	6,73%	2,76%	Panikstörung [episodisch paroxysmale Angst]
F432	-4,19%	11,87%	7,68%	Anpassungsstörungen
F411	-4,53%	8,23%	3,70%	Generalisierte Angststörung
F450	-5,06%	10,87%	5,82%	Somatisierungsstörung
F459	-5,30%	17,69%	12,38%	Somatoforme Störung, nicht näher bezeichnet

Wahrscheinlich galt der Off-Label-Use also einer Reihe von psychischen Krankheiten und Schmerz-Syndromen, für die überwiegend zugelassene Alternativen zur Verfügung stehen.

Eine seltene Krankheit als spezifische Indikation für einen Off-Label-Use von Amitriptylinoxid konnte nicht erkannt werden.

3.9.3.3 Bewertung:

Die Güte der Operationalisierung als sehr gut hat sich bestätigt.

Amitriptylinoxid wurde wahrscheinlich bei etwa 24% off-label verordnet bei Indikationen aus einem weiten Spektrum psychischer Krankheiten und Schmerz-Syndromen. Dabei aber ist nicht zu ermessen, welchem Anteil eine – durch Nicht-Kodieren der eigentlich indizierenden zugelassenen Nebendiagnose - unvollständige Kodierung zugrunde liegt. Zwar gehören dazu auch psychische Krankheiten, für die formal keine explizit zugelassenen Arzneimittel zur Verfügung stehen (z.B. Anpassungsstörungen, Wahnhafte Störung). Weit überwiegend stehen aber zugelassene Alternativen zur Verfügung.

Amitriptylinoxid exemplifiziert als historisches Arzneimittel das grundsätzliche Problem, daß Psychopharmaka – aus guten Gründen – zwar heute für spezifische diagnostische Entitäten zugelassen werden, daß diese Entitäten aber „nur“ historisch gewachsene Konstrukte ohne objektive, externe Validierungskriterien darstellen und infolge dessen in der Praxis die Psychopharmakotherapie durch Syndrome und Symptome indiziert wird, also unabhängig von der in der ICD niedergelegten und hypothetisch nosologischen Klassifikation.

Das Ausmaß von Off-Label-Use durch Unterschreiten des Mindestalters lag zwischen 2%o und 4%o.

Das weibliche Geschlecht hatte einen Anteil von etwa 73% an den Versicherten, was epidemiologischen Befunden bei den zugelassenen Anwendungsgebieten entsprechen kann.

3.9.3.3.1 OLU-Relevanz aus Perspektive seltener Krankheiten

Es wurde keine seltene Krankheit als möglicher Grund für einen Off-Label-Use von Amitriptylinoxid entdeckt.

3.9.3.3.2 OLU-Relevanz aus quantitativer Perspektive

Amitriptylinoxid wurde bei etwa 24% off-label verordnet bei Indikationen aus einem weiten Spektrum psychischer Krankheiten und Schmerz-Syndromen, insgesamt etwa 60 grundsätzlich unterscheidbare Indikationen, für die überwiegend zugelassene Alternativen bestehen.

3.9.4 Bupropion (N06AX12)

3.9.4.1 Anwendungsgebiete (2007/2014)

- Behandlung von Episoden einer depressiven Erkrankung (Episoden einer Major Depression)

Die optimale Behandlungsdauer ist nicht formal festgeschrieben.

Das Mindestalter beträgt 18 Jahre

Operationalisierung der Anwendungsgebiete:

- F32.- Depressive Episode
- F33.- Rezidivierende depressive Störung

Kritik der Operationalisierung:

Die Operationalisierbarkeit wurde als sehr gut bewertet, auch wenn Kontraindikationen – wie generell – aus Gründen der Effizienz nicht berücksichtigt werden konnten.

3.9.4.2 Ergebnisse:

3.9.4.2.1 Übersicht: Verordnungen nach Altersgruppen

Mit Bupropion wurden n=61.294 (OLU + ILU) bzw. n=60.249 (ILU + IOLU) behandelt (Tab. 3.9.4.2.1.1). Bei 99,91% der Patienten standen der Auswertung ambulant und ggf. anläßlich eines stationären Aufenthaltes im Beobachtungszeitraum kodierte Diagnosen, bei dem Rest ausschließlich anläßlich eines stationären Aufenthaltes kodierte Diagnosen zur Verfügung. Patienten mit IOLU machten etwa 83% der OLU-Patienten aus, weshalb auf gesonderte Sichtung der Diagnosen in der IOLU-Gruppe verzichtet wurde. In erster Betrachtung gemäß Operationalisierung betrug ILU 90%, OLU 10% bzw. IOLU 9%.

Tabelle 3.9.4.2.1.1: Verordnung von Bupropion im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU)

	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU	Anteil IOLU an OLU	Anteil ambulant
	5257	54992	6302	83,42%	
total	60249		61294		
total	8,7%	89,7%	10,3%		
ambulant	6199	53852	7387	83,92%	
	60051	97,93%	61239		99,91%
	10,3%	87,9%	12,1%		

Die drei Gruppen (ILU, OLU, IOLU) wiesen – soweit die Datenschutzregelung dies ermessen lässt – ähnliche Altersverteilungen mit Häufungen in der 4. bis 7. Dekade auf (Tab. 3.9.4.2.1.2, Abb. 3.9.4.2.2.1), wobei die off-label-Gruppen tendentiell jünger waren.

Tabelle 3.9.4.2.1.2: Verordnung von Bupropion im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU
< 1			
1 < 14	30	30	30
14 < 18	30	33	30
18 < 30	1008	6100	1210
30 < 40	1068	8236	1249
40 < 50	1311	14609	1584
50 < 60	1000	14372	1188
60 < 70	420	5999	510
70 < 80	296	4309	365
80 < 90	123	1244	159
90 < 100	30	88	30
>= 100		30	
subtotal min	5229	54992	6268
subtotal max	5316	55050	6355
total min	60221		61260
total max	60366		61405
total min	8,7%	89,8%	10,2%
total max	8,8%	89,7%	10,3%

3.9.4.2.2 Übersicht: Verordnungen nach Geschlecht und Altersgruppen

Bei einem Anteil von etwa 57% Frauen („1“) lag die Quote des OLU bei Männern („2“) um etwa relativ 34% höher als bei Frauen (Tab. 3.9.4.2.2.1, Abb. 3.9.4.2.2.1).

Tabelle 3.9.4.2.2.1: Verordnung von Bupropion im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht (1=w, 2=m) (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	SEX	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU	SEX	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU
< 1	1				2	0	0	0
1 < 14	1	30	30	30	2	30	0	30
14 < 18	1	30	30	30	2	30	30	30
18 < 30	1	382	3338	460	2	626	2762	750
30 < 40	1	509	4728	597	2	559	3508	652
40 < 50	1	671	8616	783	2	640	5993	801
50 < 60	1	486	8155	579	2	514	6217	609
60 < 70	1	196	3549	235	2	224	2450	275
70 < 80	1	151	2811	184	2	145	1498	181
80 < 90	1	85	934	107	2	38	310	52
90 < 100	1	30	77	30	2	30	30	30
>= 100	1		30		2	0	0	0
subtotal min		2483	32211	2948		2749	22740	3323
subtotal max		2570	32298	3035		2836	22798	3410

total min		34694		35159		25489		26063
total max		34868		35333		25634		26208
total min		7,2%	91,6%	8,4%		10,8%	87,3%	12,7%
total max		7,4%	91,4%	8,6%		11,1%	87,0%	13,0%
total min								61222
total max								61541
total min				57,4%				42,6%
total max				57,4%				42,6%

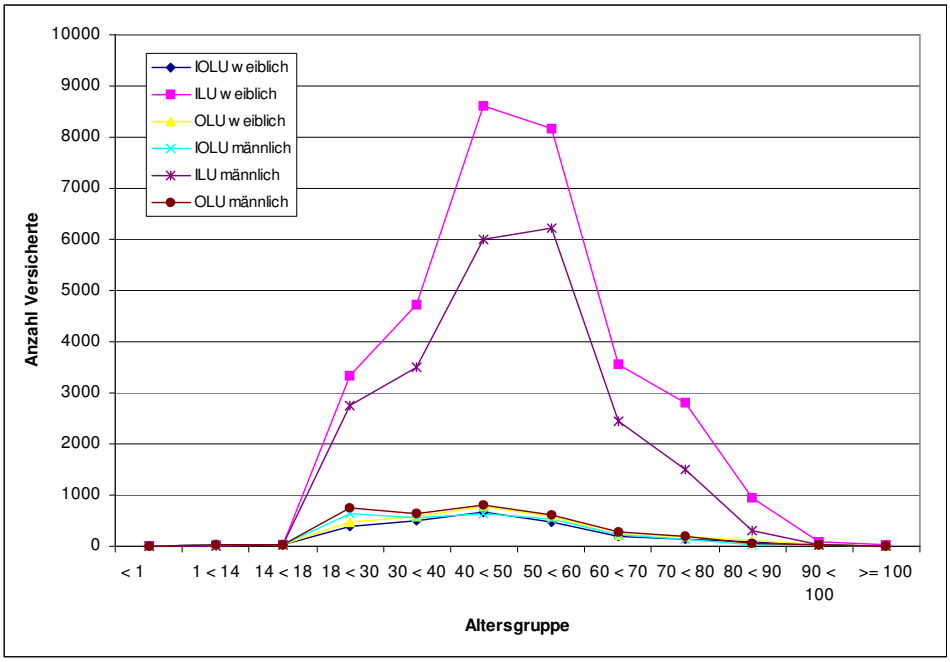


Abbildung 3.9.4.2.2.1: Verordnung von Bupropion im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht

3.9.4.2.3 Analyse der Diagnosen in der In-Label-Gruppe

In der ILU-Gruppe fanden sich 128.579 Nennungen von Kodes gemäß Operationalisierung, also mehr als das Doppelte der Größe der ILU-Gruppe (Tab. 3.9.4.2.3.1). Ursachen können nur Mehrfachkodierungen sein, also Komorbiditäten und oder infolge zwischen Ärzten und über die Quartale variierender Kodiergewohnheiten wechselnde Kodes, auch unterschiedliche Kodes zum selben Sachverhalt. Dennoch ist sicher, daß jedem Versicherten der ILU-Gruppe mindestens einmal einer dieser In-Label-Kodes zugeordnet wurde.

Tabelle 3.9.4.2.3.1: Verordnung von Bupropion im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU): Versicherte mit Nennung der Indikationen

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen	Anteil an ILU total
F320	Leichte depressive Episode	4254	3,3%	7,74%
F321	Mittelgradige depressive Episode	19620	15,3%	35,68%

F322	Schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome	15877	12,3%	28,87%
F323	Schwere depressive Episode mit psychotischen Symptomen	2390	1,9%	4,35%
F328	Sonstige depressive Episoden	4689	3,6%	8,53%
F329	Depressive Episode, nicht näher bezeichnet	33813	26,3%	61,49%
F330	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig leichte Episode	3693	2,9%	6,72%
F331	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig mittelgradige Episode	18009	14,0%	32,75%
F332	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode ohne psychotische Symptome	13930	10,8%	25,33%
F333	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode mit psychotischen Symptomen	2521	2,0%	4,58%
F334	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig remittiert	1684	1,3%	3,06%
F338	Sonstige rezidivierende depressive Störungen	1476	1,1%	2,68%
F339	Rezidivierende depressive Störung, nicht näher bezeichnet	6623	5,2%	12,04%
		128579	100,0%	233,81%
	ILU total			54992

Quantitativ führend war die „Depressive Episode, nicht näher bezeichnet“, gefolgt von „Mittelgradige depressive Episode“. Die Dominanz der „Depressiven Episode, nicht näher bezeichnet“ signalisiert einen Trend zu unspezifischem Kodieren.

3.9.4.2.4 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen

Das Mindestalter gemäß zugelassenen Anwendungsgebieten liegt bei 18 Jahren. Gemäß Tabellen 3.9.4.2.2.1 und 3.9.4.2.4.1 waren, soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung zulässt, etwa 0,6‰ bis 2‰ der Patienten jünger als 18 Jahre. Es handelte sich gemäß Datenschutzregelung um 36 bis 123 Patienten.

Tabelle 3.9.4.2.4.1: Verordnung von Bupropion im Alter von <18 Jahren (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	IOLU	ILU	OLU	ILU+OLU
< 1 min	0,00000%	0,00000%	0,00000%	
1 < 14 min	0,00166%	0,00163%	0,00163%	0,00326%
14 < 18 min	0,00166%	0,05387%	0,00163%	
< 1 max	0,00000%	0,00000%	0,00000%	
1 < 14 max	0,04970%	0,04886%	0,04886%	0,09771%
14 < 18 max	0,04970%	0,05374%	0,04886%	
AGEGROUP	IOLU	ILU	OLU	ILU+OLU
0 < 18 min	0,00332%	0,05550%	0,00326%	0,059%
0 < 18 max	0,09939%	0,10260%	0,09771%	0,200%

3.9.4.2.5 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen nach Geschlecht

Das Mindestalter gemäß zugelassenen Anwendungsgebieten liegt bei 18 Jahren. Gemäß Tab. 3.9.4.2.2.1 und Tab. 3.9.4.2.5.1 bestanden keine bedeutsamen Unterschiede zwischen den Geschlechtern.

Tabelle 3.9.4.2.5.1: Verordnung von Bupropion bei Kindern und Jugendlichen als Anteil aller Verordnungen gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU), differenziert nach Geschlecht (max/min gemäß Datenschutzregelung; 1=w, 2=m).

AGEGROUP	SEX	IOLU	ILU	OLU	SEX	IOLU	ILU	OLU
< 1 min	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%
1 < 14 min	1	0,003%	0,003%	0,003%	2	0,004%	0,000%	0,004%
14 < 18 min	1	0,003%	0,003%	0,003%	2	0,004%	0,004%	0,004%
< 1 max	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%
1 < 14 max	1	0,086%	0,085%	0,085%	2	0,117%	0,000%	0,114%
14 < 18 max	1	0,086%	0,085%	0,085%	2	0,117%	0,114%	0,114%
AGEGROUP	SEX	IOLU	ILU	OLU	SEX	IOLU	ILU	OLU
0 < 18 min	1	0,006%	0,006%	0,006%	2	0,008%	0,004%	0,008%
0 < 18 max	1	0,172%	0,170%	0,170%	2	0,234%	0,114%	0,229%

Die Verteilung der Häufigkeiten der Anwendung gemäß Operationalisierung (ILU) bei Patienten jünger als 18 Jahre (Tab. 3.27.2.5.2) konnte mit der Verteilung im Gesamtkollektiv infolge der Datenschutzregelung nicht sinnvoll verglichen werden. Eine analoge Betrachtung von Patienten dieser Altersgruppe ohne Anwendung gemäß Operationalisierung (OLU) scheiterte daran, daß infolge der Datenschutzregelung keine Daten zur Verfügung standen. Es konnte hier also der Frage, in welchen Indikationen (Diagnosen) bei Kindern und Jugendlichen entgegen der Zulassung Bupropion verordnet wurde, nicht nachgegangen werden.

Tabelle 3.9.4.2.5.2: Verordnung von Bupropion an Patienten jünger als 18 Jahre mit Diagnosen (Nennungen) gemäß Operationalisierung (ILU) (max/min gemäß Datenschutzregelung)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	weiblich min	männlich min	gesamt min	weiblich max	männlich max	gesamt max
F320	Leichte depressive Episode	2	1	3	60	30	90
F321	Mittelgradige depressive Episode	1	1	2	30	30	60
F322	Schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome	1	1	2	30	30	60
F323	Schwere depressive Episode mit psychotischen Symptomen	1		1	30		30
F328	Sonstige depressive Episoden	1	1	2	30	30	60
F329	Depressive Episode, nicht näher bezeichnet	1	1	2	30	30	60
F331	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig mittelgradige Episode	1	1	2	30	30	60
F332	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere	1		1	30		30

	Episode ohne psychotische Symptome						
F339	Rezidivierende depressive Störung, nicht näher bezeichnet	1		1	30		30
Gesamt Ergebnis		10	6	16	300	180	480

3.9.4.2.6 Analyse der Diagnosen in der Off-Label-Gruppe

In der OLU-Gruppe waren 399 Diagnosen mit 53.402 Nennungen zu sichten. Von den 399 Diagnosen wurden unter der Annahme, daß es sich mit hoher Wahrscheinlichkeit um somatische Komorbiditäten ohne direkten Bezug zur Verordnung von Bupropion handelte, nur diejenigen geprüft, die psychische und neurologische Krankheiten oder Symptome adressieren (also aus Kapitel F und G und R der ICD).

Damit verblieben aus dem Kapitel F 81 Diagnosen mit 15.663 Nennungen (bei einer Gruppengröße von n=6.302). Damit war ein beträchtlicher Teil der nach ICD kodierbaren psychischen Krankheiten – abgesehen von denjenigen, die den in-label-use definieren – vertreten.

Zu den häufigsten Diagnosen gehörten Angststörungen, Angst und depressive Störung, gemischt, bipolare Störungen und Dysthymien (Tabelle 3.9.4.2.6.1).

Tabelle 3.9.4.2.6.1: Verordnung von Bupropion außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): die 20 am häufigsten genannten Diagnosen aus ICD-Kapitel F (59% der Nennungen aus Kapitel F, 146% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
F412	Angst und depressive Störung, gemischt	994	6,3%	15,8%
F341	Dysthymia	952	6,1%	15,1%
F432	Anpassungsstörungen	845	5,4%	13,4%
F900	Einfache Aktivitäts- und Aufmerksamkeitsstörung	807	5,2%	12,8%
F200	Paranoide Schizophrenie	491	3,1%	7,8%
F459	Somatoforme Störung, nicht näher bezeichnet	469	3,0%	7,4%
F171	Psychische und Verhaltensstörungen durch Tabak: Schädlicher Gebrauch	450	2,9%	7,1%
F411	Generalisierte Angststörung	420	2,7%	6,7%
F410	Panikstörung [episodisch paroxysmale Angst]	398	2,5%	6,3%
F102	Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol: Abhängigkeitssyndrom	382	2,4%	6,1%
F313	Bipolare affektive Störung, gegenwärtig leichte oder mittelgradige depressive Episode	353	2,3%	5,6%
F319	Bipolare affektive Störung, nicht näher bezeichnet	353	2,3%	5,6%
F314	Bipolare affektive Störung, gegenwärtig schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome	330	2,1%	5,2%
F419	Angststörung, nicht näher bezeichnet	317	2,0%	5,0%
F480	Neurasthenie	307	2,0%	4,9%

F101	Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol: Schädlicher Gebrauch	282	1,8%	4,5%
F6031	Emotional instabile Persönlichkeitsstörung: Borderline-Typ	280	1,8%	4,4%
F251	Schizoaffektive Störung, gegenwärtig depressiv	275	1,8%	4,4%
F192	Psychische und Verhaltensstörungen durch multiplen Substanzgebrauch und Konsum anderer psychotroper Substanzen: Abhängigkeitssyndrom	270	1,7%	4,3%
F209	Schizophrenie, nicht näher bezeichnet	249	1,6%	4,0%

Aus dem Kapitel G verblieben 24 Diagnosen mit 2.587 Nennungen (bei einer Gruppengröße von n=6.302). Unter den Diagnosen (Tabelle 3.9.4.2.6.2) fand sich keine, die den Off-Label-Use hätte plausibel motiviert haben können (eher solche, die Ausdruck von Nebenwirkungen von Bupropion sein könnten).

Tabelle 3.9.4.2.6.2: Verordnung von Bupropion außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): die genannten Diagnosen aus ICD-Kapitel G (100% der Nennungen aus Kapitel G, 41% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
G439	Migräne, nicht näher bezeichnet	291	11,2%	4,6%
G470	Ein- und Durchschlafstörungen	190	7,3%	3,0%
G479	Schlafstörung, nicht näher bezeichnet	182	7,0%	2,9%
G442	Spannungskopfschmerz	168	6,5%	2,7%
G560	Karpaltunnel-Syndrom	159	6,1%	2,5%
G359	Multiple Sklerose, nicht näher bezeichnet	152	5,9%	2,4%
G2090	Primäres Parkinson-Syndrom, nicht näher bezeichnet: Ohne Wirkungsfluktuation	148	5,7%	2,3%
G4731	Obstruktives Schlafapnoe-Syndrom	141	5,5%	2,2%
G629	Polyneuropathie, nicht näher bezeichnet	131	5,1%	2,1%
G430	Migräne ohne Aura [Gewöhnliche Migräne]	127	4,9%	2,0%
G409	Epilepsie, nicht näher bezeichnet	125	4,8%	2,0%
G2581	Syndrom der unruhigen Beine [Restless-Legs-Syndrom]	115	4,4%	1,8%
G4739	Schlafapnoe, nicht näher bezeichnet	100	3,9%	1,6%
G301	Alzheimer-Krankheit mit spätem Beginn	85	3,3%	1,3%
G431	Migräne mit Aura [Klassische Migräne]	70	2,7%	1,1%
G819	Hemiparese und Hemiplegie, nicht näher bezeichnet	68	2,6%	1,1%
G551	Kompression von Nervenwurzeln und Nervenplexus bei Bandscheibenschäden	63	2,4%	1,0%
G3510	Multiple Sklerose mit vorherrschend schubförmigem Verlauf: Ohne Angabe einer akuten Exazerbation oder Progression	57	2,2%	0,9%
G473	Schlafapnoe	46	1,8%	0,7%
G632	Diabetische Polyneuropathie	40	1,5%	0,6%

G933	Chronisches Müdigkeitssyndrom	36	1,4%	0,6%
G562	Läsion des N. ulnaris	32	1,2%	0,5%
G510	Fazialisparese	31	1,2%	0,5%
G2000	Primäres Parkinson-Syndrom mit fehlender oder geringer Beeinträchtigung: Ohne Wirkungsfluktuation	30	1,2%	0,5%
			2587	6302

Aus dem Kapitel R verblieben 27 Diagnosen mit 3.120 Nennungen (bei einer Gruppengröße von n=6.302). Unter den Diagnosen aus ICD-Kapitel R (Tab. 3.9.4.2.6.3) fanden sich keine, die den Off-Label-Use hätte plausibel motiviert haben können (eher solche, die Ausdruck von Nebenwirkungen von Bupropion sein könnten).

Tabelle 3.9.4.2.6.3: Verordnung von Bupropion außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): die genannten Diagnosen aus ICD-Kapitel R (100% der Nennungen aus Kapitel R, 49% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
R42	Schwindel und Taumel	281	9,0%	4,5%
R51	Kopfschmerz	266	8,5%	4,2%
R522	Sonstiger chronischer Schmerz	217	7,0%	3,4%
R32	Nicht näher bezeichnete Harninkontinenz	214	6,9%	3,4%
R53	Unwohlsein und Ermüdung	210	6,7%	3,3%
R104	Sonstige und nicht näher bezeichnete Bauchschmerzen	184	5,9%	2,9%
R11	Übelkeit und Erbrechen	172	5,5%	2,7%
R103	Schmerzen mit Lokalisation in anderen Teilen des Unterbauches	145	4,6%	2,3%
R268	Sonstige und nicht näher bezeichnete Störungen des Ganges und der Mobilität	117	3,8%	1,9%
R060	Dyspnoe	114	3,7%	1,8%
R05	Husten	111	3,6%	1,8%
R15	Stuhlinkontinenz	111	3,6%	1,8%
R55	Synkope und Kollaps	107	3,4%	1,7%
R000	Tachykardie, nicht näher bezeichnet	96	3,1%	1,5%
R074	Brustschmerzen, nicht näher bezeichnet	93	3,0%	1,5%
R101	Schmerzen im Bereich des Oberbauches	93	3,0%	1,5%
R529	Schmerz, nicht näher bezeichnet	93	3,0%	1,5%
R451	Ruhelosigkeit und Erregung	83	2,7%	1,3%
R31	Nicht näher bezeichnete Hämaturie	81	2,6%	1,3%
R942	Abnorme Ergebnisse von Lungenfunktionsprüfungen	62	2,0%	1,0%
R391	Sonstige Miktionsstörungen	54	1,7%	0,9%
R471	Dysarthrie und Anarthrie	45	1,4%	0,7%
R139	Sonstige und nicht näher bezeichnete Dysphagie	35	1,1%	0,6%
R609	Ödem, nicht näher bezeichnet	35	1,1%	0,6%
R600	Umschriebenes Ödem	34	1,1%	0,5%

R876	Abnorme Befunde in Untersuchungsmaterialien aus den weiblichen Genitalorganen: Abnorme zytologische Befunde	34	1,1%	0,5%
R065	Mundatmung	33	1,1%	0,5%
			3120	6302

Schließlich wurden die Häufigkeiten (Anteil an der Gruppe) der Nennungen aller ICD-Kodes der OLU-Gruppe mit den Häufigkeiten derselben Kodes der ILU-Gruppe verglichen. Alle Kodes der OLU-Gruppe wurden auch in der ILU-Gruppe angetroffen. Das bedeutet, daß in der ILU-Gruppe alle Diagnosen als Komorbiditäten oder Diagnosewechsel im Beobachtungszeitraum vertreten waren, die in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use hätten motiviert haben können, sofern es sich nicht um scheinbaren Off-Label-Use infolge unvollständiger Kodierung handelte. 57 Kodes waren in der OLU-Gruppe häufiger als in der ILU-Gruppe und 342 Kodes in der ILU-Gruppe (Abb. 3.9.4.2.6.1). Formallogisch kann nicht davon ausgegangen werden, nur die in der OLU-Gruppe häufigeren Diagnosen kämen als Motiv für einen Off-Label-Use in Frage, denn z.B. eine Komorbidität in der ILU-Gruppe kann sehr wohl in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use initiiert haben.

Zu den – nicht zwangsläufig disjunkten - Diagnosen mit den größten Unterschieden der Häufigkeiten gehörten Aktivitäts- und Aufmerksamkeitsstörungen („ADHS“), „Angst und depressive Störung, gemischt“, schizoaffektive Störungen, und bipolare Störungen (Tab. 3.9.4.2.6.4). In der Literatur wird ADHS als off-label-Indikation für Bupropion diskutiert. Essentielle Hypertonie wurde in der OLU-Gruppe seltener (21,09%) als in der ILU-Gruppe (31,52%) angetroffen, was sich daraus erklären könnte, daß vor Blutdruckanstieg unter Bupropion insbesondere bei vorbestehender Hypertonie gewarnt wird und bei Off-Label-Use von Bupropion deshalb besondere Vorsicht waltet.

Bei etwa 2% aller mit Bupropion behandelten Patienten wurde G40.9 (Epilepsie, nicht näher bezeichnet) kodiert. Bupropion ist explizit bei Epilepsie kontraindiziert. Aus methodischen Gründen erlauben die Daten nicht zu unterscheiden, ob die Kodierung von G40.9 einen Verstoß gegen die Kontraindikation signalisiert oder die Provokation eines epileptischen Anfalls durch Bupropion ohne vorbestehende Epilepsie, der eigentlich anderenorts zu kodieren wäre (R56.-). Es kann nicht Aufgabe dieses Berichtes sein, diesen Befund zu bewerten.

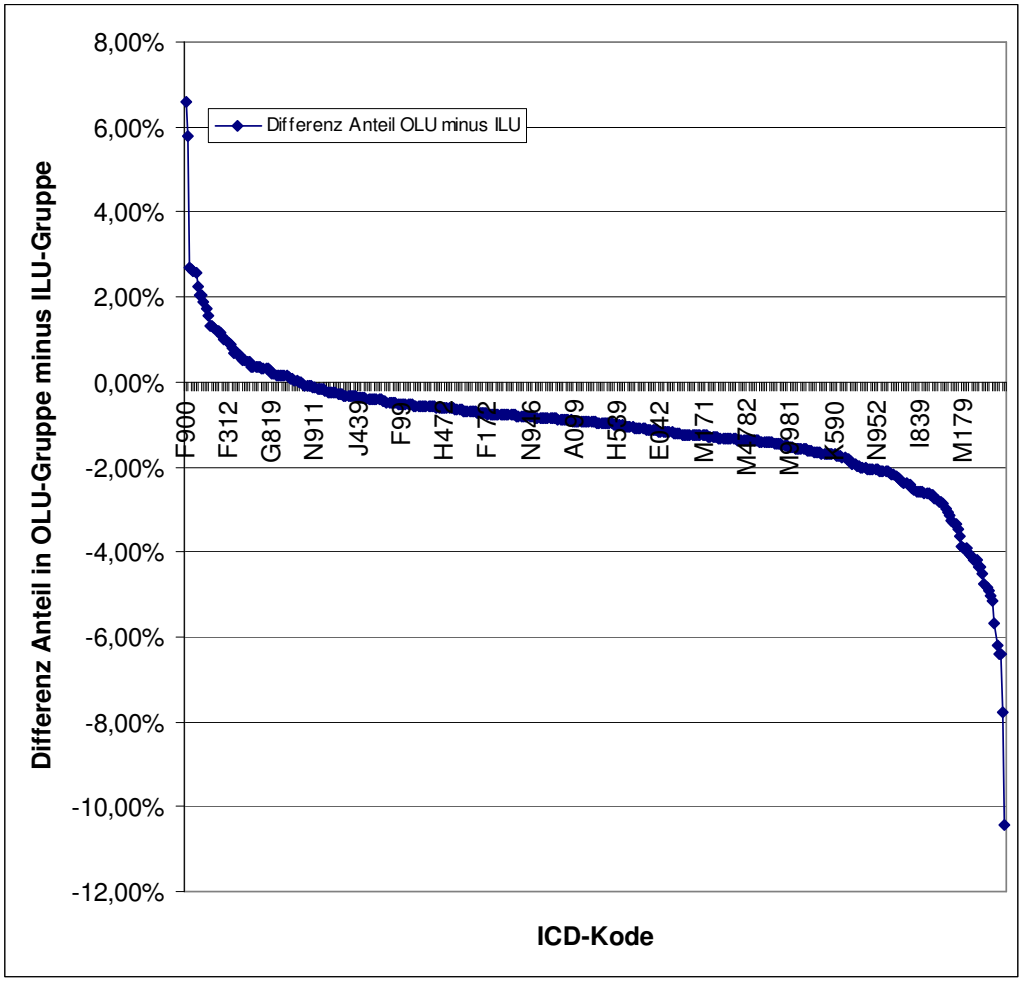


Abbildung 3.9.4.2.6.1: Verordnung von Bupropion außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) aller Diagnosen der OLU-Gruppe

Tabelle 3.9.4.2.6.4: Verordnung von Bupropion außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Die 20 Diagnosen mit den größten Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) aller Diagnosen (91% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	Differenz Anteil OLU minus ILU	ErsterWert von Anteil an ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an OLU-Gruppe	ErsterWert von ICD_TITEL_2010/2011
F900	6,60%	6,21%	12,81%	Einfache Aktivitäts- und Aufmerksamkeitsstörung
F200	5,78%	2,01%	7,79%	Paranoide Schizophrenie
F319	2,68%	2,92%	5,60%	Bipolare affektive Störung, nicht näher bezeichnet
F209	2,64%	1,31%	3,95%	Schizophrenie, nicht näher bezeichnet
F251	2,62%	1,74%	4,36%	Schizoaffektive Störung, gegenwärtig depressiv
F313	2,57%	3,03%	5,60%	Bipolare affektive Störung, gegenwärtig leichte oder mittelgradige depressive Episode

F412	2,25%	13,52%	15,77%	Angst und depressive Störung, gemischt
F314	2,05%	3,19%	5,24%	Bipolare affektive Störung, gegenwärtig schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome
F205	2,04%	0,48%	2,52%	Schizophrenes Residuum
F252	1,90%	0,69%	2,59%	Gemischte schizoaffektive Störung
F259	1,73%	1,08%	2,81%	Schizoaffektive Störung, nicht näher bezeichnet
F192	1,57%	2,71%	4,28%	Psychische und Verhaltensstörungen durch multiplen Substanzgebrauch und Konsum anderer psychotroper Substanzen: Abhängigkeitssyndrom
F311	1,31%	0,63%	1,94%	Bipolare affektive Störung, gegenwärtig manische Episode ohne psychotische Symptome
G359	1,30%	1,11%	2,41%	Multiple Sklerose, nicht näher bezeichnet
F29	1,28%	2,59%	3,87%	Nicht näher bezeichnete nichtorganische Psychose
F250	1,21%	0,28%	1,49%	Schizoaffektive Störung, gegenwärtig manisch
F317	1,19%	0,96%	2,14%	Bipolare affektive Psychose, gegenwärtig remittiert
F316	1,14%	1,05%	2,19%	Bipolare affektive Psychose, gegenwärtig gemischte Episode
F901	1,08%	0,62%	1,70%	Hyperkinetische Störung des Sozialverhaltens
F063	1,00%	1,38%	2,38%	Organische affektive Störungen

3.9.4.3 Bewertung:

Bupropion wurde wahrscheinlich mit bis zu 10% off-label verordnet bei Indikationen aus dem gesamten Spektrum psychischer Krankheiten, wobei aber nicht zu ermessen ist, welchem Anteil eine – durch Nicht-Kodieren der eigentlich indizierenden zugelassenen Nebendiagnose - unvollständige Kodierung zugrunde liegt. Es kann nicht belastbar abgeschätzt werden, wie vollständig diese Indikationen den Off-Label-Use aufklären.

Psychopharmaka werden – aus guten Gründen – für spezifische diagnostische Entitäten zugelassen werden, diese Entitäten stellen aber „nur“ historisch gewachsene Konstrukte ohne objektive, externe Validierungskriterien dar. Infolge dessen wird in der Praxis die Psychopharmakotherapie durch Syndrome und Symptome indiziert, also unabhängig von der in der ICD niedergelegten und hypothetisch nosologischen Klassifikation. Dies führt – in besagter Praxis – auch dazu, daß der Arzt pflichtgemäß den zum verordneten Arzneimittel passenden ICD-Kode kodieren mag, auch wenn er „zweifelt“, ob dieser Kode tatsächlich zum Patienten „passt“. Das lässt sich nicht quantifizieren, spiegelt sich aber indirekt in der Dominanz unspezifischer Kodes wider.

Das Mindestalter wurde selten unterschritten.

Das weibliche Geschlecht hatte einen Anteil von etwa 57% an den Versicherten, was eher unter den Erwartungen aus etablierten epidemiologischen Befunden zur Depression liegt und auf eine geringere Akzeptanz der psychostimulatorischen Wirkkomponente hinweisen könnte.

3.9.4.3.1 OLU-Relevanz aus Perspektive seltener Krankheiten

Da psychische Krankheiten historisch gewachsene Konstrukte und Konventionen darstellen, die bisher nicht durch eindeutige – z.B. biologische – Marker abschließend definiert werden können, ist es bisher letztlich kaum möglich, seltene psychische Krankheiten entsprechend internationalen Definitionen von anderen Krankheiten abschließend abzugrenzen, soweit die psychische Störung nicht als Symptom einer anderen Krankheit erkannt wurde. Wurde aber die psychische Störung als Symptom einer anderen – somatischen - Krankheit erkannt, dann wird diese Krankheit und die psychische Störung allenfalls syndromal als Komorbidität kodiert (und die Zuständigkeit wechselt vom Fachgebiet der Psychiatrie in das jeweils zuständige somatische Fachgebiet). Folglich gibt es bisher keine psychische Krankheit, die aus sich selbst heraus die Kriterien einer seltenen Krankheit erfüllen würde. Das kann sich ändern, wenn sich durch Biomarker, z.B. molekulargenetische Biomarker, spezifische Entitäten von den hochprävalenten psychischen Krankheiten nach derzeitiger rein phänomenologischer Klassifikation abgrenzen lassen.

Abgesehen davon könnten Antidepressiva wie Bupropion auch bei Fehlen einer zugelassenen Indikation zur Behandlung singulärer Symptome einer seltenen Krankheit eingesetzt werden. Hierzu wurde für Bupropion kein Beispiel gefunden.

3.9.4.3.2 OLU-Relevanz aus quantitativer Perspektive

Wahrscheinlich bei bis zu 10% (mit nicht zu ermessendem Anteil zugrunde liegender unvollständiger Kodierung) der Verordnungen (mindestens eine Dosis an eine Person) von Bupropion gelten dem Off-Label-Use am ehesten einer Reihe psychischer Krankheiten, für die überwiegend zugelassene therapeutische Alternativen verfügbar sind, wobei hier Bupropion möglicherweise aus Gründen der Verträglichkeit oder bei ADHS auch zur Vermeidung des Aufwandes von betäubungsmittelrechtlicher Verordnung bevorzugt wurde.

Das Mindestalter wurde selten unterschritten.

3.9.5 Citalopram (N06AB04)

3.9.5.1 Anwendungsgebiete (2014):

- Behandlung depressiver Erkrankungen und Panikstörungen mit und ohne Agoraphobie

Die optimale Behandlungsdauer ist nicht formal festgeschrieben.

Mindestalter 18 Jahre

Operationalisierung der Anwendungsgebiete:

- 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
- F41.0 Panikstörung [episodisch paroxysmale Angst]
- F40.01 Agoraphobie, mit Panikstörung

Kritik der Operationalisierung:

Die Operationalisierbarkeit wurde als sehr gut bewertet, wobei Kontraindikationen – wie generell – aus Gründen der Effizienz nicht berücksichtigt werden konnten.

3.9.5.2 Ergebnisse:

3.9.5.2.1 Übersicht: Verordnungen nach Altersgruppen

Mit Citalopram wurden n=1.783.107 (OLU + ILU) bzw. n=1.731.733 (ILU + IOLU) behandelt (Tab. 3.9.5.2.1.1). Bei 99,95% der Patienten standen der Auswertung ambulant und ggf. anläßlich eines stationären Aufenthaltes im Beobachtungszeitraum kodierte Diagnosen, bei dem Rest ausschließlich anläßlich eines stationären Aufenthaltes kodierte Diagnosen zur Verfügung. Patienten mit IOLU machten etwa 85% der OLU-Patienten aus. In erster Betrachtung gemäß Operationalisierung betrug ILU 81%, OLU 19% bzw. IOLU 16%.

Tabelle 3.9.5.2.1.1: Verordnung von Citalopram im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU)

	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU	Anteil IOLU an OLU	Anteil ambulant
	280295	1451438	331669	84,51%	
total	1731733		1783107		
total	16,2%	81,4%	18,6%		
ambulant	325490	1398663	383609	84,85%	

	1724153		1782272		
	18,9%	78,5%	21,5%		99,95%

Die drei Gruppen (ILU, OLU, IOLU) wiesen – soweit die Datenschutzregelung dies ermessen lässt - grundsätzlich ähnliche Altersverteilungen mit Häufungen in der 4. bis 7. Dekade auf (Tab. 3.9.5.2.1.2, Abb. 3.9.5.2.2.1).

Tabelle 3.9.5.2.1.2: Verordnung von Citalopram im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU
< 1	30		30
1 < 14	243	178	281
14 < 18	914	3265	1048
18 < 30	20599	116566	24034
30 < 40	26707	160818	31246
40 < 50	44039	282622	51583
50 < 60	45980	310116	53842
60 < 70	37542	193592	44375
70 < 80	52247	211642	61803
80 < 90	43145	148035	52560
90 < 100	8726	24277	10721
>= 100	144	327	167
subtotal min	280287	1451438	331661
subtotal max	280316	1451438	331690
total min	1731725		1783099
total max	1731754		1783128
total min	16,2%	81,4%	18,6%
total max	16,2%	81,4%	18,6%

3.9.5.2.2 Übersicht: Verordnungen nach Geschlecht und Altersgruppen

Bei einem Anteil von etwa 70% Frauen („1“) lag die Quote des OLU bei Männern („2“) um etwa relativ 19% höher als bei Frauen (Tab. 3.9.5.2.2.1).

Tabelle 3.9.5.2.2.1: Verordnung von Citalopram im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht (1=w, 2=m) (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	SEX	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU	SEX	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU
< 1	1	30		30	2	30	0	30
1 < 14	1	96	84	109	2	147	94	172
14 < 18	1	524	2207	604	2	390	1058	444
18 < 30	1	12221	77515	14196	2	8378	39051	9838
30 < 40	1	15807	107487	18513	2	10900	53331	12733
40 < 50	1	26916	188251	31489	2	17123	94371	20094

50 < 60	1	27851	207883	32463	2	18129	102233	21379
60 < 70	1	22783	131753	26753	2	14759	61839	17622
70 < 80	1	32588	152178	38511	2	19659	59464	23292
80 < 90	1	32045	118517	39201	2	11100	29518	13359
90 < 100	1	7459	21291	9209	2	1267	2986	1512
>= 100	1	129	309	150	2	30	30	30
subtotal min		178420	1007475	211199		101854	443946	120447
subtotal max		178449	1007475	211228		101912	443975	120505
total min		1185895		1218674		545800		564393
total max		1185924		1218703		545887		564480
total min		15,0%	82,7%	17,3%		18,7%	78,7%	21,3%
total max		15,0%	82,7%	17,3%		18,7%	78,7%	21,3%
total min								1783067
total max								1783183
total min				68,3%				31,7%
total max				68,3%				31,7%

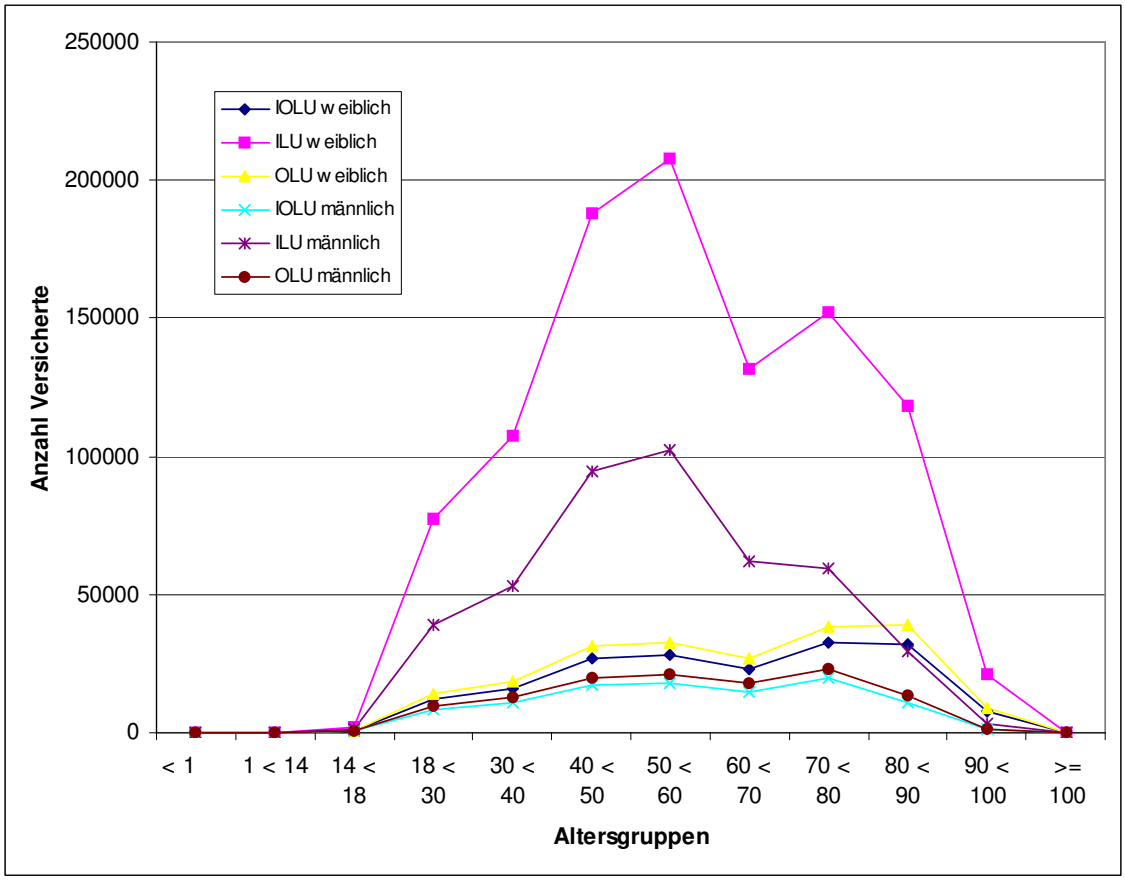


Abbildung 3.9.5.2.2.1: Verordnung von Citalopram im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht

3.9.5.2.3 Analyse der Diagnosen in der In-Label-Gruppe

In der ILU-Gruppe fanden sich 2.716.261 Nennungen von Kodes gemäß Operationalisierung, also fast das Doppelte der Größe der ILU-Gruppe (Tab. 3.9.5.2.3.1). Ursachen können nur

Mehrfachkodierungen sein, also Komorbiditäten und oder infolge zwischen Ärzten und über die Quartale variierender Kodiergewohnheiten wechselnde Kodes, auch unterschiedliche Kodes zum selben Sachverhalt. Dennoch ist sicher, daß jedem Versicherten der ILU-Gruppe mindestens einmal einer dieser In-Label-Kodes zugeordnet wurde.

Tabelle 3.9.5.2.3.1: Verordnung von Citalopram im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU): Versicherte mit Nennung der Indikationen

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an ILU total
F313	Bipolare affektive Störung, gegenwärtig leichte oder mittelgradige depressive Episode	12054	0,83%
F314	Bipolare affektive Störung, gegenwärtig schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome	9281	0,64%
F315	Bipolare affektive Psychose, gegenwärtig schwere depressive Episode mit psychotischen Symptomen	2451	0,17%
F316	Bipolare affektive Psychose, gegenwärtig gemischte Episode	4719	0,33%
F320	Leichte depressive Episode	125097	8,62%
F321	Mittelgradige depressive Episode	452115	31,15%
F322	Schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome	241233	16,62%
F323	Schwere depressive Episode mit psychotischen Symptomen	35047	2,41%
F328	Sonstige depressive Episoden	132212	9,11%
F329	Depressive Episode, nicht näher bezeichnet	918684	63,29%
F330	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig leichte Episode	52520	3,62%
F331	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig mittelgradige Episode	219175	15,10%
F332	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode ohne psychotische Symptome	131967	9,09%
F333	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode mit psychotischen Symptomen	23044	1,59%
F334	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig remittiert	22585	1,56%
F338	Sonstige rezidivierende depressive Störungen	28664	1,97%
F339	Rezidivierende depressive Störung, nicht näher bezeichnet	127527	8,79%
F4001	Agoraphobie: Mit Panikstörung	25351	1,75%
F410	Panikstörung [episodisch paroxysmale Angst]	152535	10,51%
		2716261	
	ILU total		1451438

Quantitativ führend war die „Depressive Episode, nicht näher bezeichnet“, während die rezidivierenden depressiven Episoden demgegenüber einen vergleichsweise geringen Anteil hatten. Dies entspricht nicht den Ergebnissen epidemiologischer Studien, wonach etwa 70% der prävalenten Patienten rezidivierende Depressionen erleben. Die Dominanz der „Depressiven Episode, nicht näher bezeichnet“ ist vielmehr am ehesten einem Trend zu unspezifischem Kodieren zuzuschreiben.

3.9.5.2.4 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen

Das Mindestalter gemäß zugelassenen Anwendungsgebieten liegt bei 18 Jahren. Gemäß Tabelle 3.9.5.2.4.1 wurden etwa 3%o des Gesamtkollektivs (ILU + OLU) unterhalb dieser Altersgrenze behandelt, in der OLU-Gruppe seltener als in der OLU-Gruppe. Bei den diesem Off-Label-Use

zugrunde liegenden Diagnosen dominierte auch hier „Depressive Episode, nicht näher bezeichnet“ (Tab. 3.9.5.2.4.2), am ehesten aus Gründen wie oben diskutiert.

Tabelle 3.9.5.2.4.1: Verordnung von Citalopram im Alter von <18 Jahren (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU	ILU+OLU
0 < 18 min	0,06687%	0,19309%	0,07459%	0,268%
0 < 18 max	0,06854%	0,19309%	0,07621%	0,269%

Tabelle 3.9.5.2.4.2: Verordnung von Citalopram im Alter von <18 Jahren (max/min gemäß Datenschutzregelung) in der ILU-Gruppe: zugrunde liegende Diagnosen

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an ILU <18 Jahre total
F320	Leichte depressive Episode	420	12%
F321	Mittelgradige depressive Episode	1674	49%
F322	Schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome	596	17%
F323	Schwere depressive Episode mit psychotischen Symptomen	57	2%
F328	Sonstige depressive Episoden	148	4%
F329	Depressive Episode, nicht näher bezeichnet	1888	55%
F330	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig leichte Episode	61	2%
F331	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig mittelgradige Episode	235	7%
F332	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode ohne psychotische Symptome	139	4%
F339	Rezidivierende depressive Störung, nicht näher bezeichnet	136	4%
F4001	Agoraphobie: Mit Panikstörung	38	1%
F410	Panikstörung [episodisch paroxysmale Angst]	358	10%
		5750	167%
	ILU <18 Jahre total		3443

3.9.5.2.5 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen nach Geschlecht

Die Häufigkeit des Off-Label-Use durch Einsatz in der Altersgruppe < 18 Jahre lag in der OLU-Gruppe beim männlichen Geschlecht etwa doppelt so hoch wie beim weiblichen (Tab. 3.9.5.2.5.1), während sich die Geschlechter in der ILU-Gruppe nur gering unterschieden.

Tabelle 3.9.5.2.5.1: Verordnung von Citalopram außerhalb der zugelassenen Altersgruppen als Anteil aller Verordnungen gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU), differenziert nach Geschlecht (max/min gemäß Datenschutzregelung; 1=w, 2=m)

AGEGROUP	SEX	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU	SEX	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU
0 < 18 min	1	0,052%	0,188%	0,059%	2	0,099%	0,204%	0,109%
0 < 18 max	1	0,055%	0,188%	0,061%	2	0,104%	0,204%	0,114%

3.9.5.2.6 Analyse der Diagnosen in der Off-Label-Gruppe

In der OLU-Gruppe waren 5.326 Diagnosen zu sichten. Von den 5.326 Diagnosen wurden unter der Annahme, daß es sich mit hoher Wahrscheinlichkeit um somatische Komorbiditäten ohne direkten Bezug zur Verordnung von Citalopram handelte, nur diejenigen geprüft, die psychische und neurologische Krankheiten adressieren (also aus Kapitel F und G der ICD).

Damit verblieben aus dem Kapitel F 295 Diagnosen mit 619.688 Nennungen (bei einer Gruppengröße von n=331.669). Damit waren also letztlich alle nach ICD kodierbaren psychischen Krankheiten – bis auf diejenigen, die den in-label-use definieren – vertreten. Indem die Zahl der Nennungen die Gruppengröße fast doppelt überstieg, widerspiegeln zahlreiche Kodes die bei psychischen Krankheiten nach derzeitigen Krankheitskonzepten häufigen Komorbiditäten mit mehreren psychischen Krankheiten (z.B. Substanzabhängigkeiten mit Angststörungen).

Nicht prüfbar ist, ob für den kodierenden Arzt derartige Komorbiditäten derart den Behandlungsprozess dominierten, daß er die mit Citalopram behandelte komorbide Depression nicht kodierte (was einen nur scheinbaren Off-Label-Use bedeuten würde). Für eine solche Interpretation, also „nur“ scheinbaren, wohlgemerkt hier nicht quantifizierbaren Off-Label-Use infolge unscharfer – unvollständiger - Kodierung, könnte sprechen, daß der unspezifische Kode F03 (Nicht näher bezeichnete Demenz) mit 40.644 Rang 1 einnahm, jedoch kein vernünftiger Mensch eine solche „Krankheit“ F03 mit einem Antidepressivum – hier Citalopram – behandeln wollte, jedenfalls wenn nicht gleichzeitig eine – hier aber nicht kodierte – Depression besteht. Tabelle 3.9.5.2.6.1 gibt einen Überblick über die 60 am häufigsten genannten Diagnosen.

Tabelle 3.9.5.2.6.1: Verordnung von Citalopram außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): die 60 am häufigsten genannten Diagnosen aus ICD-Kapitel F (76% der Nennungen auf Kapitel F, 142% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
F03	Nicht näher bezeichnete Demenz	40644	6,6%	12,3%
F412	Angst und depressive Störung, gemischt	33562	5,4%	10,1%
F459	Somatoforme Störung, nicht näher bezeichnet	32421	5,2%	9,8%
F432	Anpassungsstörungen	32035	5,2%	9,7%
F341	Dysthymia	20736	3,3%	6,3%
F419	Angststörung, nicht näher bezeichnet	19088	3,1%	5,8%
F171	Psychische und Verhaltensstörungen durch Tabak: Schädlicher Gebrauch	18304	3,0%	5,5%
F480	Neurasthenie	17607	2,8%	5,3%
F411	Generalisierte Angststörung	16045	2,6%	4,8%

F001	Demenz bei Alzheimer-Krankheit, mit spätem Beginn (Typ 1)	13124	2,1%	4,0%
F200	Paranoide Schizophrenie	13075	2,1%	3,9%
F069	Nicht näher bezeichnete organische psychische Störung aufgrund einer Schädigung oder Funktionsstörung des Gehirns oder einer körperlichen Krankheit	11732	1,9%	3,5%
F430	Akute Belastungsreaktion	11692	1,9%	3,5%
F102	Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol: Abhängigkeitssyndrom	11126	1,8%	3,4%
F450	Somatisierungsstörung	10613	1,7%	3,2%
F070	Organische Persönlichkeitsstörung	10440	1,7%	3,1%
F063	Organische affektive Störungen	9880	1,6%	3,0%
F019	Vaskuläre Demenz, nicht näher bezeichnet	8877	1,4%	2,7%
F439	Reaktion auf schwere Belastung, nicht näher bezeichnet	8092	1,3%	2,4%
F29	Nicht näher bezeichnete nichtorganische Psychose	7977	1,3%	2,4%
F101	Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol: Schädlicher Gebrauch	7252	1,2%	2,2%
F209	Schizophrenie, nicht näher bezeichnet	6696	1,1%	2,0%
F458	Sonstige somatoforme Störungen	6266	1,0%	1,9%
F172	Psychische und Verhaltensstörungen durch Tabak: Abhängigkeitssyndrom	6237	1,0%	1,9%
F009	Demenz bei Alzheimer-Krankheit, nicht näher bezeichnet	6023	1,0%	1,8%
F002	Demenz bei Alzheimer-Krankheit, atypische oder gemischte Form	5196	0,8%	1,6%
F018	Sonstige vaskuläre Demenz	5177	0,8%	1,6%
F051	Delir bei Demenz	4887	0,8%	1,5%
F013	Gemischte kortikale und subkortikale vaskuläre Demenz	4710	0,8%	1,4%
F4541	Chronische Schmerzstörung mit somatischen und psychischen Faktoren	4569	0,7%	1,4%
F431	Posttraumatische Belastungsstörung	4515	0,7%	1,4%
F205	Schizophrenes Residuum	4513	0,7%	1,4%
F067	Leichte kognitive Störung	4204	0,7%	1,3%
F799	Nicht näher bezeichnete Intelligenzminderung: Ohne Angabe einer Verhaltensstörung	4042	0,7%	1,2%
F99	Psychische Störung ohne nähere Angabe	3916	0,6%	1,2%
F220	Wahnhafte Störung	3739	0,6%	1,1%
F452	Hypochondrische Störung	3698	0,6%	1,1%
F079	Nicht näher bezeichnete organische Persönlichkeits- und Verhaltensstörung aufgrund einer Krankheit, Schädigung oder Funktionsstörung des Gehirns	3595	0,6%	1,1%
F522	Versagen genitaler Reaktionen	3411	0,6%	1,0%
F011	Multiinfarkt-Demenz	3253	0,5%	1,0%

F192	Psychische und Verhaltensstörungen durch multiplen Substanzgebrauch und Konsum anderer psychotroper Substanzen: Abhängigkeitssyndrom	3163	0,5%	1,0%
F251	Schizoaffektive Störung, gegenwärtig depressiv	3051	0,5%	0,9%
F062	Organische wahnhafte [schizophreniforme] Störung	3011	0,5%	0,9%
F451	Undifferenzierte Somatisierungsstörung	3007	0,5%	0,9%
F259	Schizoaffektive Störung, nicht näher bezeichnet	2830	0,5%	0,9%
F6031	Emotional instabile Persönlichkeitsstörung: Borderline-Typ	2751	0,4%	0,8%
F401	Soziale Phobien	2737	0,4%	0,8%
F609	Persönlichkeitsstörung, nicht näher bezeichnet	2714	0,4%	0,8%
F012	Subkortikale vaskuläre Demenz	2705	0,4%	0,8%
F068	Sonstige näher bezeichnete organische psychische Störungen aufgrund einer Schädigung oder Funktionsstörung des Gehirns oder einer körperlichen Krankheit	2692	0,4%	0,8%
			619688	331669

Diese Art der Analyse erlaubt aber letztlich kaum, weitere Schlußfolgerungen zu ziehen. Deshalb wurden im nächsten Analyseschritt – zweifellos nicht ohne subjektives Ermessen – solche Diagnosen extrahiert, die mit Wahrscheinlichkeit eigenständiges Motiv für einen off-label-Einsatz von Citalopram gegeben haben konnten (Tab. 3.9.5.2.6.2). Hier finden sich zahlreiche Diagnosen, für die auch andere, in dieser Indikation zugelassene (!), Antidepressiva zur Verfügung stehen, die im Einzelfall aber zum Beispiel wegen Unverträglichkeit nicht in Frage gekommen sein mögen. Ein Beispiel ist die generalisierte Angststörung oder die Zwangsstörung (jeweils mehrere Kodes verfügbar).

Tabelle 3.9.5.2.6.2: Verordnung von Citalopram außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): ausgewählte Diagnosen auf ICD-Kapitel F

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
F412	Angst und depressive Störung, gemischt	33562	5,4%	10,1%
F459	Somatoforme Störung, nicht näher bezeichnet	32421	5,2%	9,8%
F432	Anpassungsstörungen	32035	5,2%	9,7%
F341	Dysthymia	20736	3,3%	6,3%
F419	Angststörung, nicht näher bezeichnet	19088	3,1%	5,8%
F411	Generalisierte Angststörung	16045	2,6%	4,8%
F430	Akute Belastungsreaktion	11692	1,9%	3,5%
F450	Somatisierungsstörung	10613	1,7%	3,2%
F063	Organische affektive Störungen	9880	1,6%	3,0%
F458	Sonstige somatoforme Störungen	6266	1,0%	1,9%
F431	Posttraumatische Belastungsstörung	4515	0,7%	1,4%
F205	Schizophrenes Residuum	4513	0,7%	1,4%

F220	Wahnhafte Störung	3739	0,6%	1,1%
F452	Hypochondrische Störung	3698	0,6%	1,1%
F251	Schizoaffektive Störung, gegenwärtig depressiv	3051	0,5%	0,9%
F451	Undifferenzierte Somatisierungsstörung	3007	0,5%	0,9%
F6031	Emotional instabile Persönlichkeitsstörung: Borderline-Typ	2751	0,4%	0,8%
F401	Soziale Phobien	2737	0,4%	0,8%
F4540	Anhaltende somatoforme Schmerzstörung	2503	0,4%	0,8%
F422	Zwangsgedanken und -handlungen, gemischt	2225	0,4%	0,7%
F429	Zwangsstörung, nicht näher bezeichnet	1994	0,3%	0,6%
F252	Gemischte schizoaffektive Störung	1918	0,3%	0,6%
F606	Ängstliche (vermeidende) Persönlichkeitsstörung	1893	0,3%	0,6%
F6030	Emotional instabile Persönlichkeitsstörung: Impulsiver Typ	1562	0,3%	0,5%
F421	Vorwiegend Zwangshandlungen [Zwangsrituale]	1492	0,2%	0,4%
F420	Vorwiegend Zwangsgedanken oder Grübelzwang	1226	0,2%	0,4%
F204	Postschizophrene Depression	1204	0,2%	0,4%
F413	Andere gemischte Angststörungen	1174	0,2%	0,4%
F454	Anhaltende Schmerzstörung	1018	0,2%	0,3%
F418	Sonstige spezifische Angststörungen	982	0,2%	0,3%
F453	Somatoforme autonome Funktionsstörung	976	0,2%	0,3%
F607	Abhängige (asthenische) Persönlichkeitsstörung	906	0,1%	0,3%
F201	Hebephrene Schizophrenie	904	0,1%	0,3%
F4000	Agoraphobie: Ohne Angabe einer Panikstörung	848	0,1%	0,3%
F4537	Somatoforme autonome Funktionsstörung: Mehrere Organe und Systeme	780	0,1%	0,2%
F21	Schizotype Störung	764	0,1%	0,2%
F603	Emotional instabile Persönlichkeitsstörung	752	0,1%	0,2%
F502	Bulimia nervosa	672	0,1%	0,2%
F605	Anankastische [zwanghafte] Persönlichkeitsstörung	655	0,1%	0,2%
F340	Zyklothymia	617	0,1%	0,2%
F104	Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol: Entzugssyndrom mit Delir	610	0,1%	0,2%
F230	Akute polymorphe psychotische Störung ohne Symptome einer Schizophrenie	580	0,1%	0,2%
F203	Undifferenzierte Schizophrenie	574	0,1%	0,2%
F500	Anorexia nervosa	556	0,1%	0,2%
F064	Organische Angststörung	555	0,1%	0,2%
F840	Frühkindlicher Autismus	527	0,1%	0,2%
F258	Sonstige schizoaffektive Störungen	519	0,1%	0,2%
F604	Histrionische Persönlichkeitsstörung	498	0,1%	0,2%
F449	Dissoziative Störung [Konversionsstörung], nicht näher bezeichnet	494	0,1%	0,1%
F601	Schizoide Persönlichkeitsstörung	461	0,1%	0,1%
F202	Katatone Schizophrenie	458	0,1%	0,1%
F231	Akute polymorphe psychotische Störung mit Symptomen einer Schizophrenie	401	0,1%	0,1%
F400	Agoraphobie	393	0,1%	0,1%
F206	Schizophrenia simplex	270	0,0%	0,1%
F845	Asperger-Syndrom	206	0,0%	0,1%

F447	Dissoziative Störungen [Konversionsstörungen], gemischt	182	0,0%	0,1%
F524	Ejaculatio praecox	132	0,0%	0,0%
F481	Depersonalisations- und Derealisationssyndrom	81	0,0%	0,0%
F4481	Multiple Persönlichkeit(sstörung)	38	0,0%	0,0%
			619688	331669

Es finden sich aber auch Diagnosen, für die keine zugelassenen Arzneimittel verfügbar sind (Tab. 3.9.5.2.6.3).

Tabelle 3.9.5.2.6.3: Verordnung von Citalopram außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): nach Plausibilität ausgewählte Diagnosen, für die keine explizit zugelassenen Arzneimittel verfügbar sind

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
F412	Angst und depressive Störung, gemischt	33562	5,4%	10,1%
F432	Anpassungsstörungen	32035	5,2%	9,7%
F341	Dysthymia	20736	3,3%	6,3%
F450	Somatisierungsstörung	10613	1,7%	3,2%
F205	Schizophrenes Residuum	4513	0,7%	1,4%
F220	Wahnhafte Störung	3739	0,6%	1,1%
F452	Hypochondrische Störung	3698	0,6%	1,1%
F251	Schizoaffektive Störung, gegenwärtig depressiv	3051	0,5%	0,9%
F6031	Emotional instabile Persönlichkeitsstörung: Borderline-Typ	2751	0,4%	0,8%
F252	Gemischte schizoaffektive Störung	1918	0,3%	0,6%
F6030	Emotional instabile Persönlichkeitsstörung: Impulsiver Typ	1562	0,3%	0,5%
F607	Abhängige (asthenische) Persönlichkeitsstörung	906	0,1%	0,3%
F21	Schizotype Störung	764	0,1%	0,2%
F603	Emotional instabile Persönlichkeitsstörung	752	0,1%	0,2%
F502	Bulimia nervosa	672	0,1%	0,2%
F605	Anankastische [zwanghafte] Persönlichkeitsstörung	655	0,1%	0,2%
F340	Zyklothymia	617	0,1%	0,2%
F203	Undifferenzierte Schizophrenie	574	0,1%	0,2%
F604	Histrionische Persönlichkeitsstörung	498	0,1%	0,2%
F449	Dissoziative Störung [Konversionsstörung], nicht näher bezeichnet	494	0,1%	0,1%
F601	Schizoide Persönlichkeitsstörung	461	0,1%	0,1%
F206	Schizophrenia simplex	270	0,0%	0,1%
F845	Asperger-Syndrom	206	0,0%	0,1%
F447	Dissoziative Störungen [Konversionsstörungen], gemischt	182	0,0%	0,1%
F524	Ejaculatio praecox	132	0,0%	0,0%
F4481	Multiple Persönlichkeit(sstörung)	38	0,0%	0,0%

			619688	331669

Aus dem Kapitel G verblieben 336 Diagnosen mit 360.603 Nennungen (bei einer Gruppengröße von n=331.669). Am häufigsten wurde G819 (Hemiparese und Hemiplegie, nicht näher bezeichnet) genannt (Tab. 3.9.5.2.6.4).

Tabelle 3.9.5.2.6.4: Verordnung von Citalopram außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): die 60 am häufigsten genannten Diagnosen aus ICD-Kapitel G

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
G819	Hemiparese und Hemiplegie, nicht näher bezeichnet	16960	4,7%	5,1%
G479	Schlafstörung, nicht näher bezeichnet	14078	3,9%	4,2%
G629	Polyneuropathie, nicht näher bezeichnet	13746	3,8%	4,1%
G810	Schlaffe Hemiparese und Hemiplegie	13165	3,7%	4,0%
G301	Alzheimer-Krankheit mit spätem Beginn	13154	3,6%	4,0%
G409	Epilepsie, nicht näher bezeichnet	12413	3,4%	3,7%
G439	Migräne, nicht näher bezeichnet	12047	3,3%	3,6%
G470	Ein- und Durchschlafstörungen	10961	3,0%	3,3%
G560	Karpaltunnel-Syndrom	10324	2,9%	3,1%
G632	Diabetische Polyneuropathie	10174	2,8%	3,1%
G2090	Primäres Parkinson-Syndrom, nicht näher bezeichnet: Ohne Wirkungsfluktuation	9960	2,8%	3,0%
G811	Spastische Hemiparese und Hemiplegie	9210	2,6%	2,8%
G309	Alzheimer-Krankheit, nicht näher bezeichnet	8522	2,4%	2,6%
G442	Spannungskopfschmerz	6607	1,8%	2,0%
G4739	Schlafapnoe, nicht näher bezeichnet	6161	1,7%	1,9%
G510	Fazialisparese	6050	1,7%	1,8%
G402	Lokalisationsbezogene (fokale) (partielle) symptomatische Epilepsie und epileptische Syndrome mit komplexen fokalen Anfällen	5310	1,5%	1,6%
G4731	Obstruktives Schlafapnoe-Syndrom	5169	1,4%	1,6%
G2581	Syndrom der unruhigen Beine [Restless-Legs-Syndrom]	5093	1,4%	1,5%
G359	Multiple Sklerose, nicht näher bezeichnet	4431	1,2%	1,3%
G308	Sonstige Alzheimer-Krankheit	4415	1,2%	1,3%
G4592	Zerebrale transitorische Ischämie, nicht näher bezeichnet: Komplette Rückbildung innerhalb von 1 bis 24 Stunden	4236	1,2%	1,3%
G551	Kompression von Nervenwurzeln und Nervenplexus bei Bandscheibenschäden	3781	1,0%	1,1%
G2010	Primäres Parkinson-Syndrom mit mäßiger bis schwerer Beeinträchtigung: Ohne Wirkungsfluktuation	3429	1,0%	1,0%
G430	Migräne ohne Aura [Gewöhnliche Migräne]	3079	0,9%	0,9%
G401	Lokalisationsbezogene (fokale) (partielle) symptomatische Epilepsie und epileptische Syndrome mit einfachen fokalen Anfällen	2955	0,8%	0,9%

G406	Grand-mal-Anfälle, nicht näher bezeichnet (mit oder ohne Petit mal)	2755	0,8%	0,8%
G431	Migräne mit Aura [Klassische Migräne]	2714	0,8%	0,8%
G403	Generalisierte idiopathische Epilepsie und epileptische Syndrome	2703	0,7%	0,8%
G319	Degenerative Krankheit des Nervensystems, nicht näher bezeichnet	2583	0,7%	0,8%
G580	Interkostalneuropathie	2538	0,7%	0,8%
G2000	Primäres Parkinson-Syndrom mit fehlender oder geringer Beeinträchtigung: Ohne Wirkungsfluktuation	2493	0,7%	0,8%
G934	Enzephalopathie, nicht näher bezeichnet	2452	0,7%	0,7%
G408	Sonstige Epilepsien	2432	0,7%	0,7%
G4599	Zerebrale transitorische Ischämie, nicht näher bezeichnet: Verlauf der Rückbildung nicht näher bezeichnet	2324	0,6%	0,7%
G473	Schlafapnoe	2069	0,6%	0,6%
G3510	Multiple Sklerose mit vorherrschend schubförmigem Verlauf: Ohne Angabe einer akuten Exazerbation oder Progression	1986	0,6%	0,6%
G300	Alzheimer-Krankheit mit frühem Beginn	1977	0,5%	0,6%
G573	Läsion des N. fibularis (peronaeus) communis	1870	0,5%	0,6%
G250	Essentieller Tremor	1868	0,5%	0,6%
G2011	Primäres Parkinson-Syndrom mit mäßiger bis schwerer Beeinträchtigung: Mit Wirkungsfluktuation	1847	0,5%	0,6%
G562	Läsion des N. ulnaris	1818	0,5%	0,5%
G9388	Sonstige näher bezeichnete Krankheiten des Gehirns	1818	0,5%	0,5%
G500	Trigeminusneuralgie	1816	0,5%	0,5%
G219	Sekundäres Parkinson-Syndrom, nicht näher bezeichnet	1753	0,5%	0,5%
G259	Extrapyramidale Krankheit oder Bewegungsstörung, nicht näher bezeichnet	1636	0,5%	0,5%
G839	Lähmungssyndrom, nicht näher bezeichnet	1563	0,4%	0,5%
G8249	Spastische Tetraparese und Tetraplegie: Nicht näher bezeichnet	1549	0,4%	0,5%
G448	Sonstige näher bezeichnete Kopfschmerzsyndrome	1543	0,4%	0,5%
G478	Sonstige Schlafstörungen	1525	0,4%	0,5%
G6288	Sonstige näher bezeichnete Polyneuropathien	1429	0,4%	0,4%
G211	Sonstiges arzneimittelinduziertes Parkinson-Syndrom	1297	0,4%	0,4%
G310	Umschriebene Hirnatrophie	1293	0,4%	0,4%
G832	Monoparese und Monoplegie einer oberen Extremität	1290	0,4%	0,4%
G459	Zerebrale transitorische Ischämie, nicht näher bezeichnet	1243	0,3%	0,4%
G931	Anoxische Hirnschädigung, anderenorts nicht klassifiziert	1211	0,3%	0,4%
G919	Hydrozephalus, nicht näher bezeichnet	1207	0,3%	0,4%

G404	Sonstige generalisierte Epilepsie und epileptische Syndrome	1187	0,3%	0,4%
G350	Erstmanifestation einer multiplen Sklerose	1183	0,3%	0,4%
G621	Alkohol-Polyneuropathie	1183	0,3%	0,4%

Unter den 60 am häufigsten genannten Diagnosen aus ICD-Kapitel G (Tab. 3.9.5.2.6.4) findet sich keine, die überzeugend als primäre Indikation für die Verordnung von Citalopram geeignet erscheinen könnte. Nicht uninteressant ist, daß die häufigste Nennung den Kode G819 (Hemiparese und Hemiplegie, nicht näher bezeichnet) betraf, also eine syndromale Entität, die am ehesten als Nebendiagnose zur Beschreibung der Funktionsstörung bei einer anderen – ursächlichen – Entität, zum Beispiel bei einem ischämischen Hirninfarkt kodiert worden sein dürfte. Solche Hirnschäden gehen überzufällig häufig auch mit Depressionen einher, so daß sich der Verdacht aufdrängt, hier könnte es sich um „nur scheinbaren" Off-Label-Use als Folge unvollständiger Kodierung (keine Kodierung der Depression) handeln.

Bei vollständiger Sichtung könnten allenfalls G933 (Chronisches Müdigkeitssyndrom, chronic fatigue syndrome, CFS; n=1068, 0,3% /0,3%) und G12.2 (Motoneuron-Krankheit (amyotrophe Lateralsklerose, ALS); n=571, 0,2%/0,2%) für einen beabsichtigten Off-Label-Use in Frage kommen.

Beim Vergleich der Häufigkeiten (Anteil an der Gruppe) der Nennungen der ICD-Kodes aus den ICD-Kapiteln F und G der OLU-Gruppe mit den Häufigkeiten derselben Kodes der ILU-Gruppe wurde alle Kodes der OLU-Gruppe auch in der ILU-Gruppe angetroffen. Das bedeutet, daß in der ILU-Gruppe alle Diagnosen als Komorbiditäten oder Diagnosewechsel im Beobachtungszeitraum vertreten waren, die in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use hätten motiviert haben können, sofern es sich nicht um scheinbaren Off-Label-Use infolge unvollständiger Kodierung handelte. 272 Kodes waren in der OLU-Gruppe häufiger als in der ILU-Gruppe, 291 Kodes in der ILU-Gruppe, 68 in beiden Gruppen gleich häufig (Abb. 3.9.5.2.6.1). Formallogisch kann nicht davon ausgegangen werden, nur die in der OLU-Gruppe häufigeren Diagnosen kämen als Motiv für einen Off-Label-Use in Frage, denn z.B. eine Komorbidität in der ILU-Gruppe kann sehr wohl in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use initiiert haben. Zu den – nicht zwangsläufig disjunkten - Diagnosen mit den größten Unterschieden der Häufigkeiten gehörten Demenzen und andere hirnorganische Affektionen sowie Schizophrenien (Tab. 3.9.5.2.6.5). Grundsätzlich bei all diesen Krankheiten ist eine komorbide Depression denkbar.

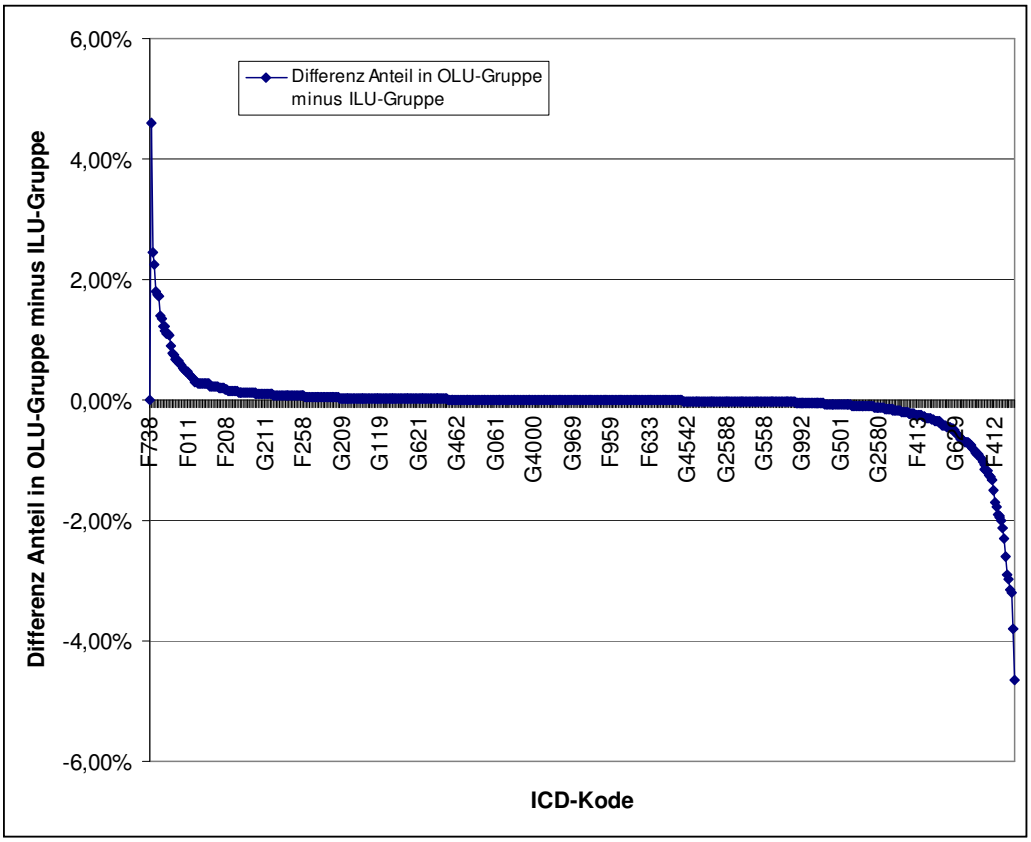


Abbildung 3.9.5.2.6.1: Verordnung von Citalopram außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) der Diagnosen aus den ICD-Kapitel F und G

Tabelle 3.9.5.2.6.5: Verordnung von Citalopram außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Die 10 Diagnosen mit den größten Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) der Diagnosen aus ICD-Kapitel F und G (46% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	Differenz Anteil in OLU-Gruppe minus ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an OLU-Gruppe	ErsterWert von ICD_TITEL_2010/2011
F03	4,59%	7,67%	12,25%	Nicht näher bezeichnete Demenz
F200	2,44%	1,50%	3,94%	Paranoide Schizophrenie
G819	2,26%	2,85%	5,11%	Hemiparese und Hemiplegie, nicht näher bezeichnet
G301	1,80%	2,17%	3,97%	Alzheimer-Krankheit mit spätem Beginn
F001	1,76%	2,20%	3,96%	Demenz bei Alzheimer-Krankheit, mit spätem Beginn (Typ 1)
G810	1,72%	2,25%	3,97%	Schlaffe Hemiparese und Hemiplegie
F063	1,41%	1,57%	2,98%	Organische affektive Störungen
F070	1,36%	1,79%	3,15%	Organische Persönlichkeitsstörung

F069	1,23%	2,31%	3,54%	Nicht näher bezeichnete organische psychische Störung aufgrund einer Schädigung oder Funktionsstörung des Gehirns oder einer körperlichen Krankheit
G811	1,22%	1,56%	2,78%	Spastische Hemiparese und Hemiplegie

3.9.5.2.7 Analyse der Diagnosen in der Gruppe mit inzidentem Off-Label-Use (IOLU)

Obwohl die IOLU-Gruppe 85% der OLU-Gruppe ausmachte und damit kaum eine Anreicherung darstellte, wurde auch die IOLU-Gruppe untersucht angesichts des Verdachtes, daß der Off-Label-Use zumindest teilweise auf unvollständige Kodierung zurückzuführen sein könnte.

In der IOLU-Gruppe waren 4.780 Diagnosen mit insgesamt 5.148.533 Nennungen

zu sichten. Von den 4.780 Diagnosen wurden unter der Annahme, daß es sich mit hoher Wahrscheinlichkeit um somatische Komorbiditäten ohne direkten Bezug zur Verordnung von Citalopram handelte, nur diejenigen geprüft, die psychische und neurologische Krankheiten und Symptome adressieren (also aus Kapitel F und G und R der ICD).

Im Kapitel F ergaben sich 277 Diagnosen mit 477.029 Nennungen (bei einer Gruppengröße von n=280.295). Damit waren also letztlich nahezu alle nach ICD kodierbaren psychischen Krankheiten – bis auf diejenigen, die den in-label-use definieren – vertreten. Indem die Zahl der Nennungen die Gruppengröße deutlich überstieg, widerspiegeln zahlreiche Kodes die bei psychischen Krankheiten nach derzeitigen Krankheitskonzepten häufigen Komorbiditäten mit mehreren psychischen Krankheiten (z.B. Substanzabhängigkeiten mit Angststörungen). Im Vergleich zu den Ergebnissen für die OLU-Gruppe fanden sich keine erwähnenswerten Unterschiede (Tab. 3.9.5.2.6.5).

Tabelle 3.9.5.2.6.5: Verordnung von Citalopram außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als inzidenter Off-Label-Use (IOLU): die 60 am häufigsten genannten Diagnosen aus ICD-Kapitel F

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an IOLU-Gruppe
F03	Nicht näher bezeichnete Demenz	30011	6,3%	10,7%
F412	Angst und depressive Störung, gemischt	27368	5,7%	9,8%
F432	Anpassungsstörungen	25858	5,4%	9,2%
F459	Somatoforme Störung, nicht näher bezeichnet	25311	5,3%	9,0%
F341	Dysthymia	16553	3,5%	5,9%
F419	Angststörung, nicht näher bezeichnet	15125	3,2%	5,4%
F171	Psychische und Verhaltensstörungen durch Tabak: Schädlicher Gebrauch	14337	3,0%	5,1%
F480	Neurasthenie	14318	3,0%	5,1%
F411	Generalisierte Angststörung	12742	2,7%	4,5%
F200	Paranoide Schizophrenie	10314	2,2%	3,7%
F001	Demenz bei Alzheimer-Krankheit, mit spätem Beginn (Typ 1)	9839	2,1%	3,5%
F430	Akute Belastungsreaktion	9299	1,9%	3,3%
F102	Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol: Abhängigkeitssyndrom	8976	1,9%	3,2%

F069	Nicht näher bezeichnete organische psychische Störung aufgrund einer Schädigung oder Funktionsstörung des Gehirns oder einer körperlichen Krankheit	8467	1,8%	3,0%
F450	Somatisierungsstörung	8368	1,8%	3,0%
F070	Organische Persönlichkeitsstörung	7666	1,6%	2,7%
F063	Organische affektive Störungen	7514	1,6%	2,7%
F439	Reaktion auf schwere Belastung, nicht näher bezeichnet	6329	1,3%	2,3%
F019	Vaskuläre Demenz, nicht näher bezeichnet	6211	1,3%	2,2%
F101	Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol: Schädlicher Gebrauch	5618	1,2%	2,0%
F29	Nicht näher bezeichnete nichtorganische Psychose	5488	1,2%	2,0%
F172	Psychische und Verhaltensstörungen durch Tabak: Abhängigkeitssyndrom	5058	1,1%	1,8%
F209	Schizophrenie, nicht näher bezeichnet	4789	1,0%	1,7%
F458	Sonstige somatoforme Störungen	4568	1,0%	1,6%
F009	Demenz bei Alzheimer-Krankheit, nicht näher bezeichnet	4202	0,9%	1,5%
F051	Delir bei Demenz	4029	0,8%	1,4%
F018	Sonstige vaskuläre Demenz	4021	0,8%	1,4%
F002	Demenz bei Alzheimer-Krankheit, atypische oder gemischte Form	3889	0,8%	1,4%
F431	Posttraumatische Belastungsstörung	3673	0,8%	1,3%
F4541	Chronische Schmerzstörung mit somatischen und psychischen Faktoren	3616	0,8%	1,3%
F013	Gemischte kortikale und subkortikale vaskuläre Demenz	3581	0,8%	1,3%
F205	Schizophrenes Residuum	3425	0,7%	1,2%
F067	Leichte kognitive Störung	3275	0,7%	1,2%
F220	Wahnhafte Störung	2758	0,6%	1,0%
F799	Nicht näher bezeichnete Intelligenzminderung: Ohne Angabe einer Verhaltensstörung	2752	0,6%	1,0%
F99	Psychische Störung ohne nähere Angabe	2710	0,6%	1,0%
F452	Hypochondrische Störung	2623	0,5%	0,9%
F079	Nicht näher bezeichnete organische Persönlichkeits- und Verhaltensstörung aufgrund einer Krankheit, Schädigung oder Funktionsstörung des Gehirns	2590	0,5%	0,9%
F192	Psychische und Verhaltensstörungen durch multiplen Substanzgebrauch und Konsum anderer psychotroper Substanzen: Abhängigkeitssyndrom	2565	0,5%	0,9%
F251	Schizoaffektive Störung, gegenwärtig depressiv	2403	0,5%	0,9%
F522	Versagen genitaler Reaktionen	2396	0,5%	0,9%
F011	Multiinfarkt-Demenz	2375	0,5%	0,8%
F451	Undifferenzierte Somatisierungsstörung	2348	0,5%	0,8%
F062	Organische wahnhafte [schizophreniforme] Störung	2294	0,5%	0,8%

F6031	Emotional instabile Persönlichkeitsstörung: Borderline-Typ	2227	0,5%	0,8%
F401	Soziale Phobien	2185	0,5%	0,8%
F068	Sonstige näher bezeichnete organische psychische Störungen aufgrund einer Schädigung oder Funktionsstörung des Gehirns oder einer körperlichen Krankheit	2146	0,4%	0,8%
F100	Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol: Akute Intoxikation [akuter Rausch]	2091	0,4%	0,7%
F259	Schizoaffektive Störung, nicht näher bezeichnet	2074	0,4%	0,7%
F409	Phobische Störung, nicht näher bezeichnet	2063	0,4%	0,7%
F012	Subkortikale vaskuläre Demenz	2059	0,4%	0,7%
F078	Sonstige organische Persönlichkeits- und Verhaltensstörungen aufgrund einer Krankheit, Schädigung oder Funktionsstörung des Gehirns	1995	0,4%	0,7%
F609	Persönlichkeitsstörung, nicht näher bezeichnet	1987	0,4%	0,7%
F4540	Anhaltende somatoforme Schmerzstörung	1986	0,4%	0,7%
F510	Nichtorganische Insomnie	1863	0,4%	0,7%
F438	Sonstige Reaktionen auf schwere Belastung	1793	0,4%	0,6%
F422	Zwangsgedanken und -handlungen, gemischt	1789	0,4%	0,6%
F106	Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol: Amnestisches Syndrom	1758	0,4%	0,6%
F103	Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol: Entzugssyndrom	1710	0,4%	0,6%
F519	Nichtorganische Schlafstörung, nicht näher bezeichnet	1664	0,3%	0,6%

Aus dem Kapitel G verblieben 313 Diagnosen mit 275.056 Nennungen (bei einer Gruppengröße von n=280.295). Am häufigsten wurde G819 (Hemiparese und Hemiplegie, nicht näher bezeichnet) genannt (Tab. 3.9.5.2.6.7). Im Vergleich zu den Ergebnissen für die OLU-Gruppe fanden sich keine erwähnenswerten Unterschiede (Tab. 3.9.5.2.6.7).

Tabelle 3.9.5.2.6.7: Verordnung von Citalopram außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als inzidenter Off-Label-Use (IOLU): die 60 am häufigsten genannten Diagnosen aus ICD-Kapitel G

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an IOLU-Gruppe
G819	Hemiparese und Hemiplegie, nicht näher bezeichnet	13007	4,7%	4,6%
G810	Schlaffe Hemiparese und Hemiplegie	11436	4,2%	4,1%
G479	Schlafstörung, nicht näher bezeichnet	10571	3,8%	3,8%
G629	Polyneuropathie, nicht näher bezeichnet	10435	3,8%	3,7%
G301	Alzheimer-Krankheit mit spätem Beginn	9854	3,6%	3,5%
G439	Migräne, nicht näher bezeichnet	9656	3,5%	3,4%
G409	Epilepsie, nicht näher bezeichnet	9163	3,3%	3,3%
G470	Ein- und Durchschlafstörungen	8794	3,2%	3,1%
G632	Diabetische Polyneuropathie	8034	2,9%	2,9%
G560	Karpaltunnel-Syndrom	7613	2,8%	2,7%

G2090	Primäres Parkinson-Syndrom, nicht näher bezeichnet: Ohne Wirkungsfluktuation	7373	2,7%	2,6%
G811	Spastische Hemiparese und Hemiplegie	7187	2,6%	2,6%
G309	Alzheimer-Krankheit, nicht näher bezeichnet	6047	2,2%	2,2%
G510	Fazialisparese	5194	1,9%	1,9%
G442	Spannungskopfschmerz	5079	1,8%	1,8%
G4739	Schlafapnoe, nicht näher bezeichnet	4548	1,7%	1,6%
G402	Lokalisationsbezogene (fokale) (partielle) symptomatische Epilepsie und epileptische Syndrome mit komplexen fokalen Anfällen	4187	1,5%	1,5%
G2581	Syndrom der unruhigen Beine [Restless-Legs-Syndrom]	3995	1,5%	1,4%
G4731	Obstruktives Schlafapnoe-Syndrom	3935	1,4%	1,4%
G359	Multiple Sklerose, nicht näher bezeichnet	3515	1,3%	1,3%
G308	Sonstige Alzheimer-Krankheit	3320	1,2%	1,2%
G4592	Zerebrale transitorische Ischämie, nicht näher bezeichnet: Komplette Rückbildung innerhalb von 1 bis 24 Stunden	3155	1,1%	1,1%
G551	Kompression von Nervenwurzeln und Nervenplexus bei Bandscheibenschäden	3056	1,1%	1,1%
G2010	Primäres Parkinson-Syndrom mit mäßiger bis schwerer Beeinträchtigung: Ohne Wirkungsfluktuation	2526	0,9%	0,9%
G430	Migräne ohne Aura [Gewöhnliche Migräne]	2433	0,9%	0,9%
G401	Lokalisationsbezogene (fokale) (partielle) symptomatische Epilepsie und epileptische Syndrome mit einfachen fokalen Anfällen	2295	0,8%	0,8%
G431	Migräne mit Aura [Klassische Migräne]	2163	0,8%	0,8%
G406	Grand-mal-Anfälle, nicht näher bezeichnet (mit oder ohne Petit mal)	2066	0,8%	0,7%
G403	Generalisierte idiopathische Epilepsie und epileptische Syndrome	2001	0,7%	0,7%
G319	Degenerative Krankheit des Nervensystems, nicht näher bezeichnet	1888	0,7%	0,7%
G2000	Primäres Parkinson-Syndrom mit fehlender oder geringer Beeinträchtigung: Ohne Wirkungsfluktuation	1848	0,7%	0,7%
G934	Enzephalopathie, nicht näher bezeichnet	1841	0,7%	0,7%
G408	Sonstige Epilepsien	1822	0,7%	0,7%
G4599	Zerebrale transitorische Ischämie, nicht näher bezeichnet: Verlauf der Rückbildung nicht näher bezeichnet	1723	0,6%	0,6%
G3510	Multiple Sklerose mit vorherrschend schubförmigem Verlauf: Ohne Angabe einer akuten Exazerbation oder Progression	1589	0,6%	0,6%
G580	Interkostalneuropathie	1518	0,6%	0,5%
G250	Essentieller Tremor	1462	0,5%	0,5%
G473	Schlafapnoe	1430	0,5%	0,5%
G2011	Primäres Parkinson-Syndrom mit mäßiger bis schwerer Beeinträchtigung: Mit Wirkungsfluktuation	1416	0,5%	0,5%

G573	Läsion des N. fibularis (peronaeus) communis	1411	0,5%	0,5%
G300	Alzheimer-Krankheit mit frühem Beginn	1409	0,5%	0,5%
G500	Trigeminusneuralgie	1384	0,5%	0,5%
G9388	Sonstige näher bezeichnete Krankheiten des Gehirns	1336	0,5%	0,5%
G562	Läsion des N. ulnaris	1278	0,5%	0,5%
G6288	Sonstige näher bezeichnete Polyneuropathien	1185	0,4%	0,4%
G8249	Spastische Tetraparese und Tetraplegie: Nicht näher bezeichnet	1183	0,4%	0,4%
G478	Sonstige Schlafstörungen	1165	0,4%	0,4%
G219	Sekundäres Parkinson-Syndrom, nicht näher bezeichnet	1163	0,4%	0,4%
G448	Sonstige näher bezeichnete Kopfschmerzsyndrome	1115	0,4%	0,4%
G259	Extrapyramidale Krankheit oder Bewegungsstörung, nicht näher bezeichnet	1097	0,4%	0,4%
G832	Monoparese und Monoplegie einer oberen Extremität	1097	0,4%	0,4%
G839	Lähmungssyndrom, nicht näher bezeichnet	1077	0,4%	0,4%
G310	Umschriebene Hirnatrophie	1006	0,4%	0,4%
G621	Alkohol-Polyneuropathie	966	0,4%	0,3%
G931	Anoxische Hirnschädigung, anderenorts nicht klassifiziert	943	0,3%	0,3%
G211	Sonstiges arzneimittelinduziertes Parkinson-Syndrom	942	0,3%	0,3%
G468	Sonstige Syndrome der Hirngefäße bei zerebrovaskulären Krankheiten	924	0,3%	0,3%
G460	Arteria-cerebri-media-Syndrom	909	0,3%	0,3%
G936	Hirnödem	900	0,3%	0,3%
G919	Hydrozephalus, nicht näher bezeichnet	896	0,3%	0,3%

Aus dem Kapitel R verblieben 220 Diagnosen mit 388.740 Nennungen (bei einer Gruppengröße von n=280.295). Am häufigsten wurde R32 (Nicht näher bezeichnete Harninkontinenz) genannt (Tab. 3.9.5.2.6.8). Ob dem Kode R521 (Chronischer unbeeinflussbarer Schmerz; n=2743; 0,7%/1,0%) Relevanz im Sinne eines beabsichtigten Off-Label-Use zukommt, soll dahingestellt bleiben. Ansonsten ergaben sich jedenfalls keine Symptome, denen ein beabsichtigter Off-Label-Use gegolten haben könnte.

Tabelle 3.9.5.2.6.8: Verordnung von Citalopram außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als inzidenter Off-Label-Use (IOLU): die 60 am häufigsten genannten Diagnosen aus ICD-Kapitel R

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
R32	Nicht näher bezeichnete Harninkontinenz	33849	8,7%	12,1%
R15	Stuhlinkontinenz	20452	5,3%	7,3%
R42	Schwindel und Taumel	19052	4,9%	6,8%
R522	Sonstiger chronischer Schmerz	14052	3,6%	5,0%
R268	Sonstige und nicht näher bezeichnete Störungen des Ganges und der Mobilität	12467	3,2%	4,4%

R11	Übelkeit und Erbrechen	11408	2,9%	4,1%
R53	Unwohlsein und Ermüdung	11057	2,8%	3,9%
R470	Dysphasie und Aphasie	10190	2,6%	3,6%
R51	Kopfschmerz	10128	2,6%	3,6%
R55	Synkope und Kollaps	9367	2,4%	3,3%
R060	Dyspnoe	9012	2,3%	3,2%
R104	Sonstige und nicht näher bezeichnete Bauchschmerzen	8436	2,2%	3,0%
R471	Dysarthrie und Anarthrie	7766	2,0%	2,8%
R139	Sonstige und nicht näher bezeichnete Dysphagie	6671	1,7%	2,4%
R103	Schmerzen mit Lokalisation in anderen Teilen des Unterbauches	6418	1,7%	2,3%
R451	Ruhelosigkeit und Erregung	6347	1,6%	2,3%
R296	Sturzneigung, anderenorts nicht klassifiziert	5750	1,5%	2,1%
R391	Sonstige Miktionsstörungen	5423	1,4%	1,9%
R101	Schmerzen im Bereich des Oberbauches	5218	1,3%	1,9%
R600	Umschriebenes Ödem	5187	1,3%	1,9%
R130	Dysphagie mit Beaufsichtigungspflicht während der Nahrungsaufnahme	5172	1,3%	1,8%
R529	Schmerz, nicht näher bezeichnet	4928	1,3%	1,8%
R31	Nicht näher bezeichnete Hämaturie	4793	1,2%	1,7%
R263	Immobilität	4760	1,2%	1,7%
R074	Brustschmerzen, nicht näher bezeichnet	4632	1,2%	1,7%
R633	Ernährungsprobleme und unsachgemäße Ernährung	4571	1,2%	1,6%
R410	Orientierungsstörung, nicht näher bezeichnet	4549	1,2%	1,6%
R05	Husten	4372	1,1%	1,6%
R000	Tachykardie, nicht näher bezeichnet	3999	1,0%	1,4%
R33	Harnverhaltung	3774	1,0%	1,3%
R609	Ödem, nicht näher bezeichnet	3692	0,9%	1,3%
R400	Somnolenz	3184	0,8%	1,1%
R634	Abnorme Gewichtsabnahme	3122	0,8%	1,1%
R521	Chronischer unbeeinflussbarer Schmerz	2743	0,7%	1,0%
R001	Bradykardie, nicht näher bezeichnet	2725	0,7%	1,0%
R64	Kachexie	2484	0,6%	0,9%
R942	Abnorme Ergebnisse von Lungenfunktionsprüfungen	2374	0,6%	0,8%
R14	Flatulenz und verwandte Zustände	2334	0,6%	0,8%
R201	Hypästhesie der Haut	2271	0,6%	0,8%
R260	Ataktischer Gang	2259	0,6%	0,8%
R478	Sonstige und nicht näher bezeichnete Sprech- und Sprachstörungen	2240	0,6%	0,8%
R202	Parästhesie der Haut	2224	0,6%	0,8%
R509	Fieber, nicht näher bezeichnet	2098	0,5%	0,7%
R730	Abnormer Glukosetoleranztest	2061	0,5%	0,7%
R568	Sonstige und nicht näher bezeichnete Krämpfe	2054	0,5%	0,7%
R252	Krämpfe und Spasmen der Muskulatur	2051	0,5%	0,7%

R450	Nervosität	1946	0,5%	0,7%
R54	Senilität	1941	0,5%	0,7%
R295	Neurologischer Neglect	1894	0,5%	0,7%
R251	Tremor, nicht näher bezeichnet	1891	0,5%	0,7%
R040	Epistaxis	1826	0,5%	0,7%
R650	Systemisches inflammatorisches Response-Syndrom [SIRS] infektiöser Genese ohne Organkomplikationen	1812	0,5%	0,6%
R262	Gehbeschwerden, anderenorts nicht klassifiziert	1752	0,5%	0,6%
R35	Polyurie	1705	0,4%	0,6%
R651	Systemisches inflammatorisches Response-Syndrom [SIRS] infektiöser Genese mit Organkomplikationen	1700	0,4%	0,6%
R208	Sonstige und nicht näher bezeichnete Sensibilitätsstörungen der Haut	1651	0,4%	0,6%
R520	Akuter Schmerz	1624	0,4%	0,6%
R270	Ataxie, nicht näher bezeichnet	1618	0,4%	0,6%
R490	Dysphonie	1615	0,4%	0,6%
R740	Erhöhung der Transaminasenwerte und des Laktat-Dehydrogenase-Wertes [LDH]	1558	0,4%	0,6%

3.9.5.3 Bewertung:

Citalopram wurde wahrscheinlich mit etwa 20% off-label verordnet bei einer Vielzahl von Indikationen, die das gesamte Spektrum psychischer Krankheiten umfassen, wobei aber nicht zu ermessen ist, welchem Anteil eine – durch Nicht-Kodieren der eigentlich indizierenden Nebendiagnose Depression - unvollständige Kodierung zugrunde liegt. Die zusätzliche Analyse des inzidenten Off-Label-Use erlaubte keine zusätzlichen Erkenntnisse. Zu den Off-Label-Indikationen gehören psychische Krankheiten, für die keine zugelassenen Arzneimittel zur Verfügung stehen. Dahinter verbirgt sich das grundsätzliche Problem, daß Psychopharmaka – aus guten Gründen – für spezifische diagnostische Entitäten zugelassen werden, daß diese Entitäten aber „nur“ historisch gewachsene Konstrukte ohne objektive, externe Validierungskriterien darstellen und infolge dessen in der Praxis die Psychopharmakotherapie durch Syndrome und Symptome indiziert wird, also unabhängig von der in der ICD niedergelegten und hypothetisch nosologischen Klassifikation. Dies führt – in besagter Praxis – auch dazu, daß der Arzt pflichtgemäß den zum verordneten Arzneimittel passenden ICD-Kode kodiert, auch wenn er „zweifelt“, ob dieser Kode tatsächlich zum Patienten „passt“. Das lässt sich nicht quantifizieren, spiegelt sich aber indirekt in der Dominanz unspezifischer Kodes wider.

Zwar lagen die Verordnungen unterhalb des zugelassenen Mindestalters (18 Jahre) im Promille-Bereich, angesichts der hohen Prävalenzen betrifft dies aber quantitativ relevante Patientengruppen.

Das weibliche Geschlecht hatte einen Anteil von 70% an den Versicherten, was etablierten Befunden zur Depression entspricht.

3.9.5.3.1 OLU-Relevanz aus Perspektive seltener Krankheiten

Da psychische Krankheiten historisch gewachsene Konstrukte und Konventionen darstellen, die bisher nicht durch eindeutige – z.B. biologische – Marker abschließend definiert werden können, ist es bisher letztlich kaum möglich, seltene psychische Krankheiten entsprechend internationalen Definitionen von anderen Krankheiten abschließend abzugrenzen, soweit die psychische Störung

nicht als Symptom einer anderen Krankheit erkannt wurde. Wurde aber die psychische Störung als Symptom einer anderen – somatischen - Krankheit erkannt, dann wird diese Krankheit und die psychische Störung allenfalls syndromal als Komorbidität kodiert (und die Zuständigkeit wechselt vom Fachgebiet der Psychiatrie in das jeweils zuständige somatische Fachgebiet). Folglich gibt es bisher keine psychische Krankheit, die aus sich selbst heraus die Kriterien einer seltenen Krankheit erfüllen würde. Das kann sich ändern, wenn sich durch Biomarker, z.B. molekulargenetische Biomarker, spezifische Entitäten von den hochprävalenten psychischen Krankheiten nach derzeitiger rein phänomenologischer Klassifikation abgrenzen lassen.

Abgesehen davon könnten Antidepressiva wie Citalopram auch bei Fehlen einer zugelassenen Indikation zur Behandlung singulärer Symptome einer seltenen Krankheit eingesetzt werden. Hier wurde in Übereinstimmung mit der Literatur ein potentieller Off-Label-Use bei amyotropher Lateralsklerose (ALS) möglicherweise mit dem Zielsymptom der pseudobulbären emotionalen Labilität ("pathologisches Lachen und Weinen") identifiziert.

3.9.5.3.2 OLU-Relevanz aus quantitativer Perspektive

Wahrscheinlich etwa 20% (mit nicht zu ermessendem Anteil zugrunde liegender unvollständiger Kodierung) der Verordnungen (mindestens eine Dosis an eine Person) gelten dem Off-Label-Use bei einer Vielzahl von Krankheiten, darunter auch zahlreiche Krankheiten, für die keine zugelassenen Arzneimittel zur Verfügung stehen.

3.9.6 Clomipramin (N06AA04)

3.9.6.1 Anwendungsgebiete (2000/2009)

- Depressive Erkrankungen,
- Zwangsstörungen, Phobien und Panikstörungen,
- Langfristige Schmerzbehandlung im Rahmen eines therapeutischen Gesamtkonzeptes,
- Schlaflähmung,
- plötzlicher Verlust der Muskelspannung (Kataplexie),
- Halluzinationen bei zwanghaften Schlafanfällen während des Tages (hypnagoge Halluzinationen bei Narkolepsie).
- Bei funktioneller Enuresis nocturna können Kinder nach dem 5. Lebensjahr und nach Ausschluss organischer Ursachen im Rahmen eines therapeutischen Gesamtkonzeptes mit Anafranil ® 10 mg/25 mg behandelt werden.

Die optimale Behandlungsdauer ist nicht formal festgeschrieben.

Mindestalter 5 Jahre, aber nicht für jede Indikation, was nicht gewürdigt werden konnte.

Operationalisierung der Anwendungsgebiete:

- R45.8 Sonstige Symptome, die die Stimmung betreffen, Suizidalität, Suizidgedanken
- F06.3 Organische affektive Störungen
- F25.1 Schizoaffektive 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
- F41.0 Panikstörung [episodisch paroxysmale Angst]
- F42.- Zwangsstörung
- F40.- Phobische Störungen
- G47.4 Narkolepsie und Kataplexie
- R52.1 Chronischer unbeeinflussbarer Schmerz
- R52.2 Sonstiger chronischer Schmerz
- R52.9 Schmerz, nicht näher bezeichnet
- F98.0 Nichtorganische Enuresis
- R32 Nicht näher bezeichnete Harninkontinenz

Kritik der Operationalisierung:

Die Operationalisierbarkeit wurde als sehr gut bewertet. Kontraindikationen konnten – wie generell – aus Gründen der Effizienz nicht berücksichtigt werden.

3.9.6.2 Ergebnisse:

3.9.6.2.1 Übersicht: Verordnungen nach Altersgruppen

Mit Clomipramin wurden n=74.246 (OLU + ILU) bzw. n=71.979 (ILU + IOLU) Patienten behandelt (Tab. 3.9.6.2.1.1). Bei 99,96% der Patienten standen der Auswertung ambulant und ggf. anläßlich eines stationären Aufenthaltes im Beobachtungszeitraum kodierte Diagnosen, bei dem Rest ausschließlich anläßlich eines stationären Aufenthaltes kodierte Diagnosen zur Verfügung. Patienten mit IOLU machten etwa 75% der OLU-Patienten aus, weshalb auf gesonderte Sichtung der Diagnosen in der IOLU-Gruppe verzichtet wird. In erster Betrachtung gemäß Operationalisierung betrug ILU 88%, OLU 12% bzw. IOLU 9%.

Tabelle 3.9.6.2.1.1: Verordnung von Clomipramin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU)

	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU	Anteil IOLU an OLU	Anteil ambulant
	6770	65209	9037	74,91%	
total	71979		74246		
total	9,4%	87,8%	12,2%		
ambulant	7594	64010	10206	74,41%	
	71604		74216		
	10,6%	86,2%	13,8%		99,96%

Die drei Gruppen (ILU, OLU, IOLU) wiesen – soweit die Datenschutzregelung dies ermessen lässt - grundsätzlich ähnliche Altersverteilungen mit Häufungen in der 4. bis 7. Dekade auf (Tab. 3.9.6.2.1.2, Abb. 3.9.6.2.2.1).

Tabelle 3.9.6.2.1.2: Verordnung von Clomipramin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU
< 1	30		30
1 < 14	77	232	101
14 < 18	98	371	122
18 < 30	479	3948	607
30 < 40	668	6340	891
40 < 50	1333	13279	1788
50 < 60	1330	15394	1782
60 < 70	1076	10721	1447
70 < 80	1126	10286	1492
80 < 90	520	4149	720
90 < 100	61	487	84
>= 100		30	30
subtotal min	6769	65208	9036
subtotal max	6798	65237	9094
total min	71977		74244

total max	72035		74331
total min	9,4%	87,8%	12,2%
total max	9,4%	87,8%	12,2%

3.9.6.2.2 Übersicht: Verordnungen nach Geschlecht und Altersgruppen

Bei einem Anteil des weiblichen Geschlechts von etwa 66% („1“) lag die Quote des OLU beim männlichen Geschlecht („2“) um etwa relativ 29% höher als beim weiblichen Geschlecht (Tab. 3.9.6.2.2.1; Abb. 3.9.6.2.2.1).

Tabelle 3.9.6.2.2.1: Verordnung von Clomipramin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht (1=w, 2=m) (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	SEX	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU	SEX	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU
< 1	1				2	30	0	30
1 < 14	1	30	81	37	2	54	151	64
14 < 18	1	56	208	69	2	42	163	53
18 < 30	1	252	2133	308	2	227	1815	299
30 < 40	1	337	3608	438	2	331	2732	453
40 < 50	1	685	8193	913	2	648	5086	875
50 < 60	1	735	10110	989	2	595	5284	793
60 < 70	1	640	7535	880	2	436	3186	567
70 < 80	1	725	7847	965	2	401	2439	527
80 < 90	1	382	3466	537	2	138	683	183
90 < 100	1	50	443	70	2	30	44	30
>= 100	1		30	30	2	0	30	0
subtotal min		3863	43625	5207		2874	21584	3816
subtotal max		3892	43654	5236		2932	21613	3874
total min		47488		48832		24458		25400
total max		47546		48890		24545		25487
total min		8,1%	89,3%	10,7%		11,8%	85,0%	15,0%
total max		8,2%	89,3%	10,7%		11,9%	84,8%	15,2%
total min								74232
total max								74377
total min				65,8%				34,2%
total max				65,7%				34,3%

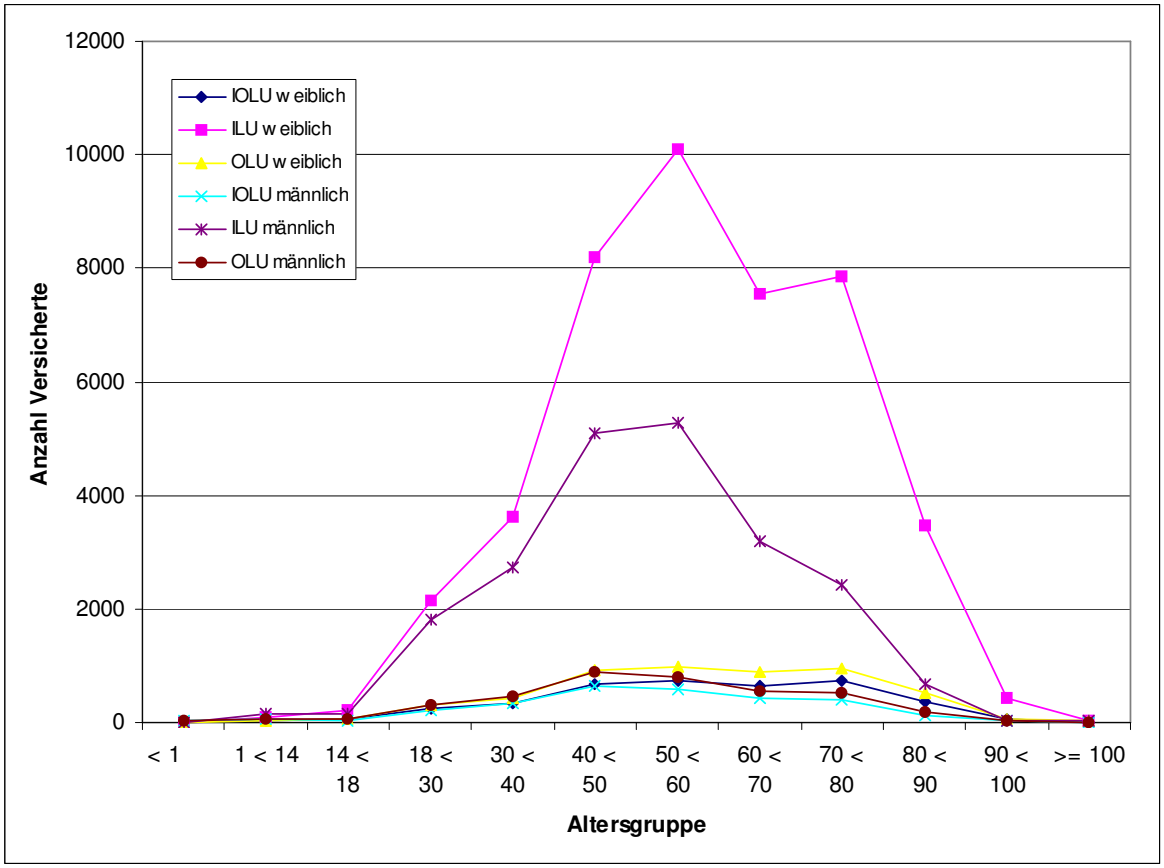


Abbildung 3.9.6.2.2.1: Verordnung von Clomipramin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht

3.9.6.2.3 Analyse der Diagnosen in der In-Label-Gruppe

In der ILU-Gruppe fanden sich 170.982 Nennungen von Kodes gemäß Operationalisierung, also mehr als das Doppelte der Größe der ILU-Gruppe (Tab. 3.9.6.2.3.1). Ursachen können nur Mehrfachkodierungen sein, also Komorbiditäten und oder infolge zwischen Ärzten und über die Quartale variierender Kodiergewohnheiten wechselnde Kodes, auch unterschiedliche Kodes zum selben Sachverhalt. Dennoch ist sicher, daß jedem Versicherten der ILU-Gruppe mindestens einmal einer dieser In-Label-Kodes zugeordnet wurde.

Tabelle 3.9.6.2.3.1: Verordnung von Clomipramin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU): Versicherte mit Nennung der Indikationen

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen	Anteil an ILU total
F063	Organische affektive Störungen	743	0,4%	1,14%
F251	Schizoaffektive Störung, gegenwärtig depressiv	1136	0,7%	1,74%
F313	Bipolare affektive Störung, gegenwärtig leichte oder mittelgradige depressive Episode	976	0,6%	1,50%
F314	Bipolare affektive Störung, gegenwärtig schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome	906	0,5%	1,39%

F315	Bipolare affektive Psychose, gegenwärtig schwere depressive Episode mit psychotischen Symptomen	264	0,2%	0,40%
F316	Bipolare affektive Psychose, gegenwärtig gemischte Episode	376	0,2%	0,58%
F320	Leichte depressive Episode	4277	2,5%	6,56%
F321	Mittelgradige depressive Episode	13579	7,9%	20,82%
F322	Schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome	10621	6,2%	16,29%
F323	Schwere depressive Episode mit psychotischen Symptomen	2152	1,3%	3,30%
F328	Sonstige depressive Episoden	5963	3,5%	9,14%
F329	Depressive Episode, nicht näher bezeichnet	37265	21,8%	57,15%
F330	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig leichte Episode	2954	1,7%	4,53%
F331	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig mittelgradige Episode	10420	6,1%	15,98%
F332	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode ohne psychotische Symptome	8916	5,2%	13,67%
F333	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode mit psychotischen Symptomen	2149	1,3%	3,30%
F334	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig remittiert	1725	1,0%	2,65%
F338	Sonstige rezidivierende depressive Störungen	1554	0,9%	2,38%
F339	Rezidivierende depressive Störung, nicht näher bezeichnet	7391	4,3%	11,33%
F341	Dysthymia	8375	4,9%	12,84%
F380	Andere einzelne affektive Störungen	76	0,0%	0,12%
F381	Andere rezidivierende affektive Störungen	44	0,0%	0,07%
F388	Sonstige näher bezeichnete affektive Störungen	56	0,0%	0,09%
F39	Nicht näher bezeichnete affektive Störung	220	0,1%	0,34%
F400	Agoraphobie	299	0,2%	0,46%
F4000	Agoraphobie: Ohne Angabe einer Panikstörung	519	0,3%	0,80%
F4001	Agoraphobie: Mit Panikstörung	1319	0,8%	2,02%
F401	Soziale Phobien	1476	0,9%	2,26%
F402	Spezifische (isolierte) Phobien	868	0,5%	1,33%
F408	Sonstige phobische Störungen	374	0,2%	0,57%
F409	Phobische Störung, nicht näher bezeichnet	1361	0,8%	2,09%
F410	Panikstörung [episodisch paroxysmale Angst]	7987	4,7%	12,25%
F420	Vorwiegend Zwangsgedanken oder Grübelzwang	2490	1,5%	3,82%
F421	Vorwiegend Zwangshandlungen [Zwangsrituale]	2689	1,6%	4,12%
F422	Zwangsgedanken und -handlungen, gemischt	4915	2,9%	7,54%
F428	Sonstige Zwangsstörungen	508	0,3%	0,78%
F429	Zwangsstörung, nicht näher bezeichnet	4231	2,5%	6,49%
F980	Nichtorganische Enuresis	150	0,1%	0,23%
G474	Narkolepsie und Kataplexie	701	0,4%	1,08%
R32	Nicht näher bezeichnete Harninkontinenz	5681	3,3%	8,71%
R458	Sonstige Symptome, die die Stimmung betreffen	888	0,5%	1,36%
R521	Chronischer unbeeinflussbarer Schmerz	1652	1,0%	2,53%

R522	Sonstiger chronischer Schmerz	7825	4,6%	12,00%
R529	Schmerz, nicht näher bezeichnet	2911	1,7%	4,46%
		170982		
	ILU total			65209

Quantitativ führend war die „Depressive Episode, nicht näher bezeichnet“, während die (rezidivierenden) depressiven Episoden demgegenüber einen vergleichsweise geringen Anteil hatten. Die Dominanz der „Depressiven Episode, nicht näher bezeichnet“ ist am ehesten einem Trend zu unspezifischem Kodieren zuzuschreiben.

3.9.6.2.4 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen

Das Mindestalter gemäß zugelassenen Anwendungsgebieten liegt bei 5 Jahren. Da die Standardabfrage diese Altersgrenze aus Effizienzgründen nicht enthielt, kann der Off-Label-Use durch Unterschreiten des Mindestalters nicht ermittelt werden. Gemäß Tabellen 3.9.6.2.2.1 und 3.9.6.2.4.1 wurden allenfalls n=30 männliche Kinder jünger als 1 Jahr mit Clomipramin behandelt, weshalb es infolge der Datenschutzregel unmöglich war, den zugrunde liegenden Diagnosen nachzugehen.

Tabelle 3.9.6.2.4.1: Verordnung von Clomipramin im Alter von <18 Jahren (max/min gemäß Datenschutzregelung)

	IOLU	ILU	OLU
< 1 min	0,00139%	0,00000%	0,00135%
1 < 14 min	0,10698%	0,31248%	0,13604%
14 < 18 min	0,13615%	0,49970%	0,16432%
< 1 max	0,04165%	0,00000%	0,04036%
1 < 14 max	0,10689%	0,31212%	0,13588%
14 < 18 max	0,13604%	0,49912%	0,16413%

3.9.6.2.5 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen nach Geschlecht

Das Mindestalter gemäß zugelassenen Anwendungsgebieten liegt bei 5 Jahren. Da die Standardabfrage diese Altersgrenze aus Effizienzgründen nicht enthielt, kann der Off-Label-Use durch Unterschreiten des Mindestalters nicht ermittelt werden. Gemäß Tabellen 3.9.6.2.2.1 und 3.9.6.2.5.1 wurden allenfalls n=30 männliche Kinder jünger als 1 Jahr bzw. 0,04 ‰ der OLU-Gruppe mit Clomipramin behandelt, weshalb es infolge der Datenschutzregel unmöglich war, den zugrunde liegenden Diagnosen nachzugehen.

Tabelle 3.9.6.2.5.1: Verordnung von Clomipramin im Alter von <18 Jahren (max/min gemäß Datenschutzregelung) nach Geschlecht

	SEX	IOLU	ILU	OLU	SEX	IOLU	ILU	OLU
< 1 min	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,004%	0,000%	0,004%
1 < 14 min	1	0,002%	0,166%	0,076%	2	0,221%	0,594%	0,252%
14 < 18 min	1	0,118%	0,426%	0,141%	2	0,172%	0,642%	0,209%
< 1 max	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,122%	0,000%	0,118%
1 < 14 max	1	0,063%	0,166%	0,076%	2	0,220%	0,592%	0,251%
14 < 18 max	1	0,118%	0,425%	0,141%	2	0,171%	0,640%	0,208%

AGEGROUP	SEX	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU	SEX	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU
0 < 18 min	1	0,120%	0,592%	0,217%	2	0,397%	1,236%	0,465%
0 < 18 max	1	0,181%	0,591%	0,217%	2	0,513%	1,232%	0,577%

3.9.6.2.6 Analyse der Diagnosen in der Off-Label-Gruppe

In der OLU-Gruppe waren 730 Diagnosen mit 119.997 Nennungen zu sichten. Von den 730 Diagnosen wurden unter der Annahme, daß es sich mit hoher Wahrscheinlichkeit um somatische Komorbiditäten ohne direkten Bezug zur Verordnung von Clomipramin handelte, nur diejenigen geprüft, die psychische und neurologische Krankheiten oder Symptome adressieren (also aus Kapitel F und G und R der ICD).

Damit verblieben aus dem Kapitel F 64 Diagnosen mit 11.485 Nennungen (bei einer Gruppengröße von n=9.037). Damit war ein beträchtlicher Teil der nach ICD kodierbaren psychischen Krankheiten – abgesehen von denjenigen, die den in-label-use definieren – vertreten. Indem die Zahl der Nennungen die Gruppengröße überstieg, widerspiegeln zahlreiche Kodes vermutlich die bei psychischen Krankheiten nach derzeitigen Krankheitskonzepten häufigen Komorbiditäten mit mehreren psychischen Krankheiten (z.B. Substanzabhängigkeiten mit Angststörungen) und Diagnose-Wechsel im Beobachtungszeitraum.

Der F412 (Angst und depressive Störung, gemischt) führte mit 9% der Nennungen (11% der Patienten), gefolgt von F459 (Somatoforme Störung, nicht näher bezeichnet) mit 8% bzw. 10%; hier mag chronischer Schmerz, der aber nicht zusätzlich kodiert wurde, die Indikation gegeben haben, so daß eigentlich in-label-use bestanden haben könnte. Tabelle 3.9.6.2.6.1 gibt einen Überblick über die genannten Diagnosen, von denen viele als Motiv für einen Off-Label-Use grundsätzlich in Frage kommt, für die aber mit wenigen Ausnahmen (z.B. Angst und depressive Störung, gemischt, Akute Belastungsreaktion, Anpassungsstörungen) zugelassene Wirkstoffe zur Verfügung stehen. Daß Clomipramin assoziiert mit organischen Hirnaffektionen (Kodes F001, F009, F019, F03, F067, F069, F070, F079) verordnet wurde, kann „Fragen aufwerfen“, auch wenn diese Indikationen wahrscheinlich nicht die Zielindikationen darstellten, was sich anhand der vorliegenden Daten nicht klären lässt, aber grundsätzlich klärbar wäre. Immerhin ist aber denkbar, daß Clomipramin innerhalb des zweijährigen Beobachtungszeitraum zu einem Zeitpunkt verordnet wurde, zu dem diese Krankheiten nicht bestanden.

Tabelle 3.9.6.2.6.1: Verordnung von Clomipramin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): die genannten Diagnosen aus ICD-Kapitel F

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
F001	Demenz bei Alzheimer-Krankheit, mit spätem Beginn (Typ 1)	59	0,5%	0,7%
F009	Demenz bei Alzheimer-Krankheit, nicht näher bezeichnet	41	0,4%	0,5%
F019	Vaskuläre Demenz, nicht näher bezeichnet	48	0,4%	0,5%
F03	Nicht näher bezeichnete Demenz	351	3,1%	3,9%
F067	Leichte kognitive Störung	31	0,3%	0,3%
F069	Nicht näher bezeichnete organische psychische Störung aufgrund einer Schädigung oder Funktionsstörung des Gehirns oder einer körperlichen Krankheit	193	1,7%	2,1%

F070	Organische Persönlichkeitsstörung	141	1,2%	1,6%
F079	Nicht näher bezeichnete organische Persönlichkeits- und Verhaltensstörung aufgrund einer Krankheit, Schädigung oder Funktionsstörung des Gehirns	37	0,3%	0,4%
F100	Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol: Akute Intoxikation [akuter Rausch]	38	0,3%	0,4%
F101	Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol: Schädlicher Gebrauch	150	1,3%	1,7%
F102	Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol: Abhängigkeitssyndrom	249	2,2%	2,8%
F171	Psychische und Verhaltensstörungen durch Tabak: Schädlicher Gebrauch	458	4,0%	5,1%
F172	Psychische und Verhaltensstörungen durch Tabak: Abhängigkeitssyndrom	169	1,5%	1,9%
F192	Psychische und Verhaltensstörungen durch multiplen Substanzgebrauch und Konsum anderer psychotroper Substanzen: Abhängigkeitssyndrom	43	0,4%	0,5%
F200	Paranoide Schizophrenie	553	4,8%	6,1%
F201	Hebephrene Schizophrenie	31	0,3%	0,3%
F204	Postschizophrene Depression	30	0,3%	0,3%
F205	Schizophrenes Residuum	225	2,0%	2,5%
F208	Sonstige Schizophrenie	40	0,3%	0,4%
F209	Schizophrenie, nicht näher bezeichnet	327	2,8%	3,6%
F220	Wahnhafte Störung	135	1,2%	1,5%
F252	Gemischte schizoaffektive Störung	72	0,6%	0,8%
F259	Schizoaffektive Störung, nicht näher bezeichnet	109	0,9%	1,2%
F29	Nicht näher bezeichnete nichtorganische Psychose	377	3,3%	4,2%
F319	Bipolare affektive Störung, nicht näher bezeichnet	39	0,3%	0,4%
F411	Generalisierte Angststörung	675	5,9%	7,5%
F412	Angst und depressive Störung, gemischt	1022	8,9%	11,3%
F413	Andere gemischte Angststörungen	37	0,3%	0,4%
F419	Angststörung, nicht näher bezeichnet	674	5,9%	7,5%
F430	Akute Belastungsreaktion	220	1,9%	2,4%
F431	Posttraumatische Belastungsstörung	104	0,9%	1,2%
F432	Anpassungsstörungen	559	4,9%	6,2%
F438	Sonstige Reaktionen auf schwere Belastung	35	0,3%	0,4%
F439	Reaktion auf schwere Belastung, nicht näher bezeichnet	136	1,2%	1,5%
F450	Somatisierungsstörung	429	3,7%	4,7%
F451	Undifferenzierte Somatisierungsstörung	108	0,9%	1,2%
F452	Hypochondrische Störung	124	1,1%	1,4%
F4539	Somatoforme autonome Funktionsstörung: Nicht näher bezeichnetes Organ oder System	33	0,3%	0,4%
F4540	Anhaltende somatoforme Schmerzstörung	79	0,7%	0,9%
F4541	Chronische Schmerzstörung mit somatischen und psychischen Faktoren	153	1,3%	1,7%
F458	Sonstige somatoforme Störungen	285	2,5%	3,2%

F459	Somatoforme Störung, nicht näher bezeichnet	903	7,9%	10,0%
F480	Neurasthenie	303	2,6%	3,4%
F489	Neurotische Störung, nicht näher bezeichnet	104	0,9%	1,2%
F510	Nichtorganische Insomnie	73	0,6%	0,8%
F519	Nichtorganische Schlafstörung, nicht näher bezeichnet	45	0,4%	0,5%
F522	Versagen genitaler Reaktionen	168	1,5%	1,9%
F524	Ejaculatio praecox	77	0,7%	0,9%
F528	Sonstige sexuelle Funktionsstörungen, nicht verursacht durch eine organische Störung oder Krankheit	32	0,3%	0,4%
F54	Psychologische Faktoren oder Verhaltensfaktoren bei anderenorts klassifizierten Krankheiten	32	0,3%	0,4%
F6031	Emotional instabile Persönlichkeitsstörung: Borderline-Typ	54	0,5%	0,6%
F605	Anankastische [zwanghafte] Persönlichkeitsstörung	34	0,3%	0,4%
F609	Persönlichkeitsstörung, nicht näher bezeichnet	96	0,8%	1,1%
F6280	Andauernde Persönlichkeitsänderung bei chronischem Schmerzsyndrom	36	0,3%	0,4%
F701	Leichte Intelligenzminderung: Deutliche Verhaltensstörung, die Beobachtung oder Behandlung erfordert	74	0,6%	0,8%
F709	Leichte Intelligenzminderung: Ohne Angabe einer Verhaltensstörung	83	0,7%	0,9%
F711	Mittelgradige Intelligenzminderung: Deutliche Verhaltensstörung, die Beobachtung oder Behandlung erfordert	99	0,9%	1,1%
F718	Mittelgradige Intelligenzminderung: Sonstige Verhaltensstörung	42	0,4%	0,5%
F719	Mittelgradige Intelligenzminderung: Ohne Angabe einer Verhaltensstörung	63	0,5%	0,7%
F721	Schwere Intelligenzminderung: Deutliche Verhaltensstörung, die Beobachtung oder Behandlung erfordert	65	0,6%	0,7%
F799	Nicht näher bezeichnete Intelligenzminderung: Ohne Angabe einer Verhaltensstörung	229	2,0%	2,5%
F840	Frühkindlicher Autismus	58	0,5%	0,6%
F900	Einfache Aktivitäts- und Aufmerksamkeitsstörung	72	0,6%	0,8%
F99	Psychische Störung ohne nähere Angabe	124	1,1%	1,4%
			11485	9037

Aus dem Kapitel G verblieben 38 Diagnosen mit 5.509 Nennungen (bei einer Gruppengröße von n=9.037). Unter den Diagnosen aus ICD-Kapitel G (Tabelle 3.9.6.2.6.2) kämen insbesondere Migräne und Spannungskopfschmerz als Indikationen in Frage, wobei allerdings ihre Nennungsfrequenz in der OLU-Gruppe in der Größenordnung die Prävalenz in der Allgemeinbevölkerung nicht erreicht.

Tabelle 3.9.6.2.6.2: Verordnung von Clomipramin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): die genannten Diagnosen aus ICD-Kapitel G

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
G049	Enzephalitis, Myelitis und Enzephalomyelitis, nicht näher bezeichnet	30	0,5%	0,3%
G2090	Primäres Parkinson-Syndrom, nicht näher bezeichnet: Ohne Wirkungsfluktuation	130	2,4%	1,4%
G258	Sonstige näher bezeichnete extrapyramidale Krankheiten und Bewegungsstörungen	35	0,6%	0,4%
G2581	Syndrom der unruhigen Beine [Restless-Legs-Syndrom]	159	2,9%	1,8%
G301	Alzheimer-Krankheit mit spätem Beginn	67	1,2%	0,7%
G309	Alzheimer-Krankheit, nicht näher bezeichnet	49	0,9%	0,5%
G359	Multiple Sklerose, nicht näher bezeichnet	82	1,5%	0,9%
G401	Lokalisationsbezogene (fokale) (partielle) symptomatische Epilepsie und epileptische Syndrome mit einfachen fokalen Anfällen	35	0,6%	0,4%
G402	Lokalisationsbezogene (fokale) (partielle) symptomatische Epilepsie und epileptische Syndrome mit komplexen fokalen Anfällen	41	0,7%	0,5%
G403	Generalisierte idiopathische Epilepsie und epileptische Syndrome	42	0,8%	0,5%
G409	Epilepsie, nicht näher bezeichnet	271	4,9%	3,0%
G430	Migräne ohne Aura [Gewöhnliche Migräne]	228	4,1%	2,5%
G431	Migräne mit Aura [Klassische Migräne]	128	2,3%	1,4%
G438	Sonstige Migräne	58	1,1%	0,6%
G439	Migräne, nicht näher bezeichnet	533	9,7%	5,9%
G442	Spannungskopfschmerz	599	10,9%	6,6%
G444	Arzneimittelinduzierter Kopfschmerz, anderenorts nicht klassifiziert	45	0,8%	0,5%
G448	Sonstige näher bezeichnete Kopfschmerzsyndrome	99	1,8%	1,1%
G4592	Zerebrale transitorische Ischämie, nicht näher bezeichnet: Komplette Rückbildung innerhalb von 1 bis 24 Stunden	35	0,6%	0,4%
G470	Ein- und Durchschlafstörungen	230	4,2%	2,5%
G473	Schlafapnoe	49	0,9%	0,5%
G4731	Obstruktives Schlafapnoe-Syndrom	158	2,9%	1,7%
G4739	Schlafapnoe, nicht näher bezeichnet	183	3,3%	2,0%
G479	Schlafstörung, nicht näher bezeichnet	335	6,1%	3,7%
G500	Trigeminusneuralgie	105	1,9%	1,2%

G501	Atypischer Gesichtsschmerz	43	0,8%	0,5%
G510	Fazialisparese	73	1,3%	0,8%
G544	Läsionen der Lumbosakralwurzeln, anderenorts nicht klassifiziert	30	0,5%	0,3%
G551	Kompression von Nervenwurzeln und Nervenplexus bei Bandscheibenschäden	124	2,3%	1,4%
G560	Karpaltunnel-Syndrom	360	6,5%	4,0%
G562	Läsion des N. ulnaris	43	0,8%	0,5%
G580	Interkostalneuropathie	92	1,7%	1,0%
G629	Polyneuropathie, nicht näher bezeichnet	419	7,6%	4,6%
G632	Diabetische Polyneuropathie	263	4,8%	2,9%
G810	Schlaffe Hemiparese und Hemiplegie	40	0,7%	0,4%
G811	Spastische Hemiparese und Hemiplegie	98	1,8%	1,1%
G819	Hemiparese und Hemiplegie, nicht näher bezeichnet	168	3,0%	1,9%
G939	Krankheit des Gehirns, nicht näher bezeichnet	30	0,5%	0,3%
			5509	9037

Aus dem Kapitel R verblieben 47 Diagnosen mit 6.311 Nennungen (bei einer Gruppengröße von n=9.037). Zu den häufigsten Nennungen gehörten Kodes für Schmerzsyndrome (Tabelle 3.9.6.2.6.3), so daß es sich um in-label-use handeln könnte.

Tabelle 3.9.6.2.6.3: Verordnung von Clomipramin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): die genannten Diagnosen aus ICD-Kapitel R

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
R42	Schwindel und Taumel	635	10,1%	7,0%
R51	Kopfschmerz	593	9,4%	6,6%
R104	Sonstige und nicht näher bezeichnete Bauchschmerzen	365	5,8%	4,0%
R103	Schmerzen mit Lokalisation in anderen Teilen des Unterbauches	301	4,8%	3,3%
R11	Übelkeit und Erbrechen	293	4,6%	3,2%
R53	Unwohlsein und Ermüdung	249	3,9%	2,8%
R060	Dyspnoe	238	3,8%	2,6%
R55	Synkope und Kollaps	238	3,8%	2,6%
R101	Schmerzen im Bereich des Oberbauches	221	3,5%	2,4%
R05	Husten	215	3,4%	2,4%
R268	Sonstige und nicht näher bezeichnete Störungen des Ganges und der Mobilität	194	3,1%	2,1%
R000	Tachykardie, nicht näher bezeichnet	179	2,8%	2,0%
R074	Brustschmerzen, nicht näher bezeichnet	179	2,8%	2,0%
R451	Ruhelosigkeit und Erregung	165	2,6%	1,8%
R31	Nicht näher bezeichnete Hämaturie	151	2,4%	1,7%
R391	Sonstige Miktionsstörungen	150	2,4%	1,7%
R14	Flatulenz und verwandte Zustände	115	1,8%	1,3%
R15	Stuhlinkontinenz	115	1,8%	1,3%

R600	Umschriebenes Ödem	110	1,7%	1,2%
R619	Hyperhidrose, nicht näher bezeichnet	103	1,6%	1,1%
R202	Parästhesie der Haut	100	1,6%	1,1%
R139	Sonstige und nicht näher bezeichnete Dysphagie	94	1,5%	1,0%
R040	Epistaxis	87	1,4%	1,0%
R35	Polyurie	84	1,3%	0,9%
R609	Ödem, nicht näher bezeichnet	82	1,3%	0,9%
R470	Dysphasie und Aphasie	80	1,3%	0,9%
R730	Abnormer Glukosetoleranztest	79	1,3%	0,9%
R300	Dysurie	77	1,2%	0,9%
R471	Dysarthrie und Anarthrie	68	1,1%	0,8%
R942	Abnorme Ergebnisse von Lungenfunktionsprüfungen	66	1,0%	0,7%
R740	Erhöhung der Transaminasenwerte und des Laktat-Dehydrogenase-Wertes [LDH]	64	1,0%	0,7%
R296	Sturzneigung, anderenorts nicht klassifiziert	54	0,9%	0,6%
R252	Krämpfe und Spasmen der Muskulatur	46	0,7%	0,5%
R700	Beschleunigte Blutkörperchensenkungsreaktion	46	0,7%	0,5%
R634	Abnorme Gewichtsabnahme	42	0,7%	0,5%
R12	Sodbrennen	40	0,6%	0,4%
R208	Sonstige und nicht näher bezeichnete Sensibilitätsstörungen der Haut	40	0,6%	0,4%
R450	Nervosität	40	0,6%	0,4%
R509	Fieber, nicht näher bezeichnet	40	0,6%	0,4%
R065	Mundatmung	39	0,6%	0,4%
R876	Abnorme Befunde in Untersuchungsmaterialien aus den weiblichen Genitalorganen: Abnorme zytologische Befunde	37	0,6%	0,4%
R33	Harnverhaltung	35	0,6%	0,4%
R21	Hautausschlag und sonstige unspezifische Hauteruptionen	34	0,5%	0,4%
R490	Dysphonie	34	0,5%	0,4%
R070	Halsschmerzen	33	0,5%	0,4%
R520	Akuter Schmerz	31	0,5%	0,3%
R238	Sonstige und nicht näher bezeichnete Hautveränderungen	30	0,5%	0,3%
			6311	9037

Zweifellos nicht ohne subjektives Ermessen stellt Tabelle 3.9.6.2.6.4 mögliche Indikationen aus den ICD-10-Kapiteln F, G und R zusammen, die den Einsatz von Clomipramin motiviert haben könnten. Dabei kann nicht ohne weiteres davon ausgegangen werden, die Kodes wären disjunkt, so daß die Rechtfertigung einer Addition fraglich bliebt. Formal wären mehr als 100% des Off-Label-Use durch diese Diagnosen erklärt, davon etwa die Hälfte (50% der Nennungen, 66% der OLU-Gruppe) durch mit chronischem Schmerz assoziierte Indikationen, die als in-label-use gedeutet werden könnten. Damit verbliebe ein Off-Label-Use von etwa 4%.

Tabelle 3.9.6.2.6.4: Verordnung von Clomipramin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): ausgewählte Diagnosen aus den ICD-Kapiteln F, G und R, die die Indikation gegeben haben können (mit Schmerz assoziierte Störungen kursiv)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
F204	Postschizophrene Depression	30	0,3%	0,3%
F205	Schizophrenes Residuum	225	1,9%	2,5%
F208	Sonstige Schizophrenie	40	0,3%	0,4%
F209	Schizophrenie, nicht näher bezeichnet	327	2,7%	3,6%
F220	Wahnhafte Störung	135	1,1%	1,5%
F252	Gemischte schizoaffektive Störung	72	0,6%	0,8%
F259	Schizoaffektive Störung, nicht näher bezeichnet	109	0,9%	1,2%
F319	Bipolare affektive Störung, nicht näher bezeichnet	39	0,3%	0,4%
F411	Generalisierte Angststörung	675	5,7%	7,5%
F412	Angst und depressive Störung, gemischt	1022	8,6%	11,3%
F413	Andere gemischte Angststörungen	37	0,3%	0,4%
F419	Angststörung, nicht näher bezeichnet	674	5,7%	7,5%
F430	Akute Belastungsreaktion	220	1,8%	2,4%
F431	Posttraumatische Belastungsstörung	104	0,9%	1,2%
F432	Anpassungsstörungen	559	4,7%	6,2%
F438	Sonstige Reaktionen auf schwere Belastung	35	0,3%	0,4%
F439	Reaktion auf schwere Belastung, nicht näher bezeichnet	136	1,1%	1,5%
F450	Somatisierungsstörung	429	3,6%	4,7%
F451	Undifferenzierte Somatisierungsstörung	108	0,9%	1,2%
F452	Hypochondrische Störung	124	1,0%	1,4%
F4539	Somatoforme autonome Funktionsstörung: Nicht näher bezeichnetes Organ oder System	33	0,3%	0,4%
F4540	Anhaltende somatoforme Schmerzstörung	79	0,7%	0,9%
F4541	Chronische Schmerzstörung mit somatischen und psychischen Faktoren	153	1,3%	1,7%
F458	Sonstige somatoforme Störungen	285	2,4%	3,2%
F459	Somatoforme Störung, nicht näher bezeichnet	903	7,6%	10,0%
F480	Neurasthenie	303	2,5%	3,4%
F6031	Emotional instabile Persönlichkeitsstörung: Borderline-Typ	54	0,5%	0,6%
F605	Anankastische [zwanghafte] Persönlichkeitsstörung	34	0,3%	0,4%
F609	Persönlichkeitsstörung, nicht näher bezeichnet	96	0,8%	1,1%
F6280	Andauernde Persönlichkeitsänderung bei chronischem Schmerzsyndrom	36	0,3%	0,4%
F840	Frühkindlicher Autismus	58	0,5%	0,6%
F900	Einfache Aktivitäts- und Aufmerksamkeitsstörung	72	0,6%	0,8%
G430	Migräne ohne Aura [Gewöhnliche Migräne]	228	1,9%	2,5%
G431	Migräne mit Aura [Klassische Migräne]	128	1,1%	1,4%

G438	Sonstige Migräne	58	0,5%	0,6%
G439	Migräne, nicht näher bezeichnet	533	4,5%	5,9%
G442	Spannungskopfschmerz	599	5,0%	6,6%
G448	Sonstige näher bezeichnete Kopfschmerzsyndrome	99	0,8%	1,1%
G500	Trigeminusneuralgie	105	0,9%	1,2%
G501	Atypischer Gesichtsschmerz	43	0,4%	0,5%
G551	Kompression von Nervenwurzeln und Nervenplexus bei Bandscheibenschäden	124	1,0%	1,4%
G560	Karpaltunnel-Syndrom	360	3,0%	4,0%
G580	Interkostalneuropathie	92	0,8%	1,0%
G629	Polyneuropathie, nicht näher bezeichnet	419	3,5%	4,6%
G632	Diabetische Polyneuropathie	263	2,2%	2,9%
R51	Kopfschmerz	593	5,0%	6,6%
R104	Sonstige und nicht näher bezeichnete Bauchschmerzen	365	3,1%	4,0%
R103	Schmerzen mit Lokalisation in anderen Teilen des Unterbauches	301	2,5%	3,3%
R101	Schmerzen im Bereich des Oberbauches	221	1,9%	2,4%
R074	Brustschmerzen, nicht näher bezeichnet	179	1,5%	2,0%
			11916	9037

Echter Off-Label-Use dürfte z.B. bei F205 Schizophrenes Residuum, F412 Angst und depressive Störung, gemischt, F432 Anpassungsstörungen, F6031 Emotional instabile Persönlichkeitsstörung: Borderline-Typ, F605 Anankastische [zwanghafte] Persönlichkeitsstörung und F840 Frühkindlicher Autismus bestehen, für die keine zugelassenen Arzneimittel verfügbar sind. Keine dieser Störungen stellt eine seltene Krankheit dar.

Beim Vergleich der Häufigkeiten (Anteil an der Gruppe) der Nennungen der ICD-Kodes aus den ICD-Kapiteln F und G der OLU-Gruppe mit den Häufigkeiten derselben Kodes der ILU-Gruppe wurden alle Kodes der OLU-Gruppe auch in der ILU-Gruppe angetroffen. Das bedeutet, daß in der ILU-Gruppe alle Diagnosen als Komorbiditäten oder Diagnosewechsel im Beobachtungszeitraum vertreten waren, die in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use hätten motiviert haben können, sofern es sich nicht um scheinbaren Off-Label-Use infolge unvollständiger Kodierung handelte. 32 Kodes waren in der OLU-Gruppe häufiger als in der ILU-Gruppe, 32 Kodes in der ILU-Gruppe (Abb. 3.9.6.2.6.1). Formallogisch kann nicht davon ausgegangen werden, nur die in der OLU-Gruppe häufigeren Diagnosen kämen als Motiv für einen Off-Label-Use in Frage, denn z.B. eine Komorbidität in der ILU-Gruppe kann sehr wohl in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use initiiert haben. Zu den – nicht zwangsläufig disjunkten - Diagnosen mit den größten Unterschieden der Häufigkeiten Spannungskopfschmerz, Intelligenzminderungen (die hier wohl nur ohne kausalen Zusammenhang dominieren) sowie Schizophrenien (Tab. 3.9.6.2.6.5). Grundsätzlich bei all diesen Krankheiten ist eine komorbide Depression denkbar.

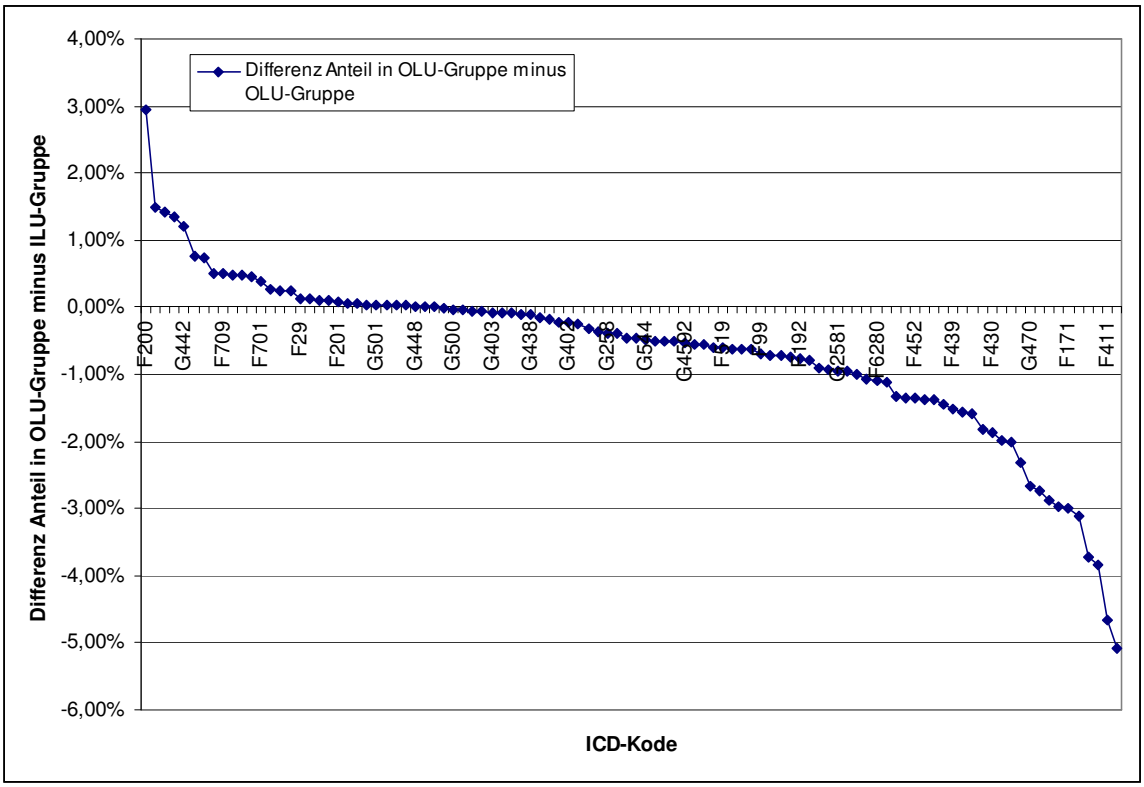


Abbildung 3.9.6.2.6.1: Verordnung von Clomipramin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) der Diagnosen aus den ICD-Kapitel F und G

Tabelle 3.9.6.2.6.5: Verordnung von Clomipramin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Die 10 Diagnosen mit den größten Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) der Diagnosen aus ICD-Kapitel F und G (26% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	Differenz Anteil in OLU-Gruppe minus OLU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an OLU-Gruppe	ErsterWert von ICD_TITEL_2010/2011
F200	2,95%	3,17%	6,12%	Paranoide Schizophrenie
F799	1,50%	1,04%	2,53%	Nicht näher bezeichnete Intelligenzminderung: Ohne Angabe einer Verhaltensstörung
F209	1,41%	2,21%	3,62%	Schizophrenie, nicht näher bezeichnet
F205	1,35%	1,13%	2,49%	Schizophrenes Residuum
G442	1,21%	5,42%	6,63%	Spannungskopfschmerz
F711	0,75%	0,34%	1,10%	Mittelgradige Intelligenzminderung: Deutliche Verhaltensstörung, die Beobachtung oder Behandlung erfordert
F524	0,73%	0,12%	0,85%	Ejaculatio praecox

F719	0,51%	0,19%	0,70%	Mittelgradige Intelligenzminderung: Ohne Angabe einer Verhaltensstörung
F709	0,50%	0,41%	0,92%	Leichte Intelligenzminderung: Ohne Angabe einer Verhaltensstörung
F721	0,48%	0,23%	0,72%	Schwere Intelligenzminderung: Deutliche Verhaltensstörung, die Beobachtung oder Behandlung erfordert

3.9.6.3 Bewertung:

Die Güte der Operationalisierung des Off-Label-Use von Clomipramin als sehr gut hat sich wegen der Komplexität des Anwendungsgebietes nicht bestätigt, indem Schmerz-Syndrome in der Operationalisierung nicht vollständig erfasst werden konnten.

Clomipramin wurde nach Korrektur bezüglich Schmerz-Syndromen wahrscheinlich mit etwa 4% off-label verordnet bei einer Reihe von Indikationen aus dem Spektrum psychischer Krankheiten, wobei aber nicht zu ermessen ist, welchem Anteil eine – durch Nicht-Kodieren der eigentlich indizierenden zugelassenen Nebendiagnose - unvollständige Kodierung zugrunde liegt. Dazu gehören auch psychische Krankheiten, für die keine zugelassenen Arzneimittel zur Verfügung stehen (z.B. Anpassungsstörungen, Schizophrenes Residuum, Angst und depressive Störung, gemischt). Dahinter verbirgt sich das grundsätzliche Problem, daß Psychopharmaka – aus guten Gründen – für spezifische diagnostische Entitäten zugelassen werden, daß diese Entitäten aber „nur“ historisch gewachsene Konstrukte ohne objektive, externe Validierungskriterien darstellen und infolge dessen in der Praxis die Psychopharmakotherapie durch Syndrome und Symptome indiziert wird, also unabhängig von der in der ICD niedergelegten und hypothetisch nosologischen Klassifikation.

Das Ausmaß von Off-Label-Use durch Unterschreiten des Mindestalters ließ sich aus methodischen Gründen nicht ermitteln.

Das weibliche Geschlecht hatte einen Anteil von etwa 67% an den Versicherten, was epidemiologischen Befunden bei den zugelassenen Anwendungsgebieten entsprechen kann. Der apparente Off-Label-Use war beim männlichen Geschlecht häufiger, wofür aus den Daten keine Erklärung abgeleitet werden kann.

3.9.6.3.1 OLU-Relevanz aus Perspektive seltener Krankheiten

Es wurde keine seltene Krankheit als möglicher Grund für einen Off-Label-Use von Clomipramin entdeckt.

3.9.6.3.2 OLU-Relevanz aus quantitativer Perspektive

Wahrscheinlich etwa 4% (mit nicht zu ermessendem Anteil zugrunde liegender unvollständiger Kodierung) der Verordnungen (mindestens eine Dosis an eine Person) gelten dem Off-Label-Use bei einer Reihe von psychischen Krankheiten, darunter auch Krankheiten, für die keine zugelassenen Arzneimittel zur Verfügung stehen.

3.9.7 Doxepin (N06AA12)

3.9.7.1 Anwendungsgebiete (1986/2009/2014)

- Depressive Erkrankungen
- Angstsyndrome
- Leichte Entzugssyndrome bei Alkohol-, Arzneimittel- oder Drogenabhängigkeit
- Unruhe, Angst oder Schlafstörungen im Zusammenhang mit depressiven Erkrankungen oder leichten Entzugssyndromen

Die optimale Behandlungsdauer ist nicht formal festgeschrieben.

Das Mindestalter ist auf 12 Jahre festgelegt.

Operationalisierung der Anwendungsgebiete:

- R45.8 Sonstige Symptome, die die Stimmung betreffen - Suizidalität, Suizidgedanken
- F06.3 Organische affektive Störungen
- F25.1 Schizoaffektive 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
- F41.2 Angst und depressive Störung, gemischt
- F1- Psychische und Verhaltensstörungen durch psychotrope Substanzen
- F40.- Phobische Störungen
- F41.- Andere Angststörungen

Kritik der Operationalisierung:

Die Operationalisierbarkeit wurde als gut bewertet. Kontraindikationen konnten – wie generell – aus Gründen der Effizienz nicht berücksichtigt werden. Die Operationalisierung ist andererseits konservativ zugunsten eines in-label-use, indem z.B. F41.2 (Angst und depressive Störung, gemischt) als in-label-use akzeptiert wurde, um der recht allgemein gehaltenen Formulierung des Anwendungsgebietes gerecht zu werden.

3.9.7.2 Ergebnisse:

3.9.7.2.1 Übersicht: Verordnungen nach Altersgruppen

Mit Doxepin wurden n=696.324 (OLU + ILU) bzw. n=658.167 (ILU + IOLU) Patienten behandelt (Tab. 3.9.7.2.1.1). Bei 99,94% der Patienten standen der Auswertung ambulant und ggf. anläßlich eines stationären Aufenthaltes im Beobachtungszeitraum kodierte Diagnosen, bei dem Rest

ausschließlich anläßlich eines stationären Aufenthaltes kodierte Diagnosen zur Verfügung. Patienten mit IOLU machten etwa 81% der OLU-Patienten aus, weshalb auf gesonderte Sichtung der Diagnosen in der IOLU-Gruppe verzichtet wird. In erster Betrachtung gemäß Operationalisierung betrug ILU 71%, OLU 29% bzw. IOLU 25%.

Tabelle 3.9.7.2.1.1: Verordnung von Doxepin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU)

	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU	Anteil IOLU an OLU	Anteil ambulant
	161026	497141	199183	80,84%	
total	658167		696324		
total	24,5%	71,4%	28,6%		
ambulant	171251	483473	212442	80,61%	
	654724		695915		
	26,2%	69,5%	30,5%		99,94%

Die drei Gruppen (ILU, OLU, IOLU) wiesen – soweit die Datenschutzregelung dies ermessen lässt - grundsätzlich ähnliche Altersverteilungen auf (Tab. 3.9.7.2.1.2), wobei die OLU- und IOLU-Gruppe älter war.

Tabelle 3.9.7.2.1.2: Verordnung von Doxepin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU
< 1	30		30
1 < 14	124	83	149
14 < 18	618	951	708
18 < 30	10188	26176	12133
30 < 40	13427	43190	16311
40 < 50	25674	91115	31161
50 < 60	30435	113689	37111
60 < 70	27044	84887	33837
70 < 80	33138	87890	41177
80 < 90	17723	43526	23050
90 < 100	2599	5550	3469
>= 100	53	84	74
subtotal min	161024	497141	199181
subtotal max	161053	497141	199210
total min	658165		696322
total max	658194		696351
total min	24,5%	71,4%	28,6%
total max	24,5%	71,4%	28,6%

3.9.7.2.2 Übersicht: Verordnungen nach Geschlecht und Altersgruppen

Bei einem Anteil des weiblichen Geschlechts von etwa 65% („1“) lag die Quote des OLU beim männlichen Geschlecht („2“) um etwa relativ 19% höher als beim weiblichen Geschlecht (Tab. 3.9.7.2.2.1; Abb. 3.9.7.2.2.1).

Tabelle 3.9.7.2.2.1: Verordnung von Doxepin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht (1=w, 2=m) (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	SEX	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU	SEX	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU
< 1	1	30		30	2	30	0	30
1 < 14	1	46	44	59	2	78	39	90
14 < 18	1	377	660	423	2	241	291	285
18 < 30	1	5103	15215	6063	2	5085	10961	6070
30 < 40	1	6406	24190	7658	2	7021	19000	8653
40 < 50	1	13598	54446	16318	2	12076	36669	14843
50 < 60	1	17358	72884	21002	2	13077	40805	16109
60 < 70	1	16776	59252	20883	2	10268	25635	12954
70 < 80	1	22336	67409	27676	2	10802	20481	13501
80 < 90	1	13146	36032	17233	2	4577	7494	5817
90 < 100	1	2167	4857	2923	2	432	693	546
>= 100	1	46	77	67	2	30	30	30
subtotal min		97360	335066	120306		63659	162069	78870
subtotal max		97389	335066	120335		63717	162098	78928
total min		432426		455372		225728		240939
total max		432455		455401		225815		241026
total min		22,5%	73,6%	26,4%		28,2%	67,3%	32,7%
total max		22,5%	73,6%	26,4%		28,2%	67,3%	32,7%
total min								696311
total max								696427
total min				65,4%				34,6%
total max				65,4%				34,6%

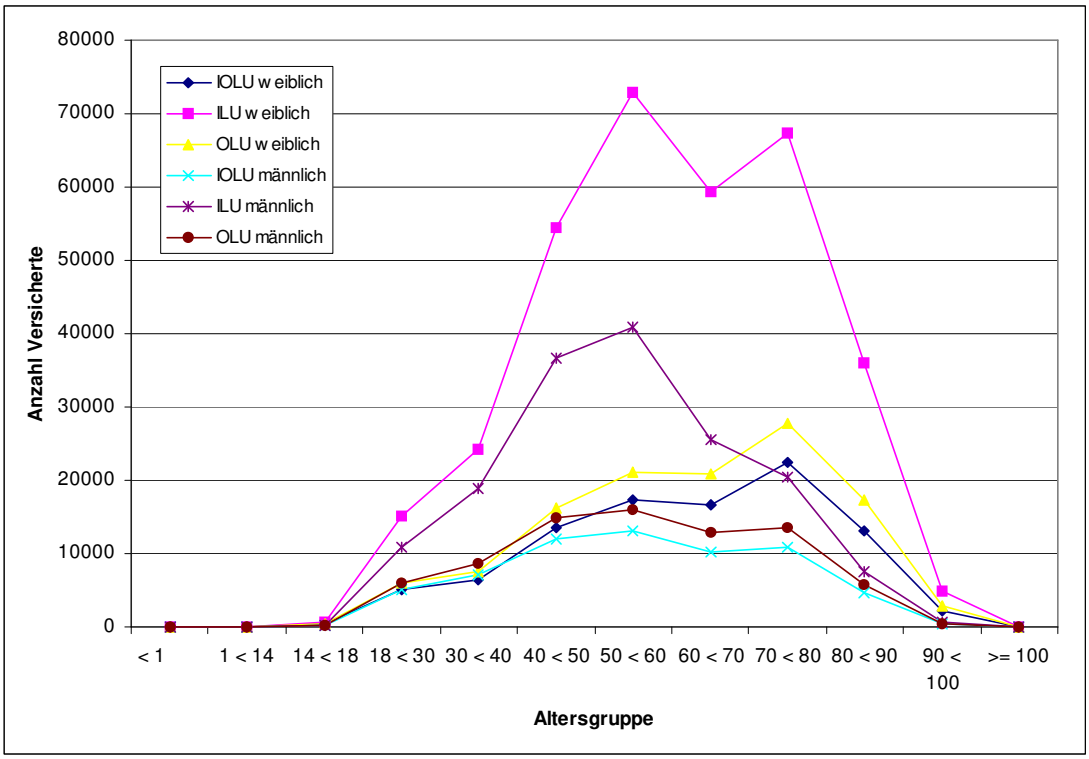


Abbildung 3.9.7.2.2.1: Verordnung von Doxepin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht

3.9.7.2.3 Analyse der Diagnosen in der In-Label-Gruppe

In der ILU-Gruppe fanden sich 1.060.776 Nennungen von Kodes gemäß Operationalisierung, also mehr das Doppelte der Größe der ILU-Gruppe (Tab. 3.9.7.2.3.1). Ursachen können nur Mehrfachkodierungen sein, also Komorbiditäten und oder infolge zwischen Ärzten und über die Quartale variierender Kodiergewohnheiten wechselnde Kodes, auch unterschiedliche Kodes zum selben Sachverhalt. Dennoch ist sicher, daß jedem Versicherten der ILU-Gruppe mindestens einmal einer dieser In-Label-Kodes zugeordnet wurde.

Tabelle 3.9.7.2.3.1: Verordnung von Doxepin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU): Versicherte mit Nennung der Indikationen

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen	Anteil an ILU total
F063	Organische affektive Störungen	4257	0,4%	0,86%
F251	Schizoaffektive Störung, gegenwärtig depressiv	2916	0,3%	0,59%
F313	Bipolare affektive Störung, gegenwärtig leichte oder mittelgradige depressive Episode	2712	0,3%	0,55%
F314	Bipolare affektive Störung, gegenwärtig schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome	2054	0,2%	0,41%
F315	Bipolare affektive Psychose, gegenwärtig schwere depressive Episode mit psychotischen Symptomen	615	0,1%	0,12%

F316	Bipolare affektive Psychose, gegenwärtig gemischte Episode	1163	0,1%	0,23%
F320	Leichte depressive Episode	33311	3,1%	6,70%
F321	Mittelgradige depressive Episode	105730	10,0%	21,27%
F322	Depressive Episode, nicht näher bezeichnet	64421	6,1%	12,96%
F323	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig leichte Episode	10264	1,0%	2,06%
F328	Sonstige depressive Episoden	44223	4,2%	8,90%
F329	Depressive Episode, nicht näher bezeichnet	293624	27,7%	59,06%
F330	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig leichte Episode	15404	1,5%	3,10%
F331	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig mittelgradige Episode	58305	5,5%	11,73%
F332	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode ohne psychotische Symptome	40373	3,8%	8,12%
F333	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode mit psychotischen Symptomen	7226	0,7%	1,45%
F334	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig remittiert	6472	0,6%	1,30%
F338	Sonstige rezidivierende depressive Störungen	9077	0,9%	1,83%
F339	Rezidivierende depressive Störung, nicht näher bezeichnet	44672	4,2%	8,99%
F341	Dysthymia	49176	4,6%	9,89%
F380	Andere einzelne affektive Störungen	480	0,0%	0,10%
F381	Andere rezidivierende affektive Störungen	323	0,0%	0,06%
F388	Sonstige näher bezeichnete affektive Störungen	404	0,0%	0,08%
F39	Nicht näher bezeichnete affektive Störung	1311	0,1%	0,26%
F400	Agoraphobie	1235	0,1%	0,25%
F4000	Agoraphobie: Ohne Angabe einer Panikstörung	2612	0,2%	0,53%
F4001	Agoraphobie: Mit Panikstörung	6099	0,6%	1,23%
F401	Soziale Phobien	6160	0,6%	1,24%
F402	Spezifische (isolierte) Phobien	5202	0,5%	1,05%
F408	Sonstige phobische Störungen	2003	0,2%	0,40%
F409	Phobische Störung, nicht näher bezeichnet	7359	0,7%	1,48%
F410	Panikstörung [episodisch paroxysmale Angst]	46035	4,3%	9,26%
F411	Generalisierte Angststörung	50198	4,7%	10,10%
F412	Angst und depressive Störung, gemischt	66352	6,3%	13,35%
F413	Andere gemischte Angststörungen	3698	0,3%	0,74%
F418	Sonstige spezifische Angststörungen	2830	0,3%	0,57%
F419	Angststörung, nicht näher bezeichnet	54541	5,1%	10,97%
R458	Sonstige Symptome, die die Stimmung betreffen	7939	0,7%	1,60%
			1060776	
			ILU total	497141

Quantitativ führend war die „Depressive Episode, nicht näher bezeichnet“, während die für depressive Störungen spezifischen Kodes – angeführt von der Mittelgradige depressive Episode - demgegenüber einen vergleichsweise geringen Anteil hatten. Die Dominanz der „Depressive Episode, nicht näher bezeichnet“ ist am ehesten einem Trend zu unspezifischem Kodieren zuzuschreiben.

3.9.7.2.4 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen

Das Mindestalter liegt bei 12 Jahren. Da die Standardabfrage aus Effizienzgründen diese Altersgrenze nicht einschloß, sondern nur eine Grenze bei 14 Jahren, kann der Off-Label-Use durch Verletzung der Altersgrenze nicht quantifiziert werden. Gemäß Tabellen 3.9.7.2.2.1 und 3.9.7.2.4.1 waren etwa 0,3%o der Patienten jünger als 14 Jahre, in den OLU-Gruppen etwa doppelt so häufig wie in der ILU-Gruppe.

Tabelle 3.9.7.2.4.1: Verordnung von Doxepin im Alter von <18 Jahren (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	IOLU	ILU	OLU
< 1 min	0,00015%	0,00000%	0,00014%
1 < 14 min	0,01884%	0,01192%	0,02140%
14 < 18 min	0,09390%	0,13657%	0,10168%
< 1 max	0,00456%	0,00000%	0,00431%
1 < 14 max	0,01884%	0,01192%	0,02140%
14 < 18 max	0,09389%	0,13657%	0,10167%

3.9.7.2.5 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen nach Geschlecht

Das Mindestalter liegt bei 12 Jahren. Da die Standardabfrage aus Effizienzgründen diese Altersgrenze nicht einschloß, sondern nur eine Grenze bei 14 Jahren, kann der Off-Label-Use durch Verletzung der Altersgrenze nicht quantifiziert werden. Gemäß Tabellen 3.9.7.2.2.1 und 3.9.7.2.5.1 lag der Anteil der männlichen Kinder und Jugendlichen unter Doxepin etwa doppelt so hoch wie der der weiblichen.

Tabelle 3.9.7.2.5.1: Verordnung von Doxepin im Alter von <18 Jahren (max/min gemäß Datenschutzregelung) nach Geschlecht (1=w, 2=m)

AGEGROUP	SEX	IOLU	ILU	OLU	SEX	IOLU	ILU	OLU
< 1 min	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%
1 < 14 min	1	0,011%	0,010%	0,013%	2	0,035%	0,016%	0,037%
14 < 18 min	1	0,087%	0,145%	0,093%	2	0,107%	0,121%	0,118%
< 1 max	1	0,007%	0,000%	0,007%	2	0,013%	0,000%	0,012%
1 < 14 max	1	0,011%	0,010%	0,013%	2	0,035%	0,016%	0,037%
14 < 18 max	1	0,087%	0,145%	0,093%	2	0,107%	0,121%	0,118%

3.9.7.2.6 Analyse der Diagnosen in der Off-Label-Gruppe

In der OLU-Gruppe waren 4.227 Diagnosen mit 3.893.348 Nennungen zu sichten. Von den 4.227 Diagnosen wurden unter der Annahme, daß es sich mit hoher Wahrscheinlichkeit um somatische Komorbiditäten ohne direkten Bezug zur Verordnung von Doxepin handelte, nur diejenigen geprüft, die psychische und neurologische Krankheiten oder Symptome adressieren (also aus Kapitel F und G und R der ICD).

Aus dem Kapitel F verblieben 233 Diagnosen mit 251.360 Nennungen (bei einer Gruppengröße von n=199.183). Diagnosen aus anderen ICD-Kapiteln können selbstverständlich den Off-Label-Use motiviert haben (falls nicht unvollständiges Kodieren postuliert wird). Indem die Zahl der Nennungen dem 1,3fachen der Gruppengröße entsprach, können zahlreiche Kodes die bei psychischen Krankheiten nach derzeitigen Krankheitskonzepten häufigen Komorbiditäten mit

mehreren psychischen Krankheiten (z.B. Substanzabhängigkeiten mit Angststörungen) oder Diagnose-Wechsel im Beobachtungszeitraum zuzuschreiben sein.

Zahlreiche Diagnose galten dem Kodebereich F1- Psychische und Verhaltensstörungen durch psychotrope Substanzen (Tabelle 3.9.7.2.6.1), der bei der Diagnosen der ILU-Gruppe nicht vertreten war. Einzig denkbare Erklärung ist eine entsprechende Auslassung (am ehesten Fehlen der Wildcard „-„) im Datenbankabfrageskript. Die Kodes aus dem Kodebereich F1- als additiv zu betrachten, ist nicht zwangsläufig legitim, weil im Beobachtungszeitraum auch für denselben Sachverhalt beim selben Patienten unterschiedliche Kodes aus diesem Bereich kodiert worden sein konnten. Ignoriert man dieses auf vorliegender Datenbasis unlösbare (ansonsten aber lösbare) Problem, so könnten 46% der OLU-Gruppe tatsächlich in-label-use dargestellt haben. Damit würde sich der Off-Label-Use von 28,6% auf nominal 15,4% reduzieren.

Tabelle 3.9.7.2.6.1: Verordnung von Doxepin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): die genannten Diagnosen aus ICD-Kapitel F Kodebereich F1- Psychische und Verhaltensstörungen durch psychotrope Substanzen (100% der Nennungen, 46% der Gruppengröße)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
F100	Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol: Akute Intoxikation [akuter Rausch]	4345	4,7%	2,2%
F101	Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol: Schädlicher Gebrauch	8792	9,6%	4,4%
F102	Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol: Abhängigkeitssyndrom	16630	18,1%	8,3%
F103	Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol: Entzugssyndrom	5789	6,3%	2,9%
F104	Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol: Entzugssyndrom mit Delir	1388	1,5%	0,7%
F105	Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol: Psychotische Störung	393	0,4%	0,2%
F106	Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol: Amnestisches Syndrom	1032	1,1%	0,5%
F107	Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol: Restzustand und verzögert auftretende psychotische Störung	631	0,7%	0,3%
F108	Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol: Sonstige psychische und Verhaltensstörungen	254	0,3%	0,1%
F109	Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol: Nicht näher bezeichnete psychische und Verhaltensstörung	332	0,4%	0,2%
F110	Psychische und Verhaltensstörungen durch Opioide: Akute Intoxikation [akuter Rausch]	318	0,3%	0,2%
F111	Psychische und Verhaltensstörungen durch Opioide: Schädlicher Gebrauch	1408	1,5%	0,7%
F112	Psychische und Verhaltensstörungen durch Opioide: Abhängigkeitssyndrom	6361	6,9%	3,2%

F113	Psychische und Verhaltensstörungen durch Opioide: Entzugssyndrom	1428	1,6%	0,7%
F114	Psychische und Verhaltensstörungen durch Opioide: Entzugssyndrom mit Delir	47	0,1%	0,0%
F115	Psychische und Verhaltensstörungen durch Opioide: Psychotische Störung	47	0,1%	0,0%
F118	Psychische und Verhaltensstörungen durch Opioide: Sonstige psychische und Verhaltensstörungen	47	0,1%	0,0%
F119	Psychische und Verhaltensstörungen durch Opioide: Nicht näher bezeichnete psychische und Verhaltensstörung	141	0,2%	0,1%
F120	Psychische und Verhaltensstörungen durch Cannabinoide: Akute Intoxikation [akuter Rausch]	79	0,1%	0,0%
F121	Psychische und Verhaltensstörungen durch Cannabinoide: Schädlicher Gebrauch	1298	1,4%	0,7%
F122	Psychische und Verhaltensstörungen durch Cannabinoide: Abhängigkeitssyndrom	1622	1,8%	0,8%
F123	Psychische und Verhaltensstörungen durch Cannabinoide: Entzugssyndrom	322	0,3%	0,2%
F125	Psychische und Verhaltensstörungen durch Cannabinoide: Psychotische Störung	68	0,1%	0,0%
F130	Psychische und Verhaltensstörungen durch Sedativa oder Hypnotika: Akute Intoxikation [akuter Rausch]	171	0,2%	0,1%
F131	Psychische und Verhaltensstörungen durch Sedativa oder Hypnotika: Schädlicher Gebrauch	1319	1,4%	0,7%
F132	Psychische und Verhaltensstörungen durch Sedativa oder Hypnotika: Abhängigkeitssyndrom	2055	2,2%	1,0%
F133	Psychische und Verhaltensstörungen durch Sedativa oder Hypnotika: Entzugssyndrom	389	0,4%	0,2%
F137	Psychische und Verhaltensstörungen durch Sedativa oder Hypnotika: Restzustand und verzögert auftretende psychotische Störung	230	0,2%	0,1%
F140	Psychische und Verhaltensstörungen durch Kokain: Akute Intoxikation [akuter Rausch]	32	0,0%	0,0%
F141	Psychische und Verhaltensstörungen durch Kokain: Schädlicher Gebrauch	412	0,4%	0,2%
F142	Psychische und Verhaltensstörungen durch Kokain: Abhängigkeitssyndrom	424	0,5%	0,2%
F143	Psychische und Verhaltensstörungen durch Kokain: Entzugssyndrom	46	0,0%	0,0%

F150	Psychische und Verhaltensstörungen durch andere Stimulanzien, einschließlich Koffein: Akute Intoxikation [akuter Rausch]	40	0,0%	0,0%
F151	Psychische und Verhaltensstörungen durch andere Stimulanzien, einschließlich Koffein: Schädlicher Gebrauch	367	0,4%	0,2%
F152	Psychische und Verhaltensstörungen durch andere Stimulanzien, einschließlich Koffein: Abhängigkeitssyndrom	409	0,4%	0,2%
F153	Psychische und Verhaltensstörungen durch andere Stimulanzien, einschließlich Koffein: Entzugssyndrom	65	0,1%	0,0%
F155	Psychische und Verhaltensstörungen durch andere Stimulanzien, einschließlich Koffein: Psychotische Störung	32	0,0%	0,0%
F171	Psychische und Verhaltensstörungen durch Tabak: Schädlicher Gebrauch	14128	15,4%	7,1%
F172	Psychische und Verhaltensstörungen durch Tabak: Abhängigkeitssyndrom	5896	6,4%	3,0%
F173	Psychische und Verhaltensstörungen durch Tabak: Entzugssyndrom	210	0,2%	0,1%
F179	Psychische und Verhaltensstörungen durch Tabak: Nicht näher bezeichnete psychische und Verhaltensstörung	33	0,0%	0,0%
F190	Psychische und Verhaltensstörungen durch multiplen Substanzgebrauch und Konsum anderer psychotroper Substanzen: Akute Intoxikation [akuter Rausch]	464	0,5%	0,2%
F191	Psychische und Verhaltensstörungen durch multiplen Substanzgebrauch und Konsum anderer psychotroper Substanzen: Schädlicher Gebrauch	3141	3,4%	1,6%
F192	Psychische und Verhaltensstörungen durch multiplen Substanzgebrauch und Konsum anderer psychotroper Substanzen: Abhängigkeitssyndrom	7446	8,1%	3,7%
F193	Psychische und Verhaltensstörungen durch multiplen Substanzgebrauch und Konsum anderer psychotroper Substanzen: Entzugssyndrom	1209	1,3%	0,6%
F194	Psychische und Verhaltensstörungen durch multiplen Substanzgebrauch und Konsum anderer psychotroper Substanzen: Entzugssyndrom mit Delir	92	0,1%	0,0%
F195	Psychische und Verhaltensstörungen durch multiplen Substanzgebrauch und Konsum anderer psychotroper Substanzen: Psychotische Störung	436	0,5%	0,2%

F197	Psychische und Verhaltensstörungen durch multiplen Substanzgebrauch und Konsum anderer psychotroper Substanzen: Restzustand und verzögert auftretende psychotische Störung	68	0,1%	0,0%
F198	Psychische und Verhaltensstörungen durch multiplen Substanzgebrauch und Konsum anderer psychotroper Substanzen: Sonstige psychische und Verhaltensstörungen	68	0,1%	0,0%
F199	Psychische und Verhaltensstörungen durch multiplen Substanzgebrauch und Konsum anderer psychotroper Substanzen: Nicht näher bezeichnete psychische und Verhaltensstörung	71	0,1%	0,0%
			92025	199183

Damit verblieben aus Kapitel F der ICD 183 Diagnosen mit 159.335 Nennungen (Rest-Gruppengröße 107.158). Damit war ein beträchtlicher Anteil der mit ICD kodierbaren psychischen Krankheiten vertreten.

Der Kode F459 (Somatoforme Störung, nicht näher bezeichnet) führte mit 14% der Nennungen (20% der Patienten). Tabelle 3.9.7.2.6.2 gibt einen Überblick über die 20 am häufigsten genannten Diagnosen, mit denen bereits 66% der Nennungen erfasst sind entsprechend 99% der Rest-Gruppengröße.

Tabelle 3.9.7.2.6.2: Verordnung von Doxepin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): die 20 am häufigsten genannten Diagnosen aus ICD-Kapitel F abgesehen vom Kodebereich F1- (20% der Nennungen, 99% der Gruppengröße)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
F459	Somatoforme Störung, nicht näher bezeichnet	21884	13,7%	20,4%
F432	Anpassungsstörungen	12965	8,1%	12,1%
F480	Neurasthenie	10217	6,4%	9,5%
F430	Akute Belastungsreaktion	7949	5,0%	7,4%
F03	Nicht näher bezeichnete Demenz	7737	4,9%	7,2%
F439	Reaktion auf schwere Belastung, nicht näher bezeichnet	5691	3,6%	5,3%
F450	Somatisierungsstörung	5118	3,2%	4,8%
F4541	Chronische Schmerzstörung mit somatischen und psychischen Faktoren	5059	3,2%	4,7%
F519	Nichtorganische Schlafstörung, nicht näher bezeichnet	3771	2,4%	3,5%
F458	Sonstige somatoforme Störungen	3552	2,2%	3,3%

F069	Nicht näher bezeichnete organische psychische Störung aufgrund einer Schädigung oder Funktionsstörung des Gehirns oder einer körperlichen Krankheit	3058	1,9%	2,9%
F200	Paranoide Schizophrenie	2788	1,7%	2,6%
F522	Versagen genitaler Reaktionen	2494	1,6%	2,3%
F29	Nicht näher bezeichnete nichtorganische Psychose	2325	1,5%	2,2%
F510	Nichtorganische Insomnie	2321	1,5%	2,2%
F99	Psychische Störung ohne nähere Angabe	2189	1,4%	2,0%
F452	Hypochondrische Störung	1748	1,1%	1,6%
F070	Organische Persönlichkeitsstörung	1628	1,0%	1,5%
F431	Posttraumatische Belastungsstörung	1603	1,0%	1,5%
F451	Undifferenzierte Somatisierungsstörung	1602	1,0%	1,5%

Aus dem Kapitel G verblieben 237 Diagnosen mit 170.625 Nennungen (bei einer Gruppengröße von n=199.183 bzw. einer nominalen Rest-Gruppengröße von n=107.158). Unter den Diagnosen aus ICD-Kapitel G (Tabelle 3.9.7.2.6.3) führten Schmerz-Syndrome und Schlafstörungen, die auch am ehesten als eigenständige Indikationen für den Off-Label-Use von Doxepin in Frage kommen. Bei vielen weiteren Diagnosen dürfte es sich eher um akzidentelle Komorbiditäten handeln.

Tabelle 3.9.7.2.6.3: Verordnung von Doxepin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): die 20 am häufigsten genannten Diagnosen aus ICD-Kapitel G (64% der Nennungen, nominal 102% der OLU-Rest-Gruppe von n=107.158)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
G479	Schlafstörung, nicht näher bezeichnet	22502	13,2%	21,0%
G470	Ein- und Durchschlafstörungen	15117	8,9%	14,1%
G629	Polyneuropathie, nicht näher bezeichnet	9168	5,4%	8,6%
G439	Migräne, nicht näher bezeichnet	8884	5,2%	8,3%
G560	Karpaltunnel-Syndrom	7108	4,2%	6,6%
G442	Spannungskopfschmerz	6212	3,6%	5,8%
G632	Diabetische Polyneuropathie	5482	3,2%	5,1%
G2581	Syndrom der unruhigen Beine [Restless-Legs-Syndrom]	4125	2,4%	3,8%
G409	Epilepsie, nicht näher bezeichnet	4116	2,4%	3,8%
G551	Kompression von Nervenwurzeln und Nervenplexus bei Bandscheibenschäden	3621	2,1%	3,4%
G4739	Schlafapnoe, nicht näher bezeichnet	3143	1,8%	2,9%
G819	Hemiparese und Hemiplegie, nicht näher bezeichnet	2659	1,6%	2,5%
G4731	Obstruktives Schlafapnoe-Syndrom	2625	1,5%	2,4%
G430	Migräne ohne Aura [Gewöhnliche Migräne]	2482	1,5%	2,3%
G2090	Primäres Parkinson-Syndrom, nicht näher bezeichnet: Ohne Wirkungsfluktuation	2360	1,4%	2,2%
G810	Schlaffe Hemiparese und Hemiplegie	2142	1,3%	2,0%

G478	Sonstige Schlafstörungen	1903	1,1%	1,8%
G431	Migräne mit Aura [Klassische Migräne]	1889	1,1%	1,8%
G4592	Zerebrale transitorische Ischämie, nicht näher bezeichnet: Komplette Rückbildung innerhalb von 1 bis 24 Stunden	1866	1,1%	1,7%
G580	Interkostalneuropathie	1736	1,0%	1,6%

Aus dem Kapitel R verblieben 203 Diagnosen mit 246.440 Nennungen (bei einer Gruppengröße von n=199.183 bzw. einer nominalen Rest-Gruppengröße von n=107.158). Zu den häufigsten Nennungen gehörten Kodes für Schmerzsyndrome (Tabelle 3.9.7.2.6.4).

Tabelle 3.9.7.2.6.4: Verordnung von Doxepin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): die 10 am häufigsten genannten Diagnosen aus ICD-Kapitel R (38% der Nennungen, 86% der OLU-Rest-Gruppe)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
R522	Sonstiger chronischer Schmerz	14769	6,0%	13,8%
R42	Schwindel und Taumel	12602	5,1%	11,8%
R32	Nicht näher bezeichnete Harninkontinenz	11985	4,9%	11,2%
R51	Kopfschmerz	9610	3,9%	9,0%
R104	Sonstige und nicht näher bezeichnete Bauchschmerzen	8126	3,3%	7,6%
R060	Dyspnoe	7685	3,1%	7,2%
R11	Übelkeit und Erbrechen	7489	3,0%	7,0%
R451	Ruhelosigkeit und Erregung	7139	2,9%	6,7%
R53	Unwohlsein und Ermüdung	7005	2,8%	6,5%
R103	Schmerzen mit Lokalisation in anderen Teilen des Unterbauches	6057	2,5%	5,7%

Wahrscheinlich galt der Off-Label-Use also einer Reihe von psychischen Krankheiten und Schmerz-Syndromen, für die überwiegend zugelassene Alternativen zur Verfügung stehen, nicht aber bei etwa 14 Diagnosen (Tab. 3.9.7.2.6.5), für die aber nicht sicher angenommen werden kann, daß sie den Off-Label-Use tatsächlich spezifisch motivierten.

Tabelle 3.9.7.2.6.5: Verordnung von Doxepin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Diagnosen aus ICD-Kapitel F ohne explizit zugelassene Alternativen (27% der Nennungen, 41% der Gruppengröße)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
F432	Anpassungsstörungen	12965	8,1%	12,1%
F480	Neurasthenie	10217	6,4%	9,5%
F430	Akute Belastungsreaktion	7949	5,0%	7,4%
F070	Organische Persönlichkeitsstörung	1628	1,0%	1,5%
F6280	Andauernde Persönlichkeitsänderung bei chronischem Schmerzsyndrom	1556	1,0%	1,5%

F019	Vaskuläre Demenz, nicht näher bezeichnet	1478	0,9%	1,4%
F438	Sonstige Reaktionen auf schwere Belastung	1296	0,8%	1,2%
F609	Persönlichkeitsstörung, nicht näher bezeichnet	1190	0,7%	1,1%
F6031	Emotional instabile Persönlichkeitsstörung: Borderline-Typ	1112	0,7%	1,0%
F205	Schizophrenes Residuum	988	0,6%	0,9%
F220	Wahnhafte Störung	914	0,6%	0,9%
F018	Sonstige vaskuläre Demenz	911	0,6%	0,9%
F067	Leichte kognitive Störung	811	0,5%	0,8%
F6030	Emotional instabile Persönlichkeitsstörung: Impulsiver Typ	717	0,4%	0,7%

Beim Vergleich der Häufigkeiten (Anteil an der Gruppe) der Nennungen der ICD-Kodes aus den ICD-Kapiteln F (ohne F1- Suchtleiden) und G der OLU-Gruppe mit den Häufigkeiten derselben Kodes der ILU-Gruppe wurden alle – mit zwei Ausnahmen (Intelligenzminderungen) - Kodes der OLU-Gruppe auch in der ILU-Gruppe angetroffen. Das bedeutet, daß in der ILU-Gruppe alle Diagnosen als Komorbiditäten oder Diagnosewechsel im Beobachtungszeitraum vertreten waren, die in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use hätten motiviert haben können, sofern es sich nicht um scheinbaren Off-Label-Use infolge unvollständiger Kodierung handelte. 24 Kodes waren in der OLU-Gruppe häufiger als in der ILU-Gruppe, 150 Kodes in der ILU-Gruppe, 7 in beiden Gruppen gleich häufig (Abb. 3.9.7.2.6.1). Formallogisch kann nicht davon ausgegangen werden, nur die in der OLU-Gruppe häufigeren Diagnosen kämen als Motiv für einen Off-Label-Use in Frage, denn z.B. eine Komorbidität in der ILU-Gruppe kann sehr wohl in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use initiiert haben. Zu den – nicht zwangsläufig disjunkten - Diagnosen mit den größten Unterschieden der Häufigkeiten gehörten auffällig dominant Verhaltensstörungen bei Intelligenzminderungen (Tab. 3.21.2.6.6), bei denen Doxepin wegen seiner beruhigenden Wirkungen eingesetzt worden sein könnte. Grundsätzlich bei all diesen Krankheiten ist eine komorbide Depression denkbar.

Warum in der ILU-Gruppe Indikationen häufiger als Komorbiditäten vertreten sind als sie in der OLU-Gruppe als putative off-label-Indikationen auftreten (Tab. 3.21.2.6.7), lässt sich nicht erklären.

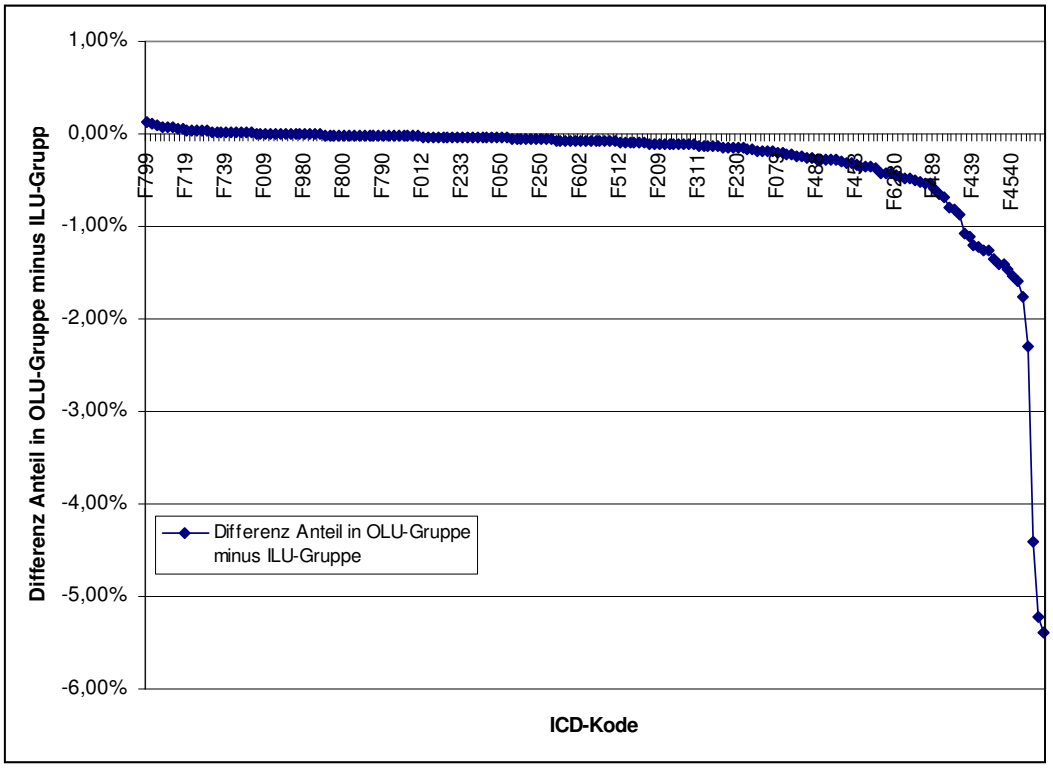


Abbildung 3.9.7.2.6.1: Verordnung von Doxepin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) der Diagnosen aus den ICD-Kapitel F (ohne Suchtleiden) und G

Tabelle 3.9.7.2.6.6: Verordnung von Doxepin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Die 15 Diagnosen mit den größten Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) der Diagnosen aus ICD-Kapitel F (ohne Suchtleiden) und G (4,4% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	Differenz Anteil in OLU-Gruppe minus ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an OLU-Gruppe	ErsterWert von ICD_TITEL_2010/2011
F799	0,14%	0,45%	0,59%	Nicht näher bezeichnete Intelligenzminderung: Ohne Angabe einer Verhaltensstörung
F205	0,10%	0,39%	0,50%	Schizophrenes Residuum
F721	0,10%	0,05%	0,15%	Schwere Intelligenzminderung: Deutliche Verhaltensstörung, die Beobachtung oder Behandlung erfordert
F200	0,08%	1,32%	1,40%	Paranoide Schizophrenie
F709	0,07%	0,19%	0,26%	Leichte Intelligenzminderung: Ohne Angabe einer Verhaltensstörung
F711	0,07%	0,09%	0,16%	Mittelgradige Intelligenzminderung: Deutliche Verhaltensstörung, die Beobachtung oder Behandlung erfordert

F718	0,06%	0,10%	0,16%	Mittelgradige Intelligenzminderung: Sonstige Verhaltensstörung
F051	0,05%	0,36%	0,41%	Delir bei Demenz
F719	0,04%	0,07%	0,11%	Mittelgradige Intelligenzminderung: Ohne Angabe einer Verhaltensstörung
F729	0,04%	0,03%	0,07%	Schwere Intelligenzminderung: Ohne Angabe einer Verhaltensstörung
F840	0,04%	0,02%	0,05%	Frühkindlicher Autismus
F731	0,03%	0,01%	0,04%	Schwerste Intelligenzminderung: Deutliche Verhaltensstörung, die Beobachtung oder Behandlung erfordert
F018	0,03%	0,43%	0,46%	Sonstige vaskuläre Demenz
F791	0,03%	0,05%	0,07%	Nicht näher bezeichnete Intelligenzminderung: Deutliche Verhaltensstörung, die Beobachtung oder Behandlung erfordert

Tabelle 3.9.7.2.6.7: Verordnung von Doxepin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Die 10 Diagnosen mit den größten negativen (also in der ILU-Gruppe häufiger) Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) der Diagnosen aus ICD-Kapitel F (ohne Suchtleiden) und G (37% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	Differenz Anteil in OLU-Gruppe minus ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an OLU-Gruppe	ErsterWert von ICD_TITEL_2010/2011
F510	-1,35%	2,51%	1,17%	Nichtorganische Insomnie
F4541	-1,41%	3,95%	2,54%	Chronische Schmerzstörung mit somatischen und psychischen Faktoren
F6031	-1,41%	1,97%	0,56%	Emotional instabile Persönlichkeitsstörung: Borderline-Typ
F480	-1,47%	6,60%	5,13%	Neurasthenie
F4540	-1,54%	2,34%	0,80%	Anhaltende somatoforme Schmerzstörung
F458	-1,59%	3,37%	1,78%	Sonstige somatoforme Störungen
F430	-1,76%	5,75%	3,99%	Akute Belastungsreaktion
F431	-2,30%	3,10%	0,80%	Posttraumatische Belastungsstörung
F450	-4,40%	6,97%	2,57%	Somatisierungsstörung
F432	-5,23%	11,74%	6,51%	Anpassungsstörungen
F459	-5,39%	16,37%	10,99%	Somatoforme Störung, nicht näher bezeichnet

Eine seltene Krankheit als spezifische Indikation für einen Off-Label-Use von Doxepin konnte nicht erkannt werden.

3.9.7.3 Bewertung:

Die Güte der Operationalisierung als sehr gut hat sich insbesondere insofern nicht bestätigt, als die Operationalisierung unvollständig im Datenbankabfrageskript umgesetzt wurde. Die nachträgliche Korrektur anhand der Kodes der OLU-Gruppe kann wegen Kodewechseln in der

Beobachtungsperiode und damit mehreren unterschiedlichen Kodes beim selben Patienten für denselben Sachverhalt keine exakte Quantifizierung erlauben.

Immerhin erscheint möglich, daß Doxepin nur bei etwa 15% off-label verordnet wurde bei Indikationen aus einem weiten Spektrum psychischer Krankheiten und Schmerz-Syndromen. Dabei aber ist nicht zu ermessen, welchem Anteil eine – durch Nicht-Kodieren der eigentlich indizierenden zugelassenen Nebendiagnose - unvollständige Kodierung zugrunde liegt. Zwar gehören dazu auch psychische Krankheiten, für die formal keine explizit zugelassenen Arzneimittel zur Verfügung stehen (z.B. Anpassungsstörungen, Wahnhafte Störung). Weit überwiegend stehen aber zugelassene Alternativen zur Verfügung.

Doxepin exemplifiziert als historisches Arzneimittel das grundsätzliche Problem, daß Psychopharmaka – aus guten Gründen – zwar heute für spezifische diagnostische Entitäten zugelassen werden, daß diese Entitäten aber „nur" historisch gewachsene Konstrukte ohne objektive, externe Validierungskriterien darstellen und infolge dessen in der Praxis die Psychopharmakotherapie durch Syndrome und Symptome indiziert wird, also unabhängig von der in der ICD niedergelegten und hypothetisch nosologischen Klassifikation.

Das Ausmaß von Off-Label-Use durch Unterschreiten des Mindestalters konnte nicht exakt ermittelt werden, weil das Mindestalter 12 Jahre beträgt, die Standardabfrage aber nur – wenn auch gemäß internationale Konventionen – eine Altersgrenze von 14 Jahren vorsah. Etwa 0,3%o der Patienten waren jünger als 14 Jahre.

Das weibliche Geschlecht hatte einen Anteil von etwa 65% an den Versicherten, was epidemiologischen Befunden bei den zugelassenen Anwendungsgebieten entsprechen kann.

3.9.7.3.1 OLU-Relevanz aus Perspektive seltener Krankheiten

Es wurde keine seltene Krankheit als möglicher Grund für einen Off-Label-Use von Doxepin entdeckt.

3.9.7.3.2 OLU-Relevanz aus quantitativer Perspektive

Doxepin wurde bei etwa 15% off-label verordnet bei Indikationen aus einem weiten Spektrum psychischer Krankheiten und Schmerz-Syndromen, für die überwiegend zugelassene Alternativen bestehen.

3.9.8 Duloxetin (N06AX21)

3.9.8.1 Anwendungsgebiete (1997/2008/2014)

- Zur Behandlung von depressiven Erkrankungen (Major Depression).
- Zur Behandlung von Schmerzen bei diabetischer Polyneuropathie.
- Zur Behandlung der generalisierten Angststörung.

Die optimale Behandlungsdauer ist nicht formal festgeschrieben.

Als Mindestalter wurden 18 Jahre angenommen („wird angewendet bei Erwachsenen", „Duloxetin darf bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren zur Behandlung von depressiven Erkrankungen nicht angewendet werden, da Bedenken hinsichtlich der Sicherheit und Wirksamkeit bestehen").

Operationalisierung der Anwendungsgebiete:

- 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
- F41.1 Generalisierte Angststörung
- E14.40 Nicht näher bezeichneter Diabetes mellitus, mit neurologischen Komplikationen, nicht als entgleist bezeichnet
- G63.2* Diabetische Polyneuropathie (E10-E14†, vierte Stelle .4)

Kritik der Operationalisierung:

Die Operationalisierbarkeit wurde als sehr gut bewertet, auch wenn Kontraindikationen – wie generell – aus Gründen der Effizienz nicht berücksichtigt werden konnten und Unsicherheit bestand, ob der Klammertext „Major Depression" definitorisch (ohne Einschluss bipolarer Depressionen) oder inklusiv gemeint ist. Der Kode E1440 war für die Operationalisierung überflüssig und einem Versehen (unvollständige Löschung der Primärkodes aus dem Kode-Bereich des Diabetes mellitus (E10-E14†) zuzuschreiben. Diese sind zwar im Sinne der Kreuz-Stern-Systematik zwingend zu kodieren, tragen hier aber nichts bei, weil ausschließlich der Zusatzkode G63.2*, nicht aber ein isolierter Primärkode aus E10-E14† den in-label-use operationalisieren kann.

3.9.8.2 Ergebnisse:

3.9.8.2.1 Übersicht: Verordnungen nach Altersgruppen

Mit Duloxetin wurden n=271.185 (OLU + ILU) bzw. n=262.498 (ILU + IOLU) behandelt (Tab. 3.9.8.2.1.1). Bei 99,92% der Patienten standen der Auswertung ambulant und ggf. anläßlich eines stationären Aufenthaltes im Beobachtungszeitraum kodierte Diagnosen, bei dem Rest ausschließlich anläßlich eines stationären Aufenthaltes kodierte Diagnosen zur Verfügung.

Patienten mit IOLU machten nur etwa 82% der OLU-Patienten aus; weshalb auf gesonderte Sichtung der Diagnosen in der IOLU-Gruppe verzichtet wurde. In erster Betrachtung gemäß Operationalisierung betrug ILU 82%, OLU 18% und IOLU 15%.

Tabelle 3.9.8.2.1.1: Verordnung von Duloxetin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU)

	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU	Anteil IOLU an OLU	Anteil ambulant
	39116	223382	47803	81,83%	
total	262498		271185		
total	14,9%	82,4%	17,6%		
ambulant	46110	214733	56230	82,00%	
	260843		270963		
	17,7%	79,2%	20,8%		99,92%

Die drei Gruppen (ILU, OLU, IOLU) wiesen – soweit die Datenschutzregelung dies ermessen lässt – ähnliche Altersverteilungen mit Häufungen in der 5. bis 8. Dekade auf (Tab. 3.9.8.2.1.2, Abb. 3.9.8.2.2.1).

Tabelle 3.9.8.2.1.2: Verordnung von Duloxetin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU
< 1			
1 < 14	30	30	30
14 < 18	68	122	74
18 < 30	1497	7690	1749
30 < 40	2674	15897	3243
40 < 50	6657	44079	8144
50 < 60	8772	63584	10670
60 < 70	6766	37426	8362
70 < 80	8438	37249	10229
80 < 90	3795	15929	4768
90 < 100	436	1384	547
>= 100	30	30	30
subtotal min	39105	223362	47788
subtotal max	39163	223420	47846
total min	262467		271150
total max	262583		271266
total min	14,9%	82,4%	17,6%
total max	14,9%	82,4%	17,6%

3.9.8.2.2 Übersicht: Verordnungen nach Geschlecht und Altersgruppen

Bei einem Anteil von etwa 70% Frauen („1“) lag die Quote des OLU bei Männern („2“) um etwa relativ 23% höher als bei Frauen (Tab. 3.9.8.2.2.1, Abb. 3.9.8.2.2.1).

Tabelle 3.9.8.2.2.1: Verordnung von Duloxetin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht (1=w, 2=m) (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	SEX	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU	SEX	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU
< 1	1				2	0	0	0
1 < 14	1	30	30	30	2	30	30	30
14 < 18	1	47	87	52	2	30	35	30
18 < 30	1	919	5249	1074	2	578	2441	675
30 < 40	1	1700	10943	2036	2	974	4954	1207
40 < 50	1	4247	30725	5232	2	2410	13354	2912
50 < 60	1	5469	44443	6704	2	3303	19141	3966
60 < 70	1	4066	25729	5016	2	2700	11697	3346
70 < 80	1	5237	26757	6349	2	3201	10492	3880
80 < 90	1	2696	12688	3410	2	1099	3241	1358
90 < 100	1	355	1235	452	2	81	149	95
>= 100	1	30	30	30	2	0	30	0
subtotal min		24738	157858	30327		14348	65506	17441
subtotal max		24796	157916	30385		14406	65564	17499
total min		182596		188185		79854		82947
total max		182712		188301		79970		83063
total min		13,5%	83,9%	16,1%		18,0%	79,0%	21,0%
total max		13,6%	83,9%	16,1%		18,0%	78,9%	21,1%
total min								271132
total max								271364
total min				69,4%				30,6%
total max				69,4%				30,6%

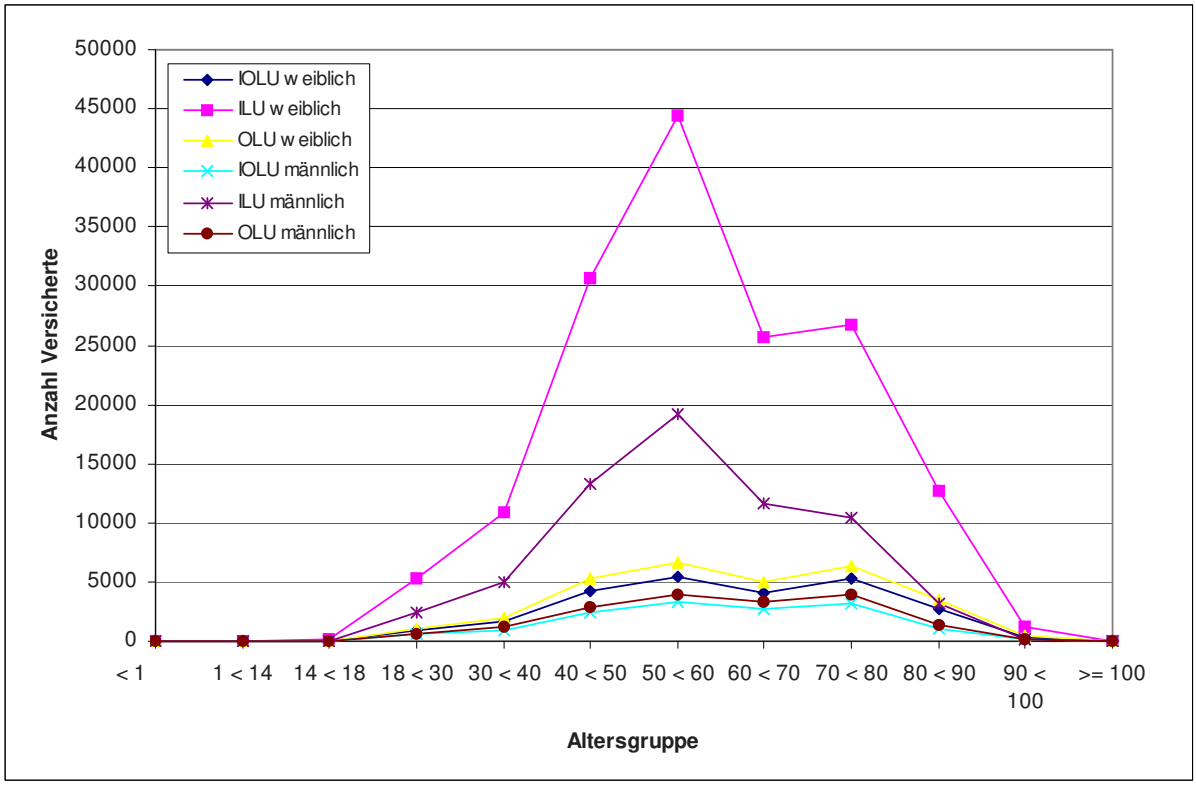


Abbildung 3.9.8.2.2.1: Verordnung von Duloxetin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht

3.9.8.2.3 Analyse der Diagnosen in der In-Label-Gruppe

In der ILU-Gruppe fanden sich 520.730 Nennungen von Kodes gemäß Operationalisierung, also mehr als das Doppelte der Größe der ILU-Gruppe (Tab. 3.9.8.2.3.1). Ursachen können nur Mehrfachkodierungen sein, also Komorbiditäten und oder infolge zwischen Ärzten und über die Quartale variierender Kodiergewohnheiten wechselnde Kodes, auch unterschiedliche Kodes zum selben Sachverhalt. Dennoch ist sicher, daß jedem Versicherten der ILU-Gruppe mindestens einmal einer dieser In-Label-Kodes zugeordnet wurde.

Tabelle 3.9.8.2.3.1: Verordnung von Duloxetin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU): Versicherte mit Nennung der Indikationen

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen	Anteil an ILU total
E1440	Nicht näher bezeichneter Diabetes mellitus: Mit neurologischen Komplikationen: Nicht als entgleist bezeichnet	11174	2,1%	5,00%
F313	Bipolare affektive Störung, gegenwärtig leichte oder mittelgradige depressive Episode	2645	0,5%	1,18%
F314	Bipolare affektive Störung, gegenwärtig schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome	2516	0,5%	1,13%
F315	Bipolare affektive Psychose, gegenwärtig schwere depressive Episode mit psychotischen Symptomen	613	0,1%	0,27%

F316	Bipolare affektive Psychose, gegenwärtig gemischte Episode	1038	0,2%	0,46%
F320	Leichte depressive Episode	19668	3,8%	8,80%
F321	Mittelgradige depressive Episode	69709	13,4%	31,21%
F322	Schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome	50005	9,6%	22,39%
F323	Schwere depressive Episode mit psychotischen Symptomen	8302	1,6%	3,72%
F328	Sonstige depressive Episoden	26750	5,1%	11,98%
F329	Depressive Episode, nicht näher bezeichnet	141160	27,1%	63,19%
F330	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig leichte Episode	11166	2,1%	5,00%
F331	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig mittelgradige Episode	48803	9,4%	21,85%
F332	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode ohne psychotische Symptome	37636	7,2%	16,85%
F333	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode mit psychotischen Symptomen	7065	1,4%	3,16%
F334	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig remittiert	5163	1,0%	2,31%
F338	Sonstige rezidivierende depressive Störungen	6219	1,2%	2,78%
F339	Rezidivierende depressive Störung, nicht näher bezeichnet	25040	4,8%	11,21%
F411	Generalisierte Angststörung	21410	4,1%	9,58%
G632	Diabetische Polyneuropathie	24648	4,7%	11,03%
			520730	
			ILU total	223382

Quantitativ führend war die „Depressive Episode, nicht näher bezeichnet“, gefolgt von „Mittelgradige depressive Episode“. Die Dominanz der „Depressiven Episode, nicht näher bezeichnet“ signalisiert einen Trend zu unspezifischem Kodieren. Indem der Kode G632 Diabetische Polyneuropathie disjunkt zu den anderen Kodes ist, dürften etwa 11% der Versicherten wegen Schmerzen bei diabetischer Polyneuropathie mit Duloxetin behandelt worden sein, was aber nicht ausschließt, daß bei diesen Patienten im Beobachtungszeitraum auch einer der anderen in-label-use operationalisierenden Kodes kodiert wurde. Indem Kode E1440 fälschlich zur Operationalisierung des in-label-use herangezogen wurde, beläuft sich die Größe der Gruppe mit apparentem in-label-use (ILU-Gruppe) tatsächlich auf 212.208 (und nicht 223.382), sofern vollständiges Kodieren Primär- und Sekundär-Kode) unterstellt werden darf, was den apparenten Off-Label-Use (OLU-Gruppe) auf 21,7% erhöht, bei den folgenden Analysen aber ignoriert wird.

3.9.8.2.4 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen

Das Mindestalter gemäß zugelassenen Anwendungsgebieten wurde mit 18 Jahren angenommen. Gemäß Tabellen 3.9.8.2.2.1 und 3.9.8.2.4.1 waren, soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung zulässt, etwa 0,7%o bis 0,9%o der Patienten jünger als 18 Jahre. Es handelte sich gemäß Datenschutzregelung um 75 bis 104 Patienten.

Tabelle 3.9.8.2.4.1: Verordnung von Duloxetin im Alter von <18 Jahren (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU	ILU+OLU
0 < 18 min	0,02629%	0,04536%	0,02766%	0,073%
0 < 18 max	0,03732%	0,05603%	0,03834%	0,094%

3.9.8.2.5 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen nach Geschlecht

Das Mindestalter gemäß zugelassenen Anwendungsgebieten wurde mit 18 Jahren angenommen. Gemäß Tab. 3.9.8.2.2.1 und Tab. 3.9.8.2.5.1 konnten infolge der Datenschutzregelung Unterschiede zwischen den Geschlechtern nicht sinnvoll quantifiziert werden, schienen aber allenfalls gering zu sein.

Tabelle 3.9.8.2.5.1: Verordnung von Duloxetin bei Kindern und Jugendlichen als Anteil aller Verordnungen gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU), differenziert nach Geschlecht (max/min gemäß Datenschutzregelung; 1=w, 2=m).

AGEGROUP	SEX	IOLU	ILU	OLU	SEX	IOLU	ILU	OLU
0 < 18 min	1	0,026%	0,047%	0,028%	2	0,003%	0,043%	0,002%
0 < 18 max	1	0,042%	0,062%	0,044%	2	0,075%	0,078%	0,072%

Die Verteilung der Häufigkeiten der Anwendung gemäß Operationalisierung (ILU) bei Patienten jünger als 18 Jahre (Tab. 3.27.2.5.2) konnte mit der Verteilung im Gesamtkollektiv nicht sinnvoll verglichen werden, da infolge der Datenschutzregelung nur fragmentarische Daten zur Verfügung standen. Eine analoge Betrachtung von Patienten dieser Altersgruppe ohne Anwendung gemäß Operationalisierung (OLU) scheiterte daran, daß infolge der Datenschutzregelung keine Daten zur Verfügung standen. Es konnte hier also der Frage, in welchen Indikationen (Diagnosen) bei Kindern und Jugendlichen entgegen der Zulassung Duloxetin verordnet wurde, nicht mit angemessener Belastbarkeit nachgegangen werden.

Tabelle 3.9.8.2.5.2: Verordnung von Duloxetin an Patienten jünger als 18 Jahre mit Diagnosen (Nennungen) gemäß Operationalisierung (ILU) (max/min gemäß Datenschutzregelung)

		GESCHLECHT			GESCHLECHT				
ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	weiblich min	männlich min	gesamt min	weiblich max	männlich max	gesamt max	gesamt min	gesamt max
E1440	Nicht näher bezeichneter Diabetes mellitus: Mit neurologischen Komplikationen: Nicht als entgleist bezeichnet	1		1	30		30	0,78%	3,00%
F320	Leichte depressive Episode	1	1	2	30	30	60	1,55%	3,00%
F321	Mittelgradige depressive Episode	46	2	48	75	60	135	37,21%	7,51%

F322	Schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome	2	1	3	60	30	90	2,33%	6,01%
F323	Schwere depressive Episode mit psychotischen Symptomen	1	1	2	30	30	60	1,55%	3,00%
F328	Sonstige depressive Episoden	1	1	2	30	30	60	1,55%	3,00%
F329	Depressive Episode, nicht näher bezeichnet	55	2	57	84	60	144	44,19%	8,41%
F330	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig leichte Episode	1	1	2	30	30	60	1,55%	3,00%
F331	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig mittelgradige Episode	2	1	3	60	30	90	2,33%	6,01%
F332	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode ohne psychotische Symptome	1	2	3	30	60	90	2,33%	3,00%
F334	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig remittiert		1	1		30	30	0,78%	0,00%
F339	Rezidivierende depressive Störung, nicht näher bezeichnet	1	1	2	30	30	60	1,55%	3,00%
F411	Generalisierte Angststörung	1	1	2	30	30	60	1,55%	3,00%
G632	Diabetische Polyneuropathie	1		1	30		30	0,78%	3,00%
Gesamt Ergebnis		114	15	129	549	450	999		

3.9.8.2.6 Analyse der Diagnosen in der Off-Label-Gruppe

In der OLU-Gruppe waren 2.700 Diagnosen mit 1.122.849 Nennungen zu sichten. Von den 2.700 Diagnosen wurden unter der Annahme, daß es sich mit hoher Wahrscheinlichkeit um somatische Komorbiditäten ohne direkten Bezug zur Verordnung von Duloxetin handelte, nur diejenigen geprüft, die psychische und neurologische Krankheiten oder Symptome adressieren (also aus Kapitel F und G und R der ICD).

Damit verblieben aus dem Kapitel F 154 Diagnosen mit 70.475 Nennungen (bei einer Gruppengröße von n=47.803). Damit war ein erheblicher Teil der nach ICD kodierbaren psychischen Krankheiten – abgesehen von denjenigen, die den in-label-use definieren – vertreten.

Tabelle 3.9.8.2.6.1: Verordnung von Duloxetin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): die 20 am häufigsten genannten Diagnosen aus Kapitel F (64% der Nennungen, 94% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
F459	Somatoforme Störung, nicht näher bezeichnet	5691	8,1%	11,9%
F4541	Chronische Schmerzstörung mit somatischen und psychischen Faktoren	5367	7,6%	11,2%
F432	Anpassungsstörungen	3637	5,2%	7,6%
F450	Somatisierungsstörung	3383	4,8%	7,1%
F412	Angst und depressive Störung, gemischt	3292	4,7%	6,9%
F171	Psychische und Verhaltensstörungen durch Tabak: Schädlicher Gebrauch	2834	4,0%	5,9%
F341	Dysthymia	2810	4,0%	5,9%
F4540	Anhaltende somatoforme Schmerzstörung	2411	3,4%	5,0%
F03	Nicht näher bezeichnete Demenz	1989	2,8%	4,2%
F480	Neurasthenie	1801	2,6%	3,8%
F419	Angststörung, nicht näher bezeichnet	1681	2,4%	3,5%
F410	Panikstörung [episodisch paroxysmale Angst]	1422	2,0%	3,0%
F6280	Andauernde Persönlichkeitsänderung bei chronischem Schmerzsyndrom	1291	1,8%	2,7%
F102	Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol: Abhängigkeitssyndrom	1251	1,8%	2,6%
F458	Sonstige somatoforme Störungen	1234	1,8%	2,6%
F430	Akute Belastungsreaktion	1039	1,5%	2,2%
F172	Psychische und Verhaltensstörungen durch Tabak: Abhängigkeitssyndrom	942	1,3%	2,0%
F200	Paranoide Schizophrenie	941	1,3%	2,0%
F451	Undifferenzierte Somatisierungsstörung	927	1,3%	1,9%
F454	Anhaltende Schmerzstörung	921	1,3%	1,9%

Zu den häufigsten Diagnosen gehörten Somatoforme Störungen, Schmerz-Syndrome, Anpassungsstörungen, Angststörungen (Tabelle 3.9.8.2.6.1).

Aus dem Kapitel G verblieben 190 Diagnosen mit 66.384 Nennungen (bei einer Gruppengröße von n=47.803). Unter den Diagnosen (Tabelle 3.9.8.2.6.2) fanden sich insbesondere unspezifische Kodes für Polyneuropathien, die den Off-Label-Use sinnvoll hätten motiviert haben können und einer unscharfen Kodierung (statt diabetische Polyneuropathie zu kodieren) zuzuschreiben sein könnten.

Tabelle 3.9.8.2.6.2: Verordnung von Duloxetin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): die 10 am häufigsten genannten Diagnosen aus ICD-Kapitel G (42% der Nennungen aus Kapitel G, 58% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
G629	Polyneuropathie, nicht näher bezeichnet	8722	13,1%	18,2%
G560	Karpaltunnel-Syndrom	3238	4,9%	6,8%
G439	Migräne, nicht näher bezeichnet	2771	4,2%	5,8%
G551	Kompression von Nervenwurzeln und Nervenplexus bei Bandscheibenschäden	2266	3,4%	4,7%
G442	Spannungskopfschmerz	2249	3,4%	4,7%
G2581	Syndrom der unruhigen Beine [Restless-Legs-Syndrom]	2179	3,3%	4,6%
G479	Schlafstörung, nicht näher bezeichnet	2113	3,2%	4,4%
G470	Ein- und Durchschlafstörungen	1795	2,7%	3,8%
G4739	Schlafapnoe, nicht näher bezeichnet	1292	1,9%	2,7%
G6288	Sonstige näher bezeichnete Polyneuropathien	1126	1,7%	2,4%

Aus dem Kapitel R verblieben 140 Diagnosen mit 80.740 Nennungen (bei einer Gruppengröße von n=47.803). Unter den Diagnosen aus ICD-Kapitel R (Tab. 3.9.8.2.6.3) fanden sich Kodes für Schmerz-Syndrome, die den Off-Label-Use hätten motiviert haben können.

Tabelle 3.9.8.2.6.3: Verordnung von Duloxetin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): die 10 am häufigsten genannten Diagnosen aus ICD-Kapitel R (45% der Nennungen aus Kapitel R, 76% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
R522	Sonstiger chronischer Schmerz	10826	13,4%	22,6%
R32	Nicht näher bezeichnete Harninkontinenz	4079	5,1%	8,5%
R42	Schwindel und Taumel	3814	4,7%	8,0%
R51	Kopfschmerz	3472	4,3%	7,3%
R529	Schmerz, nicht näher bezeichnet	3090	3,8%	6,5%
R521	Chronischer unbeeinflussbarer Schmerz	2318	2,9%	4,8%
R104	Sonstige und nicht näher bezeichnete Bauchschmerzen	2268	2,8%	4,7%
R268	Sonstige und nicht näher bezeichnete Störungen des Ganges und der Mobilität	2222	2,8%	4,6%
R11	Übelkeit und Erbrechen	2185	2,7%	4,6%
R103	Schmerzen mit Lokalisation in anderen Teilen des Unterbauches	2073	2,6%	4,3%

Schließlich wurden die Häufigkeiten (Anteil an der Gruppe) der Nennungen aller ICD-Kodes der OLU-Gruppe mit den Häufigkeiten derselben Kodes der ILU-Gruppe verglichen. Alle Kodes der OLU-Gruppe wurden – soweit die Datenschutzregelung erlaubt - auch in der ILU-Gruppe angetroffen. Das bedeutet, daß in der ILU-Gruppe alle Diagnosen als Komorbiditäten oder

Diagnosewechsel im Beobachtungszeitraum vertreten waren, die in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use hätten motiviert haben können, sofern es sich nicht um scheinbaren Off-Label-Use infolge unvollständiger Kodierung handelte. 379 Kodes waren in der OLU-Gruppe häufiger als in der ILU-Gruppe und 2.321 Kodes in der ILU-Gruppe (Abb. 3.9.8.2.6.1). Formallogisch kann nicht davon ausgegangen werden, nur die in der OLU-Gruppe häufigeren Diagnosen kämen als Motiv für einen Off-Label-Use in Frage, denn z.B. eine Komorbidität in der ILU-Gruppe kann sehr wohl in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use initiiert haben.

Zu den – nicht zwangsläufig disjunkten - Diagnosen mit den größten Unterschieden der Häufigkeiten gehörten unspezifisch kodierte Polyneuropathien (Tab. 3.9.8.2.6.4). Die Fibromyalgien, für die entgegen der FDA die EMA die Zulassung versagt hat, war wenig prominent vertreten (M797 Fibromyalgie n=685, 1,4% der OLU-Gruppe, M7970 Fibromyalgie: Mehrere Lokalisationen n=3019, 6,3% der OLU-Gruppe) und dies seltener in der OLU- als in der ILU-Gruppe.

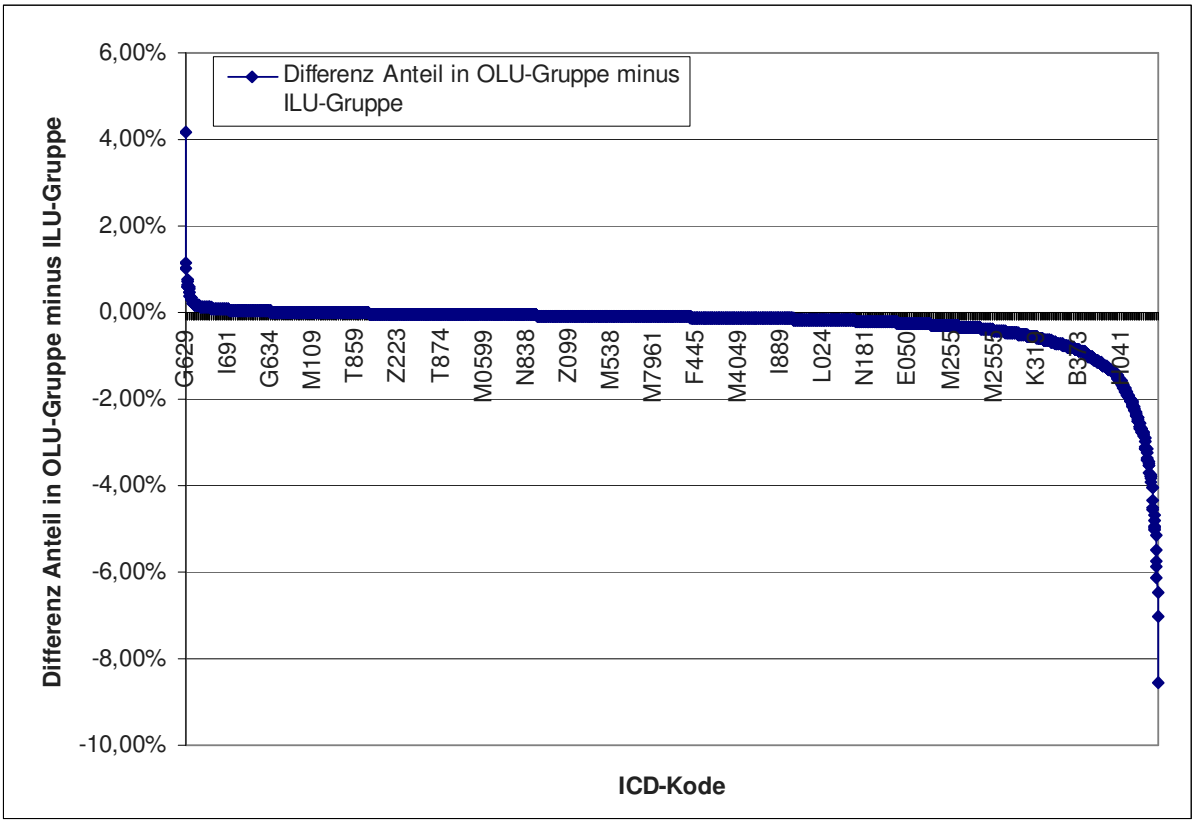


Abbildung 3.9.8.2.6.1: Verordnung von Duloxetin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) aller Diagnosen der OLU-Gruppe

Tabelle 3.9.8.2.6.4: Verordnung von Duloxetin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Die 20 Diagnosen mit den größten Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) aller Diagnosen (71% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	Differenz Anteil in OLU-Gruppe minus ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an OLU-Gruppe	ErsterWert von ICD_TITEL_2010/2011
G629	4,16%	14,09%	18,25%	Polyneuropathie, nicht näher bezeichnet
N40	1,13%	7,19%	8,32%	Prostatahyperplasie
C61	1,03%	1,71%	2,73%	Bösartige Neubildung der Prostata
G359	0,75%	1,34%	2,09%	Multiple Sklerose, nicht näher bezeichnet
Z921	0,74%	6,47%	7,22%	Dauertherapie (gegenwärtig) mit Antikoagulanzien in der Eigenanamnese
B022	0,66%	0,99%	1,65%	Zoster mit Beteiligung anderer Abschnitte des Nervensystems
F200	0,61%	1,36%	1,97%	Paranoide Schizophrenie
I4811	0,58%	3,05%	3,63%	Vorhofflimmern: Chronisch
G6288	0,58%	1,78%	2,36%	Sonstige näher bezeichnete Polyneuropathien
G819	0,54%	1,81%	2,36%	Hemiparese und Hemiplegie, nicht näher bezeichnet
G530	0,48%	0,69%	1,17%	Neuralgie nach Zoster
I4819	0,47%	3,71%	4,18%	Vorhofflimmern: Nicht näher bezeichnet
G3510	0,37%	0,61%	0,98%	Multiple Sklerose mit vorherrschend schubförmigem Verlauf: Ohne Angabe einer akuten Exazerbation oder Progression
G811	0,33%	0,99%	1,32%	Spastische Hemiparese und Hemiplegie
G500	0,33%	2,00%	2,33%	Trigeminusneuralgie
F205	0,32%	0,41%	0,73%	Schizophrenes Residuum
B029	0,31%	1,66%	1,97%	Zoster ohne Komplikation
C795	0,29%	0,43%	0,71%	Sekundäre bösartige Neubildung des Knochens und des Knochenmarkes
Z950	0,27%	1,99%	2,26%	Vorhandensein eines implantierten Herzschrittmachers oder eines implantierten Kardiodefibrillators
D62	0,24%	4,11%	4,36%	Akute Blutungsanämie

3.9.8.3 Bewertung:

Duloxetin wurde formal wahrscheinlich mit über 20% off-label verordnet bei Indikationen aus einem breiten Spektrum psychischer Krankheiten, hier besonders somatoformen Störungen, darin oder auch gesondert Schmerz-Syndromen, diversen Angststörungen und unspezifisch kodierten Polyneuropathien, wobei aber nicht zu ermessen ist, welchem Anteil eine – durch Nicht-Kodieren der eigentlich indizierenden zugelassenen Nebendiagnose - unvollständige

Kodierung zugrunde liegt. Es kann nicht belastbar abgeschätzt werden, wie vollständig diese gefundenen Indikationen den Off-Label-Use aufklären.

Psychopharmaka werden – aus guten Gründen – für spezifische diagnostische Entitäten zugelassen, diese Entitäten stellen aber „nur“ historisch gewachsene Konstrukte ohne objektive, externe Validierungskriterien dar. Infolge dessen wird in der Praxis die Psychopharmakotherapie durch Syndrome und Symptome indiziert, also unabhängig von der in der ICD niedergelegten und hypothetisch nosologischen Klassifikation.

Das Mindestalter wurde bei 0,7‰ bis 0,9‰ (Datenschutzregelung) unterschritten.

Das weibliche Geschlecht hatte einen Anteil von etwa 70% an den Versicherten, was den Erwartungen aus etablierten epidemiologischen Befunden zur Depression entsprechen kann.

3.9.8.3.1 OLU-Relevanz aus Perspektive seltener Krankheiten

Es wurde keine seltene Krankheit identifiziert, bei der Duloxetin hätte off-label eingesetzt worden sein können.

3.9.8.3.2 OLU-Relevanz aus quantitativer Perspektive

Wahrscheinlich bei über 20% (mit nicht zu ermessendem Anteil zugrunde liegender unvollständiger Kodierung) der Verordnungen (mindestens eine Dosis an eine Person) von Duloxetin gelten dem Off-Label-Use am ehesten einer Reihe psychischer Krankheiten und Polyneuropathien.

Das Mindestalter wurde bei 0,7‰ bis 0,9‰ (Datenschutzregelung) unterschritten.

3.9.9 Escitalopram (N06AB10)

3.9.9.1 Anwendungsgebiete (2006/2013)

- Behandlung von Episoden einer Major Depression
- Behandlung von Panikstörung mit oder ohne Agoraphobie
- Behandlung von sozialer Angststörung (sozialer Phobie)
- Behandlung von generalisierter Angststörung
- Behandlung von Zwangsstörung

Die optimale Behandlungsdauer ist nicht formal festgeschrieben.

Mindestalter 18 Jahre

Operationalisierung der Anwendungsgebiete:

- 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
- F41.0 Panikstörung [episodisch paroxysmale Angst]
- F40.01 Agoraphobie, mit Panikstörung
- F40.1 Soziale Phobien
- F41.1 Generalisierte Angststörung
- F42.- Zwangsstörung

Kritik der Operationalisierung:

Die Operationalisierbarkeit wurde als gut bewertet. Kontraindikationen konnten – wie generell – aus Gründen der Effizienz nicht berücksichtigt werden.

3.9.9.2 Ergebnisse:

3.9.9.2.1 Übersicht: Verordnungen nach Altersgruppen

Mit Escitalopram wurden n=251.413 (OLU + ILU) bzw. n=242.876 (ILU + IOLU) Patienten behandelt (Tab. 3.9.9.2.1.1). Bei 99,84% der Patienten standen der Auswertung ambulant und ggf. anläßlich eines stationären Aufenthaltes im Beobachtungszeitraum kodierte Diagnosen, bei dem Rest ausschließlich anläßlich eines stationären Aufenthaltes kodierte Diagnosen zur Verfügung. Patienten mit IOLU machten etwa 76% der OLU-Patienten aus, weshalb auf gesonderte Sichtung der Diagnosen in der IOLU-Gruppe verzichtet wird. In erster Betrachtung gemäß Operationalisierung betrug ILU 86%, OLU 14% bzw. IOLU 11%.

Tabelle 3.9.9.2.1.1: Verordnung von Escitalopram im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU)

	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU	Anteil IOLU an OLU	Anteil ambulant
	27631	215245	36168	76,40%	
total	242876		251413		
total	11,4%	85,6%	14,4%		
ambulant	33996	207044	43970	77,32%	
	241040		251014		99,84%
	14,1%	82,5%	17,5%		

Die drei Gruppen (ILU, OLU, IOLU) wiesen – soweit die Datenschutzregelung dies ermessen lässt - grundsätzlich ähnliche Altersverteilungen mit Häufungen in der 4. bis 7. Dekade auf (Tab. 3.9.9.2.1.2, Abb. 3.9.9.2.2.1).

Tabelle 3.9.9.2.1.2: Verordnung von Escitalopram im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU
< 1			
1 < 14	42	97	55
14 < 18	171	926	212
18 < 30	2785	23801	3580
30 < 40	3114	29646	4041
40 < 50	4640	46945	6014
50 < 60	4513	45997	5836
60 < 70	3769	26395	4895
70 < 80	4554	24995	6072
80 < 90	3441	14479	4646
90 < 100	592	1939	805
>= 100	30	30	30
subtotal min	27622	215221	36157
subtotal max	27651	215250	36186
total min	242843		251378
total max	242901		251436
total min	11,4%	85,6%	14,4%
total max	11,4%	85,6%	14,4%

3.9.9.2.2 Übersicht: Verordnungen nach Geschlecht und Altersgruppen

Bei einem Anteil von knapp 70% Frauen („1“) lag die Quote des OLU bei Männern („2“) um etwa relativ 24% höher als bei Frauen (Tab. 3.9.9.2.2.1).

Tabelle 3.9.9.2.2.1: Verordnung von Escitalopram im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht (1=w, 2=m) (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	SEX	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU	SEX	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU
< 1	1				2	0	0	0
1 < 14	1	40	40	30	2	30	57	30
14 < 18	1	612	612	138	2	58	314	74
18 < 30	1	15856	15856	2129	2	1095	7945	1451
30 < 40	1	19838	19838	2335	2	1302	9808	1706
40 < 50	1	31604	31604	3619	2	1861	15341	2395
50 < 60	1	30846	30846	3487	2	1789	15151	2349
60 < 70	1	17969	17969	2774	2	1626	8426	2121
70 < 80	1	17682	17682	3590	2	1832	7313	2482
80 < 90	1	11440	11440	3328	2	1002	3039	1318
90 < 100	1	1700	1700	689	2	88	239	116
>= 100	1	30	30	30	2	0	30	0
subtotal min		147588	147588	22091		10654	67634	14013
subtotal max		147617	147617	22149		10683	67663	14042
total min		295176		169679		78288		81647
total max		295234		169766		78346		81705
total min		50,0%	87,0%	13,0%		13,6%	82,8%	17,2%
total max		50,0%	87,0%	13,0%		13,6%	82,8%	17,2%
total min								251326
total max								251471
total min				67,5%				32,5%
total max				67,5%				32,5%

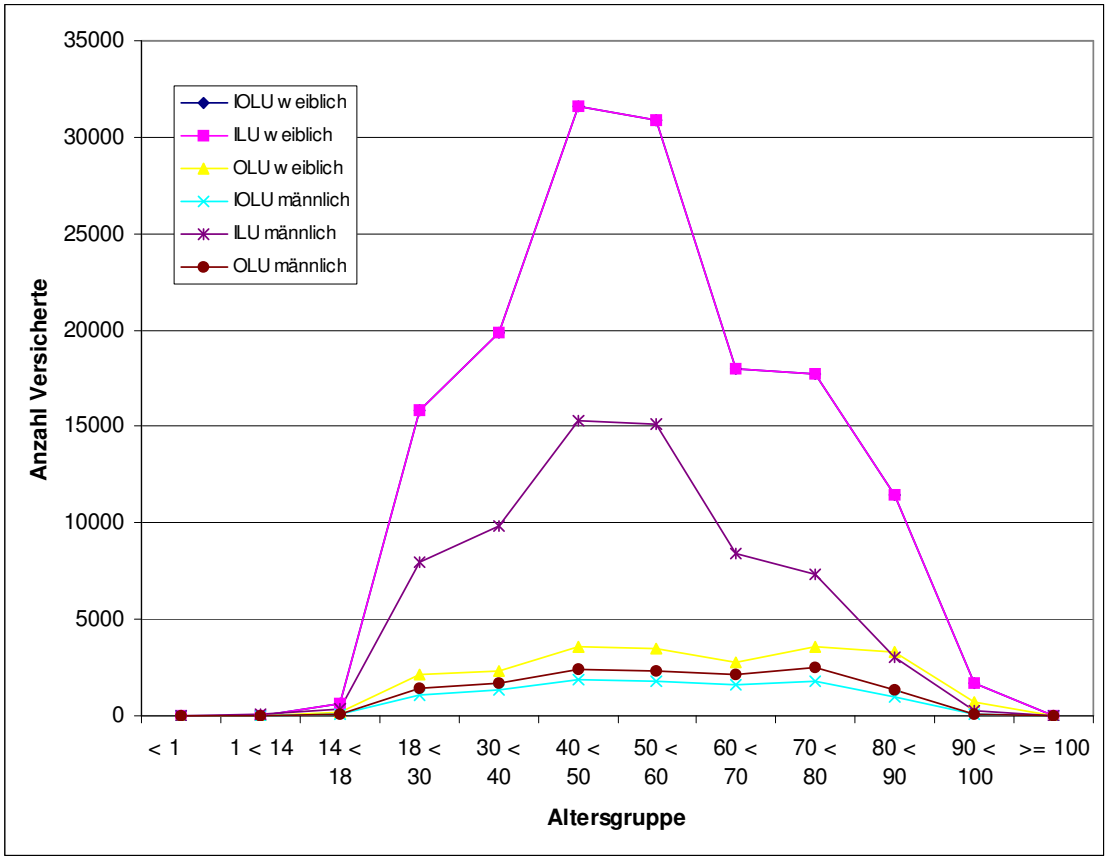


Abbildung 3.9.9.2.2.1: Verordnung von Escitalopram im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht

3.9.9.2.3 Analyse der Diagnosen in der In-Label-Gruppe

In der ILU-Gruppe fanden sich 501.289 Nennungen von Kodes gemäß Operationalisierung, also mehr als das Doppelte der Größe der ILU-Gruppe (Tab. 3.9.9.2.3.1). Ursachen können nur Mehrfachkodierungen sein, also Komorbiditäten und oder infolge zwischen Ärzten und über die Quartale variierender Kodiergewohnheiten wechselnde Kodes, auch unterschiedliche Kodes zum selben Sachverhalt. Dennoch ist sicher, daß jedem Versicherten der ILU-Gruppe mindestens einmal einer dieser In-Label-Kodes zugeordnet wurde.

Tabelle 3.9.9.2.3.1: Verordnung von Escitalopram im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU): Versicherte mit Nennung der Indikationen

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen	Anteil an ILU total
F313	Bipolare affektive Störung, gegenwärtig leichte oder mittelgradige depressive Episode	3279	0,7%	1,52%
F314	Bipolare affektive Störung, gegenwärtig schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome	2973	0,6%	1,38%
F315	Bipolare affektive Psychose, gegenwärtig schwere depressive Episode mit psychotischen Symptomen	850	0,2%	0,39%

F316	Bipolare affektive Psychose, gegenwärtig gemischte Episode	1306	0,3%	0,61%
F320	Leichte depressive Episode	17255	3,4%	8,02%
F321	Mittelgradige depressive Episode	67014	13,4%	31,13%
F322	Schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome	45864	9,1%	21,31%
F323	Schwere depressive Episode mit psychotischen Symptomen	7581	1,5%	3,52%
F328	Sonstige depressive Episoden	18565	3,7%	8,63%
F329	Depressive Episode, nicht näher bezeichnet	129278	25,8%	60,06%
F330	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig leichte Episode	9726	1,9%	4,52%
F331	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig mittelgradige Episode	43739	8,7%	20,32%
F332	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode ohne psychotische Symptome	32536	6,5%	15,12%
F333	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode mit psychotischen Symptomen	6067	1,2%	2,82%
F334	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig remittiert	4699	0,9%	2,18%
F338	Sonstige rezidivierende depressive Störungen	4278	0,9%	1,99%
F339	Rezidivierende depressive Störung, nicht näher bezeichnet	19496	3,9%	9,06%
F4001	Agoraphobie: Mit Panikstörung	6679	1,3%	3,10%
F401	Soziale Phobien	6733	1,3%	3,13%
F410	Panikstörung [episodisch paroxysmale Angst]	32722	6,5%	15,20%
F411	Generalisierte Angststörung	27040	5,4%	12,56%
F420	Vorwiegend Zwangsgedanken oder Grübelzwang	2878	0,6%	1,34%
F421	Vorwiegend Zwangshandlungen [Zwangsrituale]	2705	0,5%	1,26%
F422	Zwangsgedanken und -handlungen, gemischt	4354	0,9%	2,02%
F428	Sonstige Zwangsstörungen	443	0,1%	0,21%
F429	Zwangsstörung, nicht näher bezeichnet	3229	0,6%	1,50%
		501289		
	ILU total			215245

Quantitativ führend war die „Depressive Episode, nicht näher bezeichnet“, während die rezidivierenden depressiven Episoden demgegenüber einen vergleichsweise geringen Anteil hatten, der sich aber immerhin auf etwa 28% der Nennungen belief. Die Dominanz der „Depressiven Episode, nicht näher bezeichnet“ ist am ehesten einem Trend zu unspezifischem Kodieren zuzuschreiben.

Aus illustrativen Gründen wurde am Beispiel Escitalopram zusätzlich analysiert, welche anderen psychischen Störungen in der Beobachtungsperiode (2010 bis 2011) in der ILU-Gruppe – also bei Patienten, bei denen mindestens einmal ein den in-label-use operationalisierender Kode kodiert worden war – kodiert wurden. Dies um einen Eindruck über die Häufigkeit von komorbiden psychischen Störungen, Diagnose-Wechseln und damit auch über das Kodierverhalten zu vermitteln, wobei die Daten nicht erlauben, zwischen diesen Möglichkeiten quantitativ zu unterscheiden, auch wenn dies grundsätzlich möglich wäre.

Es fanden sich mit 1.018.774 Nennungen (bei einer Gruppengröße von n=215.245) 307 Kodes aus dem Kapitel F, womit Kapitel F weitgehend erfasst ist. Daß die Zahl der Nennungen die Gruppengröße 4,7-fach übersteigt, illustriert pauschal die Häufigkeit von Komorbiditäten oder

Diagnose-Wechseln (entweder durch denselben oder einen im Beobachtungszeitraum konsultierten weiteren Arzt). Die Rangliste (Tab. 3.9.9.2.3.2) wird angeführt von F329 (Depressive Episode, nicht näher bezeichnet) und F412 (Angst und depressive Störung, gemischt). Beide sind – mit den Einschränkungen subjektiven Ermessens – am ehesten als Diagnose-Wechsel zu interpretieren, beide wegen ihrer Unspezifität, wobei F412 eigentlich als distinkte Entität konzipiert wurde, deren Validität aber bisher unsicher geblieben ist. Entsprechendes gilt für F419 (Angststörung, nicht näher bezeichnet). Demgegenüber ist beispielhaft die Dysthymie recht klar abgegrenzt und pflegt durch hinzutretende Depressionen („double depression") kompliziert zu werden.

Tabelle 3.9.9.2.3.2: Verordnung von Escitalopram im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU): Neben den operationalisierenden Diagnosen im Beobachtungszeitraum 2010 und 2011 kodierte häufige Diagnosen (Top 50 entsprechend 83% der Nennungen und das 3,8-fache der Gruppengröße) aus ICD-Kapitel F als Ausdruck komorbider psychischer Störungen oder Diagnose-Wechseln

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an ILU-Gruppe
F329	Depressive Episode, nicht näher bezeichnet	129278	12,7%	60,1%
F321	Mittelgradige depressive Episode	67014	6,6%	31,1%
F322	Schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome	45864	4,5%	21,3%
F331	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig mittelgradige Episode	43739	4,3%	20,3%
F410	Panikstörung [episodisch paroxysmale Angst]	32722	3,2%	15,2%
F332	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode ohne psychotische Symptome	32536	3,2%	15,1%
F412	Angst und depressive Störung, gemischt	31966	3,1%	14,9%
F459	Somatoforme Störung, nicht näher bezeichnet	31196	3,1%	14,5%
F432	Anpassungsstörungen	30464	3,0%	14,2%
F411	Generalisierte Angststörung	27040	2,7%	12,6%
F419	Angststörung, nicht näher bezeichnet	24177	2,4%	11,2%
F341	Dysthymia	21719	2,1%	10,1%
F339	Rezidivierende depressive Störung, nicht näher bezeichnet	19496	1,9%	9,1%
F328	Sonstige depressive Episoden	18565	1,8%	8,6%
F320	Leichte depressive Episode	17255	1,7%	8,0%
F171	Psychische und Verhaltensstörungen durch Tabak: Schädlicher Gebrauch	15356	1,5%	7,1%
F450	Somatisierungsstörung	15350	1,5%	7,1%
F480	Neurasthenie	14236	1,4%	6,6%
F430	Akute Belastungsreaktion	12437	1,2%	5,8%
F102	Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol: Abhängigkeitssyndrom	11534	1,1%	5,4%
F03	Nicht näher bezeichnete Demenz	11494	1,1%	5,3%
F431	Posttraumatische Belastungsstörung	10076	1,0%	4,7%

F330	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig leichte Episode	9726	1,0%	4,5%
F101	Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol: Schädlicher Gebrauch	9011	0,9%	4,2%
F439	Reaktion auf schwere Belastung, nicht näher bezeichnet	8006	0,8%	3,7%
F6031	Emotional instabile Persönlichkeitsstörung: Borderline-Typ	7751	0,8%	3,6%
F323	Schwere depressive Episode mit psychotischen Symptomen	7581	0,7%	3,5%
F458	Sonstige somatoforme Störungen	6872	0,7%	3,2%
F401	Soziale Phobien	6733	0,7%	3,1%
F4001	Agoraphobie: Mit Panikstörung	6679	0,7%	3,1%
F172	Psychische und Verhaltensstörungen durch Tabak: Abhängigkeitssyndrom	6370	0,6%	3,0%
F61	Kombinierte und andere Persönlichkeitsstörungen	6088	0,6%	2,8%
F333	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode mit psychotischen Symptomen	6067	0,6%	2,8%
F4541	Chronische Schmerzstörung mit somatischen und psychischen Faktoren	5645	0,6%	2,6%
F29	Nicht näher bezeichnete nichtorganische Psychose	5345	0,5%	2,5%
F606	Ängstliche (vermeidende) Persönlichkeitsstörung	5213	0,5%	2,4%
F452	Hypochondrische Störung	5120	0,5%	2,4%
F609	Persönlichkeitsstörung, nicht näher bezeichnet	5086	0,5%	2,4%
F4540	Anhaltende somatoforme Schmerzstörung	4733	0,5%	2,2%
F200	Paranoide Schizophrenie	4720	0,5%	2,2%
F334	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig remittiert	4699	0,5%	2,2%
F132	Psychische und Verhaltensstörungen durch Sedativa oder Hypnotika: Abhängigkeitssyndrom	4503	0,4%	2,1%
F451	Undifferenzierte Somatisierungsstörung	4493	0,4%	2,1%
F422	Zwangsgedanken und -handlungen, gemischt	4354	0,4%	2,0%
F338	Sonstige rezidivierende depressive Störungen	4278	0,4%	2,0%
F069	Nicht näher bezeichnete organische psychische Störung aufgrund einer Schädigung oder Funktionsstörung des Gehirns oder einer körperlichen Krankheit	4107	0,4%	1,9%
F99	Psychische Störung ohne nähere Angabe	4065	0,4%	1,9%
F100	Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol: Akute Intoxikation [akuter Rausch]	4064	0,4%	1,9%
F608	Sonstige spezifische Persönlichkeitsstörungen	3966	0,4%	1,8%
F510	Nichtorganische Insomnie	3761	0,4%	1,7%

Zusätzlich wurde analysiert, welche anderen zentralnervösen Krankheiten in der Beobachtungsperiode (2010 bis 2011) in der ILU-Gruppe – also bei Patienten, bei denen mindestens einmal ein den in-label-use operationalisierender Kode kodiert worden war – kodiert wurden. Dies um einen Eindruck über die Häufigkeit vermutlich am ehesten von komorbiden (seien sie kausal verknüpft oder akzidentell assoziiert) somatischen zentralnervösen Krankheiten zu gewinnen.

Es fanden sich – abgesehen von den operationalisierenden – mit 223.820 Nennungen (bei einer Gruppengröße von n=215.245) 293 endständige Kodes aus dem Kapitel G. An führenden Rangplätzen lagen Schlafstörungen (Tab. 3.9.9.2.3.3), bei denen es sich – abgesehen vom Schlafapnoe-Syndrom - häufiger um deskriptive Kodierung der für Depressionen (und andere psychische Krankheiten) typischen Insomnien als um eigenständige Krankheiten des Schlafes handeln dürfte. Epidemiologisch belegt ist die überzüfällige Assoziation von Depressionen (gemäß Zulassung) mit zum Beispiel Parkinson-Syndromen, Migräne, Hirninfarkten („Schlaganfall“, auch Hemiparese und Hemiplegie), Diabetes (und damit diabetischer Polyneuropathie), Alzheimer-Krankheit.

Tabelle 3.9.9.2.3.3: Verordnung von Escitalopram im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU): Neben den operationalisierenden Diagnosen im Beobachtungszeitraum 2010 und 2011 kodierte häufige Diagnosen (Top 50 entsprechend 76% der Nennungen und 79% der Gruppengröße) aus ICD-Kapitel G am ehesten als Ausdruck komorbider zentralnervöser Krankheiten

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an ILU-Gruppe
G479	Schlafstörung, nicht näher bezeichnet	14020	6,3%	6,5%
G439	Migräne, nicht näher bezeichnet	13146	5,9%	6,1%
G470	Ein- und Durchschlafstörungen	11425	5,1%	5,3%
G560	Karpaltunnel-Syndrom	9485	4,2%	4,4%
G629	Polyneuropathie, nicht näher bezeichnet	8447	3,8%	3,9%
G442	Spannungskopfschmerz	7475	3,3%	3,5%
G4739	Schlafapnoe, nicht näher bezeichnet	5746	2,6%	2,7%
G409	Epilepsie, nicht näher bezeichnet	5711	2,6%	2,7%
G819	Hemiparese und Hemiplegie, nicht näher bezeichnet	5341	2,4%	2,5%
G4731	Obstruktives Schlafapnoe-Syndrom	4918	2,2%	2,3%
G2581	Syndrom der unruhigen Beine [Restless-Legs-Syndrom]	4785	2,1%	2,2%
G632	Diabetische Polyneuropathie	4726	2,1%	2,2%
G2090	Primäres Parkinson-Syndrom, nicht näher bezeichnet: Ohne Wirkungsfluktuation	4700	2,1%	2,2%
G810	Schlaffe Hemiparese und Hemiplegie	4376	2,0%	2,0%
G430	Migräne ohne Aura [Gewöhnliche Migräne]	4009	1,8%	1,9%
G551	Kompression von Nervenwurzeln und Nervenplexus bei Bandscheibenschäden	3495	1,6%	1,6%
G431	Migräne mit Aura [Klassische Migräne]	3465	1,5%	1,6%
G301	Alzheimer-Krankheit mit spätem Beginn	3200	1,4%	1,5%
G811	Spastische Hemiparese und Hemiplegie	2958	1,3%	1,4%
G510	Fazialisparese	2710	1,2%	1,3%
G359	Multiple Sklerose, nicht näher bezeichnet	2490	1,1%	1,2%
G580	Interkostalneuropathie	2429	1,1%	1,1%

G402	Lokalisationsbezogene (fokale) (partielle) symptomatische Epilepsie und epileptische Syndrome mit komplexen fokalen Anfällen	2355	1,1%	1,1%
G309	Alzheimer-Krankheit, nicht näher bezeichnet	2145	1,0%	1,0%
G4592	Zerebrale transitorische Ischämie, nicht näher bezeichnet: Komplette Rückbildung innerhalb von 1 bis 24 Stunden	2117	0,9%	1,0%
G562	Läsion des N. ulnaris	1948	0,9%	0,9%
G473	Schlafapnoe	1942	0,9%	0,9%
G2010	Primäres Parkinson-Syndrom mit mäßiger bis schwerer Beeinträchtigung: Ohne Wirkungsfluktuation	1709	0,8%	0,8%
G478	Sonstige Schlafstörungen	1666	0,7%	0,8%
G500	Trigeminusneuralgie	1612	0,7%	0,7%
G448	Sonstige näher bezeichnete Kopfschmerzsyndrome	1607	0,7%	0,7%
G2000	Primäres Parkinson-Syndrom mit fehlender oder geringer Beeinträchtigung: Ohne Wirkungsfluktuation	1440	0,6%	0,7%
G401	Lokalisationsbezogene (fokale) (partielle) symptomatische Epilepsie und epileptische Syndrome mit einfachen fokalen Anfällen	1357	0,6%	0,6%
G403	Generalisierte idiopathische Epilepsie und epileptische Syndrome	1330	0,6%	0,6%
G250	Essentieller Tremor	1319	0,6%	0,6%
G438	Sonstige Migräne	1284	0,6%	0,6%
G933	Chronisches Müdigkeitssyndrom	1267	0,6%	0,6%
G406	Grand-mal-Anfälle, nicht näher bezeichnet (mit oder ohne Petit mal)	1262	0,6%	0,6%
G408	Sonstige Epilepsien	1246	0,6%	0,6%
G308	Sonstige Alzheimer-Krankheit	1240	0,6%	0,6%
G573	Läsion des N. fibularis (peronaeus) communis	1190	0,5%	0,6%
G3510	Multiple Sklerose mit vorherrschend schubförmigem Verlauf: Ohne Angabe einer akuten Exazerbation oder Progression	1180	0,5%	0,5%
G4599	Zerebrale transitorische Ischämie, nicht näher bezeichnet: Verlauf der Rückbildung nicht näher bezeichnet	1143	0,5%	0,5%
G2011	Primäres Parkinson-Syndrom mit mäßiger bis schwerer Beeinträchtigung: Mit Wirkungsfluktuation	1129	0,5%	0,5%
G319	Degenerative Krankheit des Nervensystems, nicht näher bezeichnet	1119	0,5%	0,5%
G258	Sonstige näher bezeichnete extrapyramidale Krankheiten und Bewegungsstörungen	1091	0,5%	0,5%
G6288	Sonstige näher bezeichnete Polyneuropathien	1091	0,5%	0,5%
G934	Enzephalopathie, nicht näher bezeichnet	1041	0,5%	0,5%
G544	Läsionen der Lumbosakralwurzeln, anderenorts nicht klassifiziert	1027	0,5%	0,5%
G259	Extrapyramidale Krankheit oder Bewegungsstörung, nicht näher bezeichnet	992	0,4%	0,5%

3.9.9.2.4 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen

Das Mindestalter gemäß zugelassenen Anwendungsgebieten liegt bei 18 Jahren. Gemäß Tabelle 3.9.9.2.4.1 wurden etwa 5%o des Gesamtkollektivs (ILU + OLU) unterhalb dieser Altersgrenze behandelt, in der OLU-Gruppe seltener als in der OLU-Gruppe. Bei diesem Off-Label-Use durch Unterschreiten des Mindestalters konnten die zugrunde liegenden Diagnosen nur in der Altersgruppe zwischen 14 und 18 Jahren analysiert werden, weil durch infolge der Datenschutzregelung über die – wenigen – noch jüngeren Patienten keine Daten zur Verfügung gestellt wurden. Bei den diesem Off-Label-Use zugrunde liegenden Diagnosen dominierte auch hier „Depressive Episode, nicht näher bezeichnet" (Tab. 3.9.9.2.4.2), am ehesten aus Gründen wie oben diskutiert. Daß die Zahl der 1581 Nennungen die Zahl der Patienten (n=926) deutlich übersteigt (Tab. 3.9.9.2.4.2), ergibt sich aus der Datenschutzregel und der Möglichkeit, daß bei wiederholten Kontakten auch verschiedener Ärzte abweichende Diagnosen zum selben Sachverhalt gestellt wurden.

Tabelle 3.9.9.2.4.1: Verordnung von Escitalopram im Alter von <18 Jahren (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU	ILU+OLU
0 < 18 min	0,08771%	0,40696%	0,10621%	0,513%
0 < 18 max	0,08769%	0,40686%	0,10619%	0,513%

Tabelle 3.9.9.2.4.2: Verordnung von Escitalopram im Alter von 14 bis unter 18 Jahren (max/min gemäß Datenschutzregelung) in der ILU-Gruppe: zugrunde liegende Diagnosen

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an ILU <18 Jahre total
F320	Leichte depressive Episode	117	13%
F321	Mittelgradige depressive Episode	425	46%
F322	Schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome	181	20%
F329	Depressive Episode, nicht näher bezeichnet	437	47%
F331	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig mittelgradige Episode	59	6%
F401	Soziale Phobien	151	16%
F410	Panikstörung [episodisch paroxysmale Angst]	113	12%
F411	Generalisierte Angststörung	59	6%
F422	Zwangsgedanken und -handlungen, gemischt	39	4%
		1581	171%
	ILU 14<18 Jahre total		926

3.9.9.2.5 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen nach Geschlecht

Die Häufigkeit des Off-Label-Use durch Einsatz in der Altersgruppe < 18 Jahre lag beim männlichen Geschlecht höher als beim weiblichen (Tab. 3.9.9.2.5.1).

Tabelle 3.9.9.2.5.1: Verordnung von Escitalopram außerhalb der zugelassenen Altersgruppen als Anteil aller Verordnungen gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU), differenziert nach Geschlecht (max/min gemäß Datenschutzregelung; 1=w, 2=m)

AGEGROUP	SEX	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU	SEX	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU
0 < 18 min	1	0,221%	0,384%	0,082%	2	0,075%	0,454%	0,092%
0 < 18 max	1	0,221%	0,384%	0,099%	2	0,112%	0,454%	0,127%

3.9.9.2.6 Analyse der Diagnosen in der Off-Label-Gruppe

In der OLU-Gruppe waren 2.114 Diagnosen mit 670.370 Nennungen zu sichten. Von den 2.114 Diagnosen wurden unter der Annahme, daß es sich mit hoher Wahrscheinlichkeit um somatische Komorbiditäten ohne direkten Bezug zur Verordnung von Escitalopram handelte, nur diejenigen geprüft, die psychische und neurologische Krankheiten oder Symptome adressieren (also aus Kapitel F und G und R der ICD).

Damit verblieben aus dem Kapitel F 166 Diagnosen mit 66.361 Nennungen (bei einer Gruppengröße von n=36.168). Damit war ein beträchtlicher Teil der nach ICD kodierbaren psychischen Krankheiten – abgesehen von denjenigen, die den in-label-use definieren – vertreten. Indem die Zahl der Nennungen die Gruppengröße deutlich überstieg, widerspiegeln zahlreiche Kodes vermutlich die bei psychischen Krankheiten nach derzeitigen Krankheitskonzepten häufigen Komorbiditäten mit mehreren psychischen Krankheiten (z.B. Substanzabhängigkeiten mit Angststörungen) und Diagnose-Wechsel im Beobachtungszeitraum.

Der Kode F412 (Angst und depressive Störung, gemischt) führte mit 3.826 Nennungen. Hierbei handelt es sich um eine zwar als distinkt konzipierte aber bisher nicht gut validierte Entität, die einlädt kodiert zu werden, wenn diagnostische Unsicherheit besteht. Nicht prüfbar ist, ob für den kodierenden Arzt Komorbiditäten derart den Behandlungsprozess dominierten, daß er die mit Escitalopram behandelte komorbide Depression (oder eine der anderen zugelassenen Diagnosen) nicht kodierte (was einen nur scheinbaren Off-Label-Use bedeuten würde). Für eine solche Interpretation, also „nur“ scheinbaren, wohlgemerkt hier nicht quantifizierbaren Off-Label-Use infolge unscharfer – unvollständiger - Kodierung, könnte sprechen, daß verschiedene Kodes für Demenzen hohe Rangplätze einnahmen, jedoch kein vernünftiger Mensch solche Demenzen mit einem Antidepressivum – hier Escitalopram – behandeln wollte, jedenfalls wenn nicht gleichzeitig eine – hier aber nicht kodierte – Depression (oder mit geringerer Wahrscheinlichkeit andere der zugelassenen Diagnosen) besteht. Tabelle 3.9.9.2.6.1 gibt einen Überblick über die 50 am häufigsten genannten Diagnosen.

Tabelle 3.9.9.2.6.1: Verordnung von Escitalopram außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): die 50 am häufigsten genannten Diagnosen aus ICD-Kapitel F (78% der Nennungen aus Kapitel F, 1,4-Faches der Gruppengröße)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
F412	Angst und depressive Störung, gemischt	3826	5,8%	10,6%
F03	Nicht näher bezeichnete Demenz	3678	5,5%	10,2%
F432	Anpassungsstörungen	3419	5,2%	9,5%
F459	Somatoforme Störung, nicht näher bezeichnet	3164	4,8%	8,7%
F200	Paranoide Schizophrenie	2537	3,8%	7,0%

F419	Angststörung, nicht näher bezeichnet	2169	3,3%	6,0%
F341	Dysthymia	2028	3,1%	5,6%
F171	Psychische und Verhaltensstörungen durch Tabak: Schädlicher Gebrauch	1931	2,9%	5,3%
F480	Neurasthenie	1606	2,4%	4,4%
F102	Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol: Abhängigkeitssyndrom	1330	2,0%	3,7%
F069	Nicht näher bezeichnete organische psychische Störung aufgrund einer Schädigung oder Funktionsstörung des Gehirns oder einer körperlichen Krankheit	1313	2,0%	3,6%
F29	Nicht näher bezeichnete nichtorganische Psychose	1294	1,9%	3,6%
F209	Schizophrenie, nicht näher bezeichnet	1179	1,8%	3,3%
F430	Akute Belastungsreaktion	1160	1,7%	3,2%
F001	Demenz bei Alzheimer-Krankheit, mit spätem Beginn (Typ 1)	1110	1,7%	3,1%
F063	Organische affektive Störungen	1097	1,7%	3,0%
F450	Somatisierungsstörung	1046	1,6%	2,9%
F101	Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol: Schädlicher Gebrauch	950	1,4%	2,6%
F070	Organische Persönlichkeitsstörung	887	1,3%	2,5%
F439	Reaktion auf schwere Belastung, nicht näher bezeichnet	871	1,3%	2,4%
F205	Schizophrenes Residuum	839	1,3%	2,3%
F019	Vaskuläre Demenz, nicht näher bezeichnet	810	1,2%	2,2%
F251	Schizoaffektive Störung, gegenwärtig depressiv	714	1,1%	2,0%
F172	Psychische und Verhaltensstörungen durch Tabak: Abhängigkeitssyndrom	707	1,1%	2,0%
F458	Sonstige somatoforme Störungen	672	1,0%	1,9%
F431	Posttraumatische Belastungsstörung	663	1,0%	1,8%
F6031	Emotional instabile Persönlichkeitsstörung: Borderline-Typ	575	0,9%	1,6%
F002	Demenz bei Alzheimer-Krankheit, atypische oder gemischte Form	560	0,8%	1,5%
F259	Schizoaffektive Störung, nicht näher bezeichnet	542	0,8%	1,5%
F009	Demenz bei Alzheimer-Krankheit, nicht näher bezeichnet	541	0,8%	1,5%
F220	Wahnhafte Störung	533	0,8%	1,5%
F192	Psychische und Verhaltensstörungen durch multiplen Substanzgebrauch und Konsum anderer psychotroper Substanzen: Abhängigkeitssyndrom	524	0,8%	1,4%
F051	Delir bei Demenz	513	0,8%	1,4%
F799	Nicht näher bezeichnete Intelligenzminderung: Ohne Angabe einer Verhaltensstörung	504	0,8%	1,4%

F99	Psychische Störung ohne nähere Angabe	480	0,7%	1,3%
F018	Sonstige vaskuläre Demenz	473	0,7%	1,3%
F013	Gemischte kortikale und subkortikale vaskuläre Demenz	456	0,7%	1,3%
F067	Leichte kognitive Störung	455	0,7%	1,3%
F252	Gemischte schizoaffektive Störung	447	0,7%	1,2%
F4541	Chronische Schmerzstörung mit somatischen und psychischen Faktoren	424	0,6%	1,2%
F068	Sonstige näher bezeichnete organische psychische Störungen aufgrund einer Schädigung oder Funktionsstörung des Gehirns oder einer körperlichen Krankheit	416	0,6%	1,2%
F079	Nicht näher bezeichnete organische Persönlichkeits- und Verhaltensstörung aufgrund einer Krankheit, Schädigung oder Funktionsstörung des Gehirns	413	0,6%	1,1%
F452	Hypochondrische Störung	374	0,6%	1,0%
F078	Sonstige organische Persönlichkeits- und Verhaltensstörungen aufgrund einer Krankheit, Schädigung oder Funktionsstörung des Gehirns	367	0,6%	1,0%
F609	Persönlichkeitsstörung, nicht näher bezeichnet	362	0,5%	1,0%
F011	Multiinfarkt-Demenz	340	0,5%	0,9%
F062	Organische wahnhafte [schizophreniforme] Störung	340	0,5%	0,9%
F100	Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol: Akute Intoxikation [akuter Rausch]	335	0,5%	0,9%
F451	Undifferenzierte Somatisierungsstörung	309	0,5%	0,9%
F522	Versagen genitaler Reaktionen	309	0,5%	0,9%

Diese Art der Analyse erlaubt letztlich kaum, weitere Schlußfolgerungen zu ziehen. Deshalb wurden die Häufigkeiten (Anteil an der Gruppe) der Nennungen der ICD-Kodes der OLU-Gruppe mit den Häufigkeiten derselben Kodes der ILU-Gruppe verglichen. Alle Kodes der OLU-Gruppe wurden auch in der ILU-Gruppe angetroffen. Das bedeutet, daß in der ILU-Gruppe alle Diagnosen als Komorbiditäten oder Diagnosewechsel im Beobachtungszeitraum vertreten waren, die in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use hätten motiviert haben können, sofern es sich nicht um scheinbaren Off-Label-Use infolge unvollständiger Kodierung handelte. 70 Kodes waren in der OLU-Gruppe häufiger als in der ILU-Gruppe und 97 Kodes in der ILU-Gruppe (Abb. 3.9.9.2.6.1). Formallogisch kann nicht davon ausgegangen werden, nur die in der OLU-Gruppe häufigeren Diagnosen kämen als Motiv für einen Off-Label-Use in Frage, denn z.B. eine Komorbidität in der ILU-Gruppe kann sehr wohl in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use initiiert haben. Zu den Diagnosen mit den größten Unterschieden der Häufigkeiten gehörten Demenzen und andere hirnorganische Affektionen sowie Schizophrenien (Tab. 3.9.9.2.6.2). Bei all diesen Krankheiten ist eine komorbide Depression denkbar. Würde man postulieren, dies wäre gegeben (also unvollständige Kodierung dem apparenten Off-Label-Use zugrunde liegen), dann könnten sich dennoch Fragen zur Qualität dieser Art der Behandlung ergeben, die nicht Gegenstand dieses Projektes sein können.

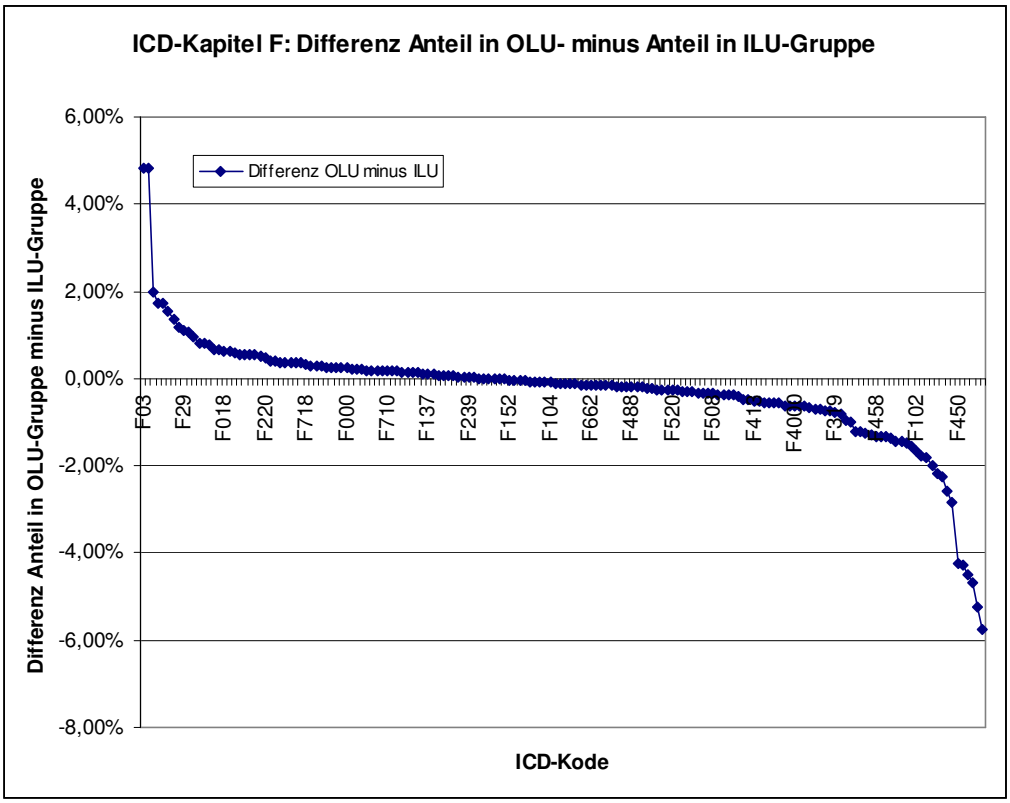


Abbildung 3.9.9.2.6.1: Verordnung von Escitalopram außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) der Diagnosen aus ICD-Kapitel F

Tabelle 3.9.9.2.6.2: Verordnung von Escitalopram außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Die 10 Diagnosen mit den größten Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) der Diagnosen aus ICD-Kapitel F (41% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	Differenz OLU minus ILU	ErsterWert von Anteil an ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an OLU-Gruppe	ErsterWert von ICD_TITEL_2010/2011
F03	4,83%	5,34%	10,17%	Nicht näher bezeichnete Demenz
F200	4,82%	2,19%	7,01%	Paranoide Schizophrenie
F209	1,97%	1,29%	3,26%	Schizophrenie, nicht näher bezeichnet
F205	1,74%	0,58%	2,32%	Schizophrenes Residuum
F069	1,72%	1,91%	3,63%	Nicht näher bezeichnete organische psychische Störung aufgrund einer Schädigung oder Funktionsstörung des Gehirns oder einer körperlichen Krankheit
F001	1,55%	1,52%	3,07%	Demenz bei Alzheimer-Krankheit, mit spätem Beginn (Typ 1)
F063	1,35%	1,68%	3,03%	Organische affektive Störungen
F019	1,16%	1,07%	2,24%	Vaskuläre Demenz, nicht näher bezeichnet
F29	1,09%	2,48%	3,58%	Nicht näher bezeichnete nichtorganische Psychose
F070	1,08%	1,38%	2,45%	Organische Persönlichkeitsstörung

Im Ergebnis blieb nichts anderes als – zweifellos nicht ohne subjektives Ermessen – solche Diagnosen zu extrahieren, die mit Wahrscheinlichkeit eigenständiges Motiv für einen off-label-Einsatz von Escitalopram gegeben haben konnten (Tab. 3.9.9.2.6.4). Hier finden sich zahlreiche Diagnosen, für die keine zugelassenen Arzneimittel verfügbar sind.

Tabelle 3.9.9.2.6.4: Verordnung von Escitalopram außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): ausgewählte Diagnosen aus ICD-Kapitel F, für die keine explizit zugelassenen Arzneimittel verfügbar sind (31% der Nennungen in Kapitel F, 57% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
F412	Angst und depressive Störung, gemischt	3826	5,8%	10,6%
F432	Anpassungsstörungen	3419	5,2%	9,5%
F341	Dysthymia	2028	3,1%	5,6%
F480	Neurasthenie	1606	2,4%	4,4%
F430	Akute Belastungsreaktion	1160	1,7%	3,2%
F063	Organische affektive Störungen	1097	1,7%	3,0%
F070	Organische Persönlichkeitsstörung	887	1,3%	2,5%
F439	Reaktion auf schwere Belastung, nicht näher bezeichnet	871	1,3%	2,4%
F205	Schizophrenes Residuum	839	1,3%	2,3%
F6031	Emotional instabile Persönlichkeitsstörung: Borderline-Typ	575	0,9%	1,6%
F220	Wahnhafte Störung	533	0,8%	1,5%
F013	Gemischte kortikale und subkortikale vaskuläre Demenz	456	0,7%	1,3%
F078	Sonstige organische Persönlichkeits- und Verhaltensstörungen aufgrund einer Krankheit, Schädigung oder Funktionsstörung des Gehirns	367	0,6%	1,0%
F609	Persönlichkeitsstörung, nicht näher bezeichnet	362	0,5%	1,0%
F062	Organische wahnhafte [schizophreniforme] Störung	340	0,5%	0,9%
F012	Subkortikale vaskuläre Demenz	250	0,4%	0,7%
F6030	Emotional instabile Persönlichkeitsstörung: Impulsiver Typ	239	0,4%	0,7%
F606	Ängstliche (vermeidende) Persönlichkeitsstörung	231	0,3%	0,6%
F61	Kombinierte und andere Persönlichkeitsstörungen	206	0,3%	0,6%
F204	Postschizophrene Depression	178	0,3%	0,5%
F21	Schizotype Störung	132	0,2%	0,4%
F500	Anorexia nervosa	127	0,2%	0,4%

F607	Abhängige (asthenische) Persönlichkeitsstörung	125	0,2%	0,3%
F603	Emotional instabile Persönlichkeitsstörung	115	0,2%	0,3%
F340	Zyklothymia	92	0,1%	0,3%
F605	Anankastische [zwanghafte] Persönlichkeitsstörung	89	0,1%	0,2%
F601	Schizoide Persönlichkeitsstörung	88	0,1%	0,2%
F4000	Agoraphobie: Ohne Angabe einer Panikstörung	81	0,1%	0,2%
F840	Frühkindlicher Autismus	69	0,1%	0,2%
			66361	36168

Aus dem Kapitel G verblieben 126 Diagnosen mit 36.5287 Nennungen (bei einer Gruppengröße von n=36.168). Am häufigsten wurde G819 (Hemiparese und Hemiplegie, nicht näher bezeichnet) genannt (Tab. 3.9.9.2.6.5).

Tabelle 3.9.9.2.6.5: Verordnung von Escitalopram außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): die 20 am häufigsten genannten Diagnosen aus ICD-Kapitel G (60% der Nennungen, 61% der Patienten)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
G819	Hemiparese und Hemiplegie, nicht näher bezeichnet	2434	6,7%	6,7%
G810	Schlaffe Hemiparese und Hemiplegie	1989	5,4%	5,5%
G409	Epilepsie, nicht näher bezeichnet	1649	4,5%	4,6%
G629	Polyneuropathie, nicht näher bezeichnet	1381	3,8%	3,8%
G479	Schlafstörung, nicht näher bezeichnet	1343	3,7%	3,7%
G439	Migräne, nicht näher bezeichnet	1318	3,6%	3,6%
G811	Spastische Hemiparese und Hemiplegie	1286	3,5%	3,6%
G301	Alzheimer-Krankheit mit spätem Beginn	1137	3,1%	3,1%
G470	Ein- und Durchschlafstörungen	1091	3,0%	3,0%
G2090	Primäres Parkinson-Syndrom, nicht näher bezeichnet: Ohne Wirkungsfluktuation	1087	3,0%	3,0%
G632	Diabetische Polyneuropathie	977	2,7%	2,7%
G560	Karpaltunnel-Syndrom	899	2,5%	2,5%
G510	Fazialisparese	898	2,5%	2,5%
G402	Lokalisationsbezogene (fokale) (partielle) symptomatische Epilepsie und epileptische Syndrome mit komplexen fokalen Anfällen	807	2,2%	2,2%
G309	Alzheimer-Krankheit, nicht näher bezeichnet	790	2,2%	2,2%
G442	Spannungskopfschmerz	626	1,7%	1,7%
G4739	Schlafapnoe, nicht näher bezeichnet	596	1,6%	1,6%

G359	Multiple Sklerose, nicht näher bezeichnet	576	1,6%	1,6%
G4731	Obstruktives Schlafapnoe-Syndrom	554	1,5%	1,5%
G2581	Syndrom der unruhigen Beine [Restless-Legs-Syndrom]	463	1,3%	1,3%

Unter den Diagnosen aus ICD-Kapitel G fand sich keine, die überzeugend als primäre Indikation für die Verordnung von Escitalopram geeignet erscheinen könnte. Nicht uninteressant ist, daß die häufigste Nennung den Kode G819 (Hemiparese und Hemiplegie, nicht näher bezeichnet) betraf, also eine syndromale Entität, die am ehesten als Nebendiagnose zur Beschreibung der Funktionsstörung bei einer anderen – ursächlichen – Entität, zum Beispiel bei einem ischämischen Hirninfarkt, kodiert worden sein dürfte. Solche Hirnschäden gehen überzufällig häufig auch mit Depressionen einher, so daß sich der Verdacht aufdrängt, hier könnte es sich um „nur scheinbaren" Off-Label-Use als Folge unvollständiger Kodierung (keine Kodierung der Depression) handeln.

Aus dem Kapitel R verblieben 125 Diagnosen mit 55.786 Nennungen (bei einer Gruppengröße von n=36.168). Am häufigsten wurde R32 (Nicht näher bezeichnete Harninkontinenz) genannt. Unter den Diagnosen aus ICD-Kapitel R fand sich keine, die überzeugend als primäre Indikation für die Verordnung von Sertralin geeignet erscheinen könnte.

3.9.9.3 Bewertung:

Escitalopram wurde wahrscheinlich mit etwa 14% off-label verordnet bei einer Vielzahl von Indikationen aus dem Spektrum psychischer Krankheiten, wobei aber nicht zu ermessen ist, welchem Anteil eine – durch Nicht-Kodieren der eigentlich indizierenden zugelassenen Nebendiagnose - unvollständige Kodierung zugrunde liegt. Dazu gehören psychische Krankheiten, für die keine zugelassenen Arzneimittel zur Verfügung stehen. Dahinter verbirgt sich das grundsätzliche Problem, daß Psychopharmaka – aus guten Gründen – für spezifische diagnostische Entitäten zugelassen werden, daß diese Entitäten aber „nur" historisch gewachsene Konstrukte ohne objektive, externe Validierungskriterien darstellen und infolge dessen in der Praxis die Psychopharmakotherapie durch Syndrome und Symptome indiziert wird, also unabhängig von der in der ICD niedergelegten und hypothetisch nosologischen Klassifikation. Dies führt – in besagter Praxis – auch dazu, daß der Arzt im besten Falle pflichtgemäß den zum verordneten Arzneimittel passenden ICD-Kode kodiert, auch wenn er „zweifelt", ob dieser Kode tatsächlich zum Patienten „passt". Das lässt sich nicht quantifizieren, spiegelt sich aber indirekt in der Dominanz unspezifischer Kodes wider.

Das Ausmaß von Off-Label-Use durch Unterschreiten des Mindestalters lag bei etwa 5%o.

Das weibliche Geschlecht hatte einen Anteil von etwa 70% an den Versicherten, was etablierten epidemiologischen Befunden bei den zugelassenen Anwendungsgebieten außer der Zwangsstörung entspricht. Der apparente Off-Label-Use war beim männlichen Geschlecht häufiger, wofür aus den Daten keine Erklärung abgeleitet werden kann.

3.9.9.3.1 OLU-Relevanz aus Perspektive seltener Krankheiten

Es wurde keine seltene Krankheit entdeckt. Da psychische Krankheiten historisch gewachsene Konstrukte und Konventionen darstellen, die bisher nicht durch eindeutige – z.B. biologische – Marker abschließend definiert werden können, ist es bisher letztlich kaum möglich, seltene psychische Krankheiten entsprechend internationalen Definitionen von anderen Krankheiten abschließend abzugrenzen, soweit die psychische Störung nicht als Symptom einer anderen Krankheit erkannt wurde. Wurde aber die psychische Störung als Symptom einer anderen –

somatischen - Krankheit erkannt, dann wird diese Krankheit und die psychische Störung allenfalls syndromal als Komorbidität kodiert (und die Zuständigkeit wechselt vom Fachgebiet der Psychiatrie in das jeweils zuständige somatische Fachgebiet). Folglich gibt es bisher keine psychische Krankheit, die aus sich selbst heraus die Kriterien einer seltenen Krankheit erfüllen würde. Das kann sich ändern, wenn sich durch Biomarker, z.B. molekulargenetische Biomarker, spezifische Entitäten von den hochprävalenten psychischen Krankheiten nach derzeitiger rein phänomenologischer Klassifikation abgrenzen lassen.

3.9.9.3.2 OLU-Relevanz aus quantitativer Perspektive

Wahrscheinlich etwa 14% (mit nicht zu ermessendem Anteil zugrunde liegender unvollständiger Kodierung) der Verordnungen (mindestens eine Dosis an eine Person) gelten dem Off-Label-Use bei einer Vielzahl von psychischen Krankheiten, darunter auch zahlreiche Krankheiten, für die keine zugelassenen Arzneimittel zur Verfügung stehen.

3.9.10 Fluoxetin (N06AB03)

3.9.10.1 Anwendungsgebiete (2001/2009/2013)

- Episoden einer Major Depression
- Zwangsstörung
- Bulimie: Fluoxetin ist nur als Ergänzung zu einer Psychotherapie zur Reduktion von Essattacken und selbstinduziertem Erbrechen angezeigt.

Die optimale Behandlungsdauer ist nicht formal festgeschrieben.

Das Mindestalter ist auf 8 Jahre festgelegt, allerdings nur für die Indikation Depression, was nicht berücksichtigt werden konnte.

Operationalisierung der Anwendungsgebiete:

- 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
- F42.- Zwangsstörung
- F50.2 Bulimia nervosa
- F50.3 Atypische Bulimia nervosa
- F50.4 Essattacken bei anderen psychischen Störungen

Kritik der Operationalisierung:

Die Operationalisierbarkeit wurde als sehr gut bewertet. Kontraindikationen konnten – wie generell – aus Gründen der Effizienz nicht berücksichtigt werden.

3.9.10.2 Ergebnisse:

3.9.10.2.1 Übersicht: Verordnungen nach Altersgruppen

Mit Fluoxetin wurden n=277.630 (OLU + ILU) bzw. n=269.079 (ILU + IOLU) Patienten behandelt (Tab. 3.9.10.2.1.1). Bei 99,95% der Patienten standen der Auswertung ambulant und ggf. anläßlich eines stationären Aufenthaltes im Beobachtungszeitraum kodierte Diagnosen, bei dem Rest ausschließlich anläßlich eines stationären Aufenthaltes kodierte Diagnosen zur Verfügung. Patienten mit IOLU machten etwa 81% der OLU-Patienten aus, weshalb auf gesonderte Sichtung der Diagnosen in der IOLU-Gruppe verzichtet wird. In erster Betrachtung gemäß Operationalisierung betrug ILU 84%, OLU 16% bzw. IOLU 14%.

Tabelle 3.9.10.2.1.1: Verordnung von Fluoxetin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU)

	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU	Anteil IOLU an OLU	Anteil ambulant
	37009	232070	45560	81,23%	
total	269079		277630		
total	13,8%	83,6%	16,4%		
ambulant	40365	227706	49777	81,09%	
	268071		277483		
	15,1%	82,1%	17,9%		99,95%

Die drei Gruppen (ILU, OLU, IOLU) wiesen – soweit die Datenschutzregelung dies ermessen lässt - grundsätzlich ähnliche Altersverteilungen auf (Tab. 3.9.10.2.1.2, Abb. 3.9.10.2.2.1).

Tabelle 3.9.10.2.1.2: Verordnung von Fluoxetin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU
< 1	30		30
1 < 14	603	1143	727
14 < 18	1101	5728	1328
18 < 30	4630	29401	5673
30 < 40	5730	35941	7003
40 < 50	8650	57825	10640
50 < 60	7349	54442	9004
60 < 70	4309	26956	5327
70 < 80	3114	14471	3807
80 < 90	1312	5510	1768
90 < 100	206	642	279
>= 100	30	30	30
subtotal min	37006	232060	45558
subtotal max	37064	232089	45616
total min	269066		277618
total max	269153		277705
total min	13,8%	83,6%	16,4%
total max	13,8%	83,6%	16,4%

3.9.10.2.2 Übersicht: Verordnungen nach Geschlecht und Altersgruppen

Bei einem Anteil des weiblichen Geschlechts von etwa 73% („1“) lag die Quote des OLU beim männlichen Geschlecht („2“) um etwa relativ 26% höher als beim weiblichen Geschlecht (Tab. 3.9.10.2.2.1; Abb. 3.9.10.2.2.1).

Tabelle 3.9.10.2.2.1: Verordnung von Fluoxetin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht (1=w, 2=m) (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	SEX	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU	SEX	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU
< 1	1	30		30	2	30	0	30
1 < 14	1	183	423	213	2	420	720	514
14 < 18	1	610	3831	718	2	491	1897	610
18 < 30	1	3026	21947	3709	2	1604	7454	1964
30 < 40	1	3844	26861	4705	2	1886	9080	2298
40 < 50	1	6019	43263	7368	2	2631	14562	3272
50 < 60	1	5079	40646	6179	2	2270	13796	2825
60 < 70	1	2917	20219	3596	2	1392	6737	1731
70 < 80	1	2041	10977	2485	2	1073	3494	1322
80 < 90	1	933	4362	1288	2	379	1148	480
90 < 100	1	165	561	222	2	41	81	57
>= 100	1	30	30	30	2	0	0	0
subtotal min		24819	173091	30485		12188	58969	15074
subtotal max		24877	173120	30543		12217	58969	15103
total min		197910		203576		71157		74043
total max		197997		203663		71186		74072
total min		12,5%	85,0%	15,0%		17,1%	79,6%	20,4%
total max		12,6%	85,0%	15,0%		17,2%	79,6%	20,4%
total min								277619
total max								277735
total min				73,3%				26,7%
total max				73,3%				26,7%

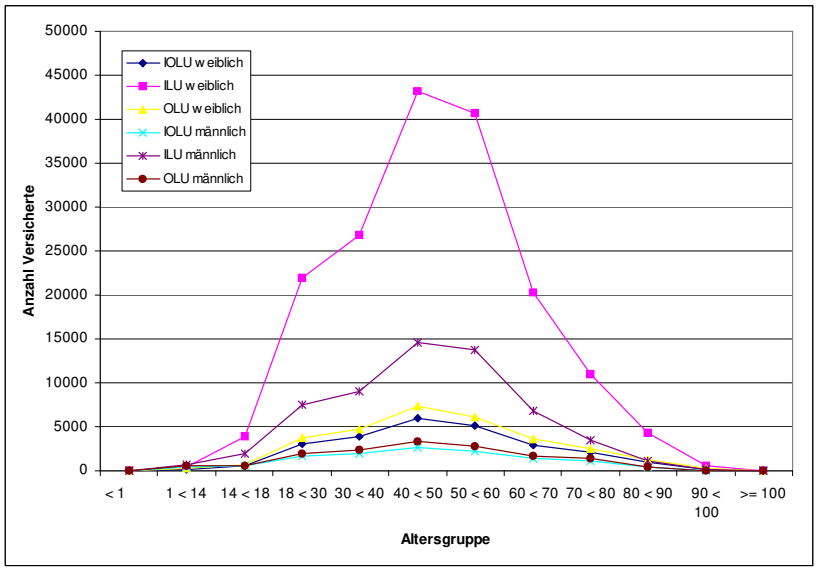


Abbildung 3.9.10.2.2.1: Verordnung von Fluoxetin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht

3.9.10.2.3 Analyse der Diagnosen in der In-Label-Gruppe

In der ILU-Gruppe fanden sich 464.772 Nennungen von Kodes gemäß Operationalisierung, also das Doppelte der Größe der ILU-Gruppe (Tab. 3.9.10.2.3.1). Ursachen können nur

Mehrfachkodierungen sein, also Komorbiditäten und oder infolge zwischen Ärzten und über die Quartale variierender Kodiergewohnheiten wechselnde Kodes, auch unterschiedliche Kodes zum selben Sachverhalt. Dennoch ist sicher, daß jedem Versicherten der ILU-Gruppe mindestens einmal einer dieser In-Label-Kodes zugeordnet wurde.

Tabelle 3.9.10.2.3.1: Verordnung von Fluoxetin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU): Versicherte mit Nennung der Indikationen

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen	Anteil an ILU total
F313	Bipolare affektive Störung, gegenwärtig leichte oder mittelgradige depressive Episode	2244	0,5%	0,97%
F314	Bipolare affektive Störung, gegenwärtig schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome	1682	0,4%	0,72%
F315	Bipolare affektive Psychose, gegenwärtig schwere depressive Episode mit psychotischen Symptomen	393	0,1%	0,17%
F316	Bipolare affektive Psychose, gegenwärtig gemischte Episode	866	0,2%	0,37%
F320	Leichte depressive Episode	18743	4,0%	8,08%
F321	Mittelgradige depressive Episode	72759	15,7%	31,35%
F322	Schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome	41593	8,9%	17,92%
F323	Schwere depressive Episode mit psychotischen Symptomen	5241	1,1%	2,26%
F328	Sonstige depressive Episoden	19029	4,1%	8,20%
F329	Depressive Episode, nicht näher bezeichnet	147005	31,6%	63,35%
F330	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig leichte Episode	11088	2,4%	4,78%
F331	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig mittelgradige Episode	46483	10,0%	20,03%
F332	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode ohne psychotische Symptome	25926	5,6%	11,17%
F333	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode mit psychotischen Symptomen	3833	0,8%	1,65%
F334	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig remittiert	4475	1,0%	1,93%
F338	Sonstige rezidivierende depressive Störungen	4472	1,0%	1,93%
F339	Rezidivierende depressive Störung, nicht näher bezeichnet	23164	5,0%	9,98%
F420	Vorwiegend Zwangsgedanken oder Grübelzwang	3655	0,8%	1,57%
F421	Vorwiegend Zwangshandlungen [Zwangsrituale]	4470	1,0%	1,93%
F422	Zwangsgedanken und -handlungen, gemischt	7482	1,6%	3,22%
F428	Sonstige Zwangsstörungen	722	0,2%	0,31%
F429	Zwangsstörung, nicht näher bezeichnet	6392	1,4%	2,75%
F502	Bulimia nervosa	8162	1,8%	3,52%
F503	Atypische Bulimia nervosa	1858	0,4%	0,80%
F504	Essattacken bei anderen psychischen Störungen	3035	0,7%	1,31%

			464772	
			ILU total	232070

Quantitativ führend war die „Depressive Episode, nicht näher bezeichnet“, während die für depressive Störungen spezifischen Kodes – angeführt von der Mittelgradige depressive Episode - demgegenüber einen vergleichsweise geringen Anteil hatten. Die Dominanz der „Depressive Episode, nicht näher bezeichnet“ ist am ehesten einem Trend zu unspezifischem Kodieren zuzuschreiben.

3.9.10.2.4 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen

Das Mindestalter liegt – für die Depression - bei 8 Jahren. Da die Standardabfrage aus Effizienzgründen diese Altersgrenze nicht einschloß, sondern nur eine Grenze bei 14 Jahren, kann der Off-Label-Use durch Verletzung der Altersgrenze nicht quantifiziert werden. Gemäß Tabellen 3.9.10.2.2.1 und 3.9.10.2.4.1 waren 6%o der Patienten jünger als 14 Jahre, doppelt so häuft bei in-label-use als bei Off-Label-Use gemäß Operationalisierung.

Tabelle 3.9.10.2.4.1: Verordnung von Fluoxetin im Alter von <18 Jahren (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	IOLU	ILU	OLU
< 1 min	0,00037%	0,00000%	0,00036%
1 < 14 min	0,22411%	0,41172%	0,26187%
14 < 18 min	0,40919%	2,06327%	0,47836%
< 1 max	0,01115%	0,00000%	0,01080%
1 < 14 max	0,22404%	0,41159%	0,26179%
14 < 18 max	0,40906%	2,06262%	0,47821%

3.9.10.2.5 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen nach Geschlecht

Das Mindestalter liegt – für die Behandlung der Depression - bei 8 Jahren. Da die Standardabfrage aus Effizienzgründen diese Altersgrenze nicht einschloß, sondern nur eine Grenze bei 14 Jahren, kann der Off-Label-Use durch Verletzung der Altersgrenze nicht quantifiziert werden. Gemäß Tabellen 3.9.10.2.2.1 und 3.9.10.2.5.1 lag der Anteil der männlichen Kinder und Jugendlichen unter Fluoxetin über dem der weiblichen, soweit die Datenschutzregel eine Aussage erlaubt.

Tabelle 3.9.10.2.5.1: Verordnung von Fluoxetin im Alter von <18 Jahren (max/min gemäß Datenschutzregelung) nach Geschlecht (1=w, 2=m)

AGEGROUP	SEX	IOLU	ILU	OLU	SEX	IOLU	ILU	OLU
< 1 min	1	0,001%	0,000%	0,000%	2	0,001%	0,000%	0,001%
1 < 14 min	1	0,092%	0,208%	0,105%	2	0,590%	0,972%	0,694%
14 < 18 min	1	0,308%	1,882%	0,353%	2	0,690%	2,562%	0,824%
< 1 max	1	0,015%	0,000%	0,015%	2	0,042%	0,000%	0,041%
1 < 14 max	1	0,092%	0,208%	0,105%	2	0,590%	0,972%	0,694%
14 < 18 max	1	0,308%	1,881%	0,353%	2	0,690%	2,561%	0,824%

3.9.10.2.6 Analyse der Diagnosen in der Off-Label-Gruppe

In der OLU-Gruppe waren 2.170 Diagnosen mit 715.920 Nennungen zu sichten. Von den 2.170 Diagnosen wurden unter der Annahme, daß es sich mit hoher Wahrscheinlichkeit um somatische Komorbiditäten ohne direkten Bezug zur Verordnung von Fluoxetin handelte, nur diejenigen

geprüft, die psychische und neurologische Krankheiten oder Symptome adressieren (also aus Kapitel F und G und R der ICD).

Aus dem Kapitel F verblieben 195 Diagnosen mit 87.857 Nennungen (bei einer Gruppengröße von n=45.560) aus dem gesamten Spektrum psychischer Krankheiten, angeführt von F412 (Angst und depressive Störung, gemischt), F432 (Anpassungsstörungen) und F459 (Somatoforme Störung, nicht näher bezeichnet).

Tabelle 3.9.10.2.6.1: Verordnung von Fluoxetin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): die 20 am häufigsten genannten Diagnosen aus ICD-Kapitel F (60% der Nennungen, 116% der Gruppengröße)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
F412	Angst und depressive Störung, gemischt	6373	7,3%	14,0%
F432	Anpassungsstörungen	5551	6,3%	12,2%
F459	Somatoforme Störung, nicht näher bezeichnet	5222	5,9%	11,5%
F341	Dysthymia	4490	5,1%	9,9%
F410	Panikstörung [episodisch paroxysmale Angst]	4226	4,8%	9,3%
F419	Angststörung, nicht näher bezeichnet	3639	4,1%	8,0%
F411	Generalisierte Angststörung	3534	4,0%	7,8%
F480	Neurasthenie	2700	3,1%	5,9%
F171	Psychische und Verhaltensstörungen durch Tabak: Schädlicher Gebrauch	2482	2,8%	5,4%
F450	Somatisierungsstörung	2215	2,5%	4,9%
F430	Akute Belastungsreaktion	1851	2,1%	4,1%
F200	Paranoide Schizophrenie	1463	1,7%	3,2%
F439	Reaktion auf schwere Belastung, nicht näher bezeichnet	1332	1,5%	2,9%
F03	Nicht näher bezeichnete Demenz	1218	1,4%	2,7%
F102	Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol: Abhängigkeitssyndrom	1148	1,3%	2,5%
F431	Posttraumatische Belastungsstörung	1134	1,3%	2,5%
F900	Einfache Aktivitäts- und Aufmerksamkeitsstörung	1077	1,2%	2,4%
F458	Sonstige somatoforme Störungen	1020	1,2%	2,2%
F6031	Emotional instabile Persönlichkeitsstörung: Borderline-Typ	973	1,1%	2,1%
F29	Nicht näher bezeichnete nichtorganische Psychose	963	1,1%	2,1%

Aus dem Kapitel G verblieben 111 Diagnosen mit 31.228 Nennungen (bei einer Gruppengröße von n=45.560). Unter den Diagnosen aus ICD-Kapitel G (Tabelle 3.9.10.2.6.2) führten Schmerz-Syndrome und Schlafstörungen, bei denen aber fraglich ist, ob sie als eigenständige Indikationen für den Off-Label-Use von Fluoxetin in Frage kommen oder wie die vielen weiteren Diagnosen eher akzidentelle Komorbiditäten darstellen.

Tabelle 3.9.10.2.6.2: Verordnung von Fluoxetin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): die 20 am häufigsten genannten Diagnosen aus ICD-Kapitel G (64% der Nennungen, 44% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
G439	Migräne, nicht näher bezeichnet	2727	8,7%	6,0%
G560	Karpaltunnel-Syndrom	1753	5,6%	3,8%
G479	Schlafstörung, nicht näher bezeichnet	1643	5,3%	3,6%
G629	Polyneuropathie, nicht näher bezeichnet	1430	4,6%	3,1%
G442	Spannungskopfschmerz	1427	4,6%	3,1%
G470	Ein- und Durchschlafstörungen	1212	3,9%	2,7%
G359	Multiple Sklerose, nicht näher bezeichnet	1038	3,3%	2,3%
G409	Epilepsie, nicht näher bezeichnet	996	3,2%	2,2%
G4739	Schlafapnoe, nicht näher bezeichnet	925	3,0%	2,0%
G4731	Obstruktives Schlafapnoe-Syndrom	797	2,6%	1,7%
G430	Migräne ohne Aura [Gewöhnliche Migräne]	794	2,5%	1,7%
G632	Diabetische Polyneuropathie	752	2,4%	1,7%
G431	Migräne mit Aura [Klassische Migräne]	701	2,2%	1,5%
G2581	Syndrom der unruhigen Beine [Restless-Legs-Syndrom]	665	2,1%	1,5%
G819	Hemiparese und Hemiplegie, nicht näher bezeichnet	659	2,1%	1,4%
G3510	Multiple Sklerose mit vorherrschend schubförmigem Verlauf: Ohne Angabe einer akuten Exazerbation oder Progression	577	1,8%	1,3%
G551	Kompression von Nervenwurzeln und Nervenplexus bei Bandscheibenschäden	544	1,7%	1,2%
G810	Schlaffe Hemiparese und Hemiplegie	460	1,5%	1,0%
G580	Interkostalneuropathie	397	1,3%	0,9%
G2090	Primäres Parkinson-Syndrom, nicht näher bezeichnet: Ohne Wirkungsfluktuation	378	1,2%	0,8%

Aus dem Kapitel R verblieben 126 Diagnosen mit 47.914 Nennungen (bei einer Gruppengröße von n=13.389). Zu den häufigsten Nennungen gehörten Kodes für Schmerzsyndrome (Tabelle 3.9.10.2.6.3).

Tabelle 3.9.10.2.6.3: Verordnung von Fluoxetin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): die 20 am häufigsten genannten Diagnosen aus ICD-Kapitel R (59% der Nennungen, 62% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
R42	Schwindel und Taumel	2841	5,9%	6,2%
R51	Kopfschmerz	2555	5,3%	5,6%
R522	Sonstiger chronischer Schmerz	2188	4,6%	4,8%
R32	Nicht näher bezeichnete Harninkontinenz	2106	4,4%	4,6%

R104	Sonstige und nicht näher bezeichnete Bauchschmerzen	2095	4,4%	4,6%
R103	Schmerzen mit Lokalisation in anderen Teilen des Unterbauches	1942	4,1%	4,3%
R53	Unwohlsein und Ermüdung	1923	4,0%	4,2%
R11	Übelkeit und Erbrechen	1688	3,5%	3,7%
R060	Dyspnoe	1222	2,6%	2,7%
R05	Husten	1211	2,5%	2,7%
R101	Schmerzen im Bereich des Oberbauches	1102	2,3%	2,4%
R55	Synkope und Kollaps	988	2,1%	2,2%
R074	Brustschmerzen, nicht näher bezeichnet	927	1,9%	2,0%
R529	Schmerz, nicht näher bezeichnet	913	1,9%	2,0%
R15	Stuhlinkontinenz	856	1,8%	1,9%
R268	Sonstige und nicht näher bezeichnete Störungen des Ganges und der Mobilität	832	1,7%	1,8%
R451	Ruhelosigkeit und Erregung	790	1,6%	1,7%
R000	Tachykardie, nicht näher bezeichnet	725	1,5%	1,6%
R31	Nicht näher bezeichnete Hämaturie	716	1,5%	1,6%
R391	Sonstige Miktionsstörungen	622	1,3%	1,4%

Beim Vergleich der Häufigkeiten (Anteil an der Gruppe) der Nennungen der ICD-Kodes aus den ICD-Kapiteln F und G der OLU-Gruppe mit den Häufigkeiten derselben Kodes der ILU-Gruppe wurden alle (eine Ausnahme: Intelligenzminderung) Kodes der OLU-Gruppe auch in der ILU-Gruppe angetroffen. Das bedeutet, daß in der ILU-Gruppe alle Diagnosen als Komorbiditäten oder Diagnosewechsel im Beobachtungszeitraum vertreten waren, die in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use hätten motiviert haben können, sofern es sich nicht um scheinbaren Off-Label-Use infolge unvollständiger Kodierung handelte. 121 Kodes waren in der OLU-Gruppe häufiger als in der ILU-Gruppe, 182 Kodes in der ILU-Gruppe, 3 Kodes waren in beiden Gruppen gleich häufig (Abb. 3.9.10.2.6.1). Formallogisch kann nicht davon ausgegangen werden, nur die in der OLU-Gruppe häufigeren Diagnosen kämen als Motiv für einen Off-Label-Use in Frage, denn z.B. eine Komorbidität in der ILU-Gruppe kann sehr wohl in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use initiiert haben. Zu den – nicht zwangsläufig disjunkten - Diagnosen mit den größten Unterschieden der Häufigkeiten gehörten vielfältige Diagnosen (Tab. 3.9.10.2.6.4), unter denen z.B. Angst und depressive Störung, gemischt sowie Schizophrenes Residuum als Motiv für Off-Label-Use geeignet erscheinen. Grundsätzlich bei all diesen Krankheiten ist eine komorbide Depression denkbar.

Warum in der ILU-Gruppe Indikationen häufiger als Komorbiditäten vertreten sind als sie in der OLU-Gruppe als putative off-label-Indikationen auftreten (Tab. 3.9.10.2.6.5), lässt sich nicht erklären.

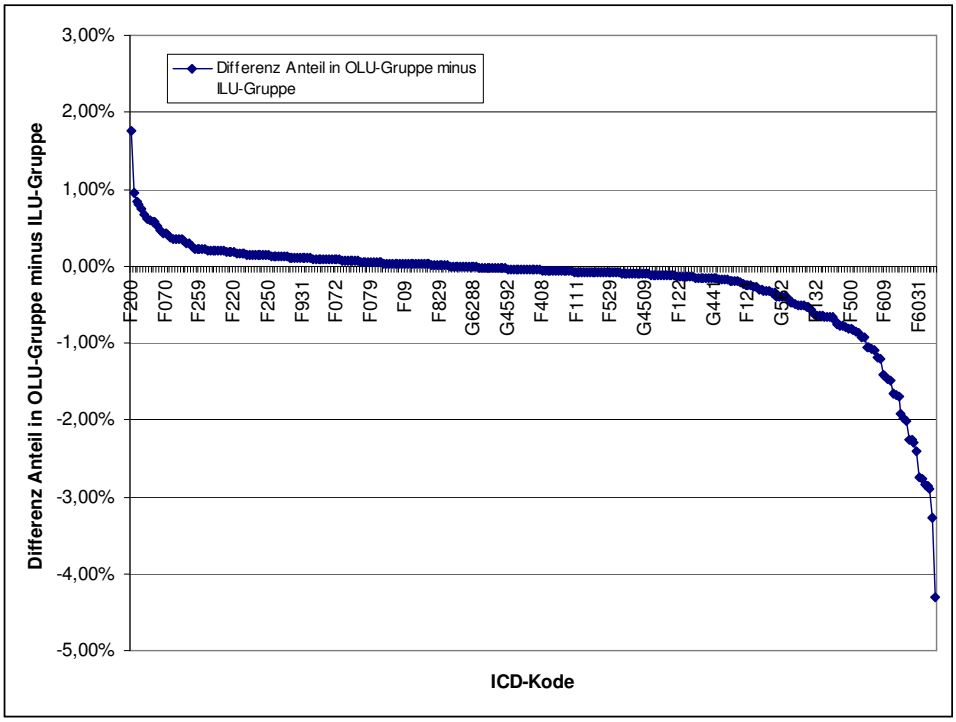


Abbildung 3.9.10.2.6.1: Verordnung von Fluoxetin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) der Diagnosen aus den ICD-Kapitel F und G

Tabelle 3.9.10.2.6.4: Verordnung von Fluoxetin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Die 10 Diagnosen mit den größten Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) der Diagnosen aus ICD-Kapitel F und G (31% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	Differenz Anteil in OLU-Gruppe minus ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an OLU-Gruppe	ErsterWert von ICD_TITEL_2010/2011
F200	1,77%	1,44%	3,21%	Paranoide Schizophrenie
G359	0,96%	1,32%	2,28%	Multiple Sklerose, nicht näher bezeichnet
F799	0,85%	0,49%	1,34%	Nicht näher bezeichnete Intelligenzminderung: Ohne Angabe einer Verhaltensstörung
F03	0,81%	1,87%	2,67%	Nicht näher bezeichnete Demenz
F209	0,74%	0,85%	1,58%	Schizophrenie, nicht näher bezeichnet
F412	0,68%	13,31%	13,99%	Angst und depressive Störung, gemischt
F205	0,62%	0,38%	1,00%	Schizophrenes Residuum
G3510	0,60%	0,67%	1,27%	Multiple Sklerose mit vorherrschend schubförmigem Verlauf: Ohne Angabe einer akuten Exazerbation oder Progression
F900	0,58%	1,78%	2,36%	Einfache Aktivitäts- und Aufmerksamkeitsstörung
G819	0,58%	0,87%	1,45%	Hemiparese und Hemiplegie, nicht näher bezeichnet

Tabelle 3.9.10.2.6.5: Verordnung von Fluoxetin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Die 10 Diagnosen mit den größten negativen (also in der ILU-Gruppe häufiger) Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) der Diagnosen aus ICD-Kapitel F und G (61% der OLU-Gruppe)

F509	-2,25%	3,56%	1,31%	Essstörung, nicht näher bezeichnet
G439	-2,25%	8,24%	5,99%	Migräne, nicht näher bezeichnet
G470	-2,29%	4,95%	2,66%	Ein- und Durchschlafstörungen
F430	-2,40%	6,46%	4,06%	Akute Belastungsreaktion
F6031	-2,75%	4,89%	2,14%	Emotional instabile Persönlichkeitsstörung: Borderline-Typ
F431	-2,76%	5,25%	2,49%	Posttraumatische Belastungsstörung
F432	-2,83%	15,02%	12,18%	Anpassungsstörungen
F450	-2,87%	7,73%	4,86%	Somatisierungsstörung
G479	-2,90%	6,51%	3,61%	Schlafstörung, nicht näher bezeichnet
F341	-3,27%	13,12%	9,86%	Dysthymia
F459	-4,31%	15,77%	11,46%	Somatoforme Störung, nicht näher bezeichnet

Wahrscheinlich galt der Off-Label-Use also Störungen aus dem Gesamtspektrum der psychischen Krankheiten, für die überwiegend zugelassene Alternativen zur Verfügung stehen (Ausnahmen ohne zumindest explizite Zulassungen sind z.B. F412 Angst und depressive Störung, gemischt und F432 Anpassungsstörungen).

Eine seltene Krankheit als spezifische Indikation für einen Off-Label-Use von Fluoxetin konnte nicht erkannt werden.

3.9.10.3 Bewertung:

Die Güte der Operationalisierung als sehr gut hat sich bestätigt.

Fluoxetin wurde wahrscheinlich bei etwa 16% off-label verordnet bei Indikationen aus einem weiten Spektrum psychischer Krankheiten. Dabei aber ist nicht zu ermessen, welchem Anteil eine – durch Nicht-Kodieren der eigentlich indizierenden zugelassenen Nebendiagnose - unvollständige Kodierung zugrunde liegt. Zwar gehören dazu auch psychische Krankheiten, für die formal keine explizit zugelassenen Arzneimittel zur Verfügung stehen (z.B. Anpassungsstörungen, gemischte Angst und Depression). Weit überwiegend stehen aber zugelassene Alternativen zur Verfügung.

Fluoxetin exemplifiziert das grundsätzliche Problem, daß Psychopharmaka – aus guten Gründen – zwar heute für spezifische diagnostische Entitäten zugelassen werden, daß diese Entitäten aber „nur“ historisch gewachsene Konstrukte ohne objektive, externe Validierungskriterien darstellen und infolge dessen in der Praxis die Psychopharmakotherapie durch Syndrome und Symptome indiziert wird, also unabhängig von der in der ICD niedergelegten und hypothetisch nosologischen Klassifikation.

Das Ausmaß von Off-Label-Use durch Unterschreiten des Mindestalters konnte nicht ermittelt werden.

Das weibliche Geschlecht hatte einen Anteil von etwa 73% an den Versicherten, was epidemiologischen Befunden bei den zugelassenen Anwendungsgebieten entsprechen kann.

3.9.10.3.1 OLU-Relevanz aus Perspektive seltener Krankheiten

Es wurde keine seltene Krankheit als möglicher Grund für einen Off-Label-Use von Fluoxetin entdeckt.

3.9.10.3.2 OLU-Relevanz aus quantitativer Perspektive

Fluoxetin wurde bei etwa 16% off-label verordnet bei Indikationen aus einem weiten Spektrum psychischer Krankheiten, für die überwiegend zugelassene Alternativen bestehen.

3.9.11 Imipramin (N06AA02)

3.9.11.1 Anwendungsgebiete (2000/2009)

- Depressive Syndrome unabhängig von ihrer nosologischen Einordnung
- Langfristige Schmerzbehandlung im Rahmen eines therapeutischen Gesamtkonzeptes
- Zur Behandlung von Enuresis (ab einem Alter von 5 Jahren und Ausschluss organischer Ursachen) und Pavor nocturnus im Rahmen eines therapeutischen Gesamtkonzeptes

Die optimale Behandlungsdauer ist nicht formal festgeschrieben.

Mindestalter 5 Jahre

Operationalisierung der Anwendungsgebiete:

- R45.8 Sonstige Symptome, die die Stimmung betreffen, Suizidalität, Suizidgedanken
- F06.3 Organische affektive Störungen
- F25.1 Schizoaffektive 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
- F41.2 Angst und depressive Störung, gemischt
- R52.1 Chronischer unbeeinflussbarer Schmerz
- R52.2 Sonstiger chronischer Schmerz
- R52.9 Schmerz, nicht näher bezeichnet
- F98.0 Nichtorganische Enuresis
- R32 Nicht näher bezeichnete Harninkontinenz
- F51.4 Pavor nocturnus

Kritik der Operationalisierung:

Die Operationalisierbarkeit wurde als gut bewertet. Kontraindikationen konnten – wie generell – aus Gründen der Effizienz nicht berücksichtigt werden.

3.9.11.2 Ergebnisse:

3.9.11.2.1 Übersicht: Verordnungen nach Altersgruppen

Mit Imipramin wurden n=30.334 (OLU + ILU) bzw. n=29.059 (ILU + IOLU) Patienten behandelt (Tab. 3.9.11.2.1.1). Bei 99,93% der Patienten standen der Auswertung ambulant und ggf. anläßlich eines

stationären Aufenthaltes im Beobachtungszeitraum kodierte Diagnosen, bei dem Rest ausschließlich anläßlich eines stationären Aufenthaltes kodierte Diagnosen zur Verfügung. Patienten mit IOLU machten etwa 75% der OLU-Patienten aus, weshalb auf gesonderte Sichtung der Diagnosen in der IOLU-Gruppe verzichtet wird. In erster Betrachtung gemäß Operationalisierung betrug ILU 83%, OLU 17% bzw. IOLU 13%.

Tabelle 3.9.11.2.1.1: Verordnung von Imipramin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU)

	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU	Anteil IOLU an OLU	Anteil ambulant
	3875	25184	5150	75,24%	
total	29059		30334		
total	13,3%	83,0%	17,0%		
ambulant	4228	24679	5633	75,06%	
	28907		30312		
	14,6%	81,4%	18,6%		99,93%

Die drei Gruppen (ILU, OLU, IOLU) wiesen – soweit die Datenschutzregelung dies ermessen lässt - grundsätzlich ähnliche Altersverteilungen mit Häufungen bei Kindern einerseits und in der 4. bis 7. Dekade andererseits auf (Tab. 3.9.11.2.1.2). Auf eine differenzierende Analyse der indizierenden Diagnosen in diesen beiden Altersgruppen mußte verzichtet werden, weil nicht im Fokus der Fragestellung gehörend.

Tabelle 3.9.11.2.1.2: Verordnung von Imipramin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU
< 1		30	
1 < 14	275	1398	390
14 < 18	94	376	133
18 < 30	361	1251	444
30 < 40	412	1953	526
40 < 50	675	4488	880
50 < 60	695	5614	892
60 < 70	517	3956	717
70 < 80	550	4019	740
80 < 90	257	1901	369
90 < 100	38	227	58
>= 100	30		30
subtotal min	3875	25184	5150
subtotal max	3904	25213	5179
total min	29059		30334
total max	29117		30392
total min	13,3%	83,0%	17,0%
total max	13,4%	83,0%	17,0%

3.9.11.2.2 Übersicht: Verordnungen nach Geschlecht und Altersgruppen

Bei einem Anteil des weiblichen Geschlechts von etwa 64% („1“) lag die Quote des OLU beim männlichen Geschlecht („2“) um etwa relativ 35% höher als beim weiblichen Geschlecht (Tab. 3.9.11.2.2.1; Abb. 3.9.11.2.2.1).

Tabelle 3.9.11.2.2.1: Verordnung von Imipramin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht (1=w, 2=m) (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	SEX	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU	SEX	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU
< 1	1				2	0	30	0
1 < 14	1	71	389	98	2	204	1009	292
14 < 18	1	39	149	52	2	55	227	81
18 < 30	1	184	741	218	2	177	510	226
30 < 40	1	197	1252	262	2	215	701	264
40 < 50	1	366	2902	459	2	309	1586	421
50 < 60	1	398	3800	503	2	297	1814	389
60 < 70	1	301	2783	416	2	216	1173	301
70 < 80	1	337	2945	456	2	213	1074	284
80 < 90	1	169	1530	254	2	88	371	115
90 < 100	1	32	202	49	2	30	30	30
>= 100	1			30	2	30	0	0
subtotal min		2094	16693	2768		1776	8467	2374
subtotal max		2094	16693	2797		1834	8525	2403
total min		18787		19461		10243		10841
total max		18787		19490		10359		10928
total min		11,1%	85,8%	14,2%		17,3%	78,1%	21,9%
total max		11,1%	85,6%	14,4%		17,7%	78,0%	22,0%
total min								30302
total max								30418
total min				64,2%				35,8%
total max				64,1%				35,9%

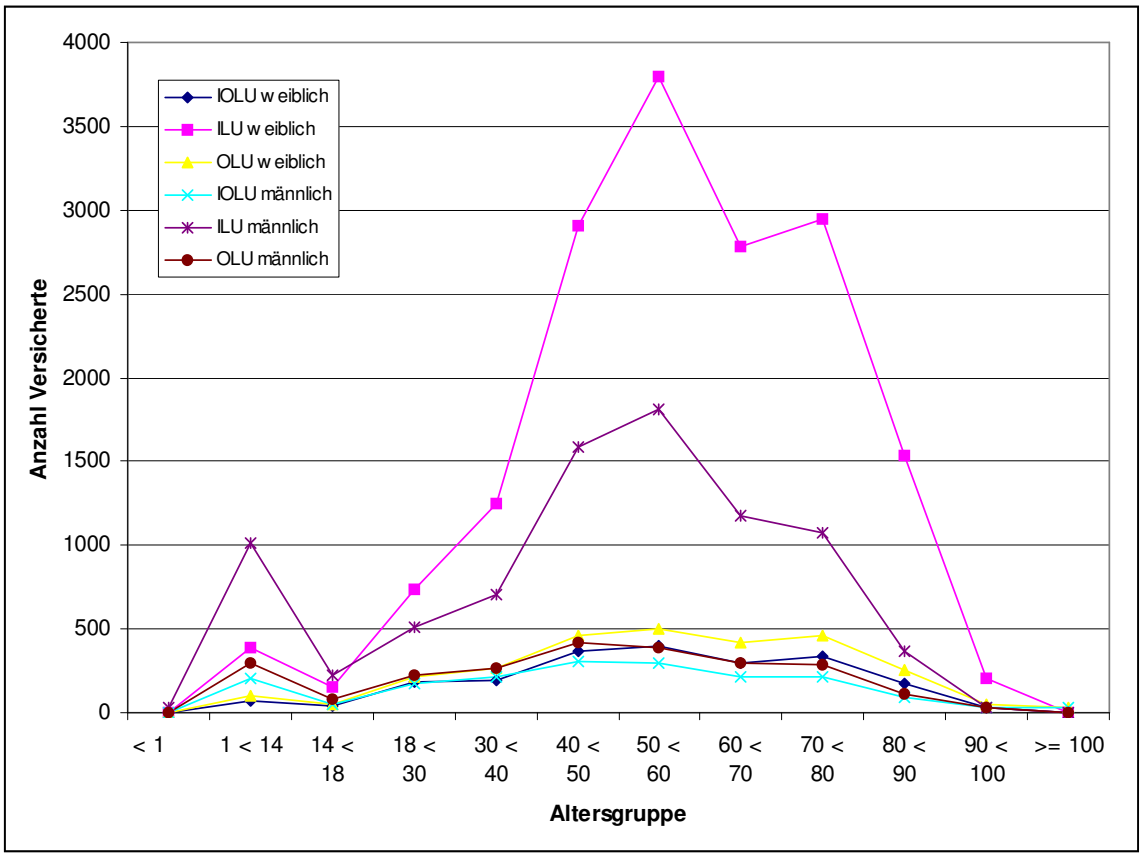


Abbildung 3.9.11.2.2.1: Verordnung von Imipramin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht

3.9.11.2.3 Analyse der Diagnosen in der In-Label-Gruppe

In der ILU-Gruppe fanden sich 57.352 Nennungen von Kodes gemäß Operationalisierung, also mehr als das Doppelte der Größe der ILU-Gruppe (Tab. 3.9.11.2.3.1). Ursachen können nur Mehrfachkodierungen sein, also Komorbiditäten und oder infolge zwischen Ärzten und über die Quartale variierender Kodiergewohnheiten wechselnde Kodes, auch unterschiedliche Kodes zum selben Sachverhalt. Dennoch ist sicher, daß jedem Versicherten der ILU-Gruppe mindestens einmal einer dieser In-Label-Kodes zugeordnet wurde.

Tabelle 3.9.11.2.3.1: Verordnung von Imipramin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU): Versicherte mit Nennung der Indikationen

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen	Anteil an ILU total
F063	Organische affektive Störungen	289	0,5%	1,15%
F251	Schizoaffektive Störung, gegenwärtig depressiv	335	0,6%	1,33%
F313	Bipolare affektive Störung, gegenwärtig leichte oder mittelgradige depressive Episode	338	0,6%	1,34%
F314	Bipolare affektive Störung, gegenwärtig schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome	267	0,5%	1,06%

F315	Bipolare affektive Psychose, gegenwärtig schwere depressive Episode mit psychotischen Symptomen	60	0,1%	0,24%
F316	Bipolare affektive Psychose, gegenwärtig gemischte Episode	139	0,2%	0,55%
F320	Leichte depressive Episode	1696	3,0%	6,73%
F321	Mittelgradige depressive Episode	5084	8,9%	20,19%
F322	Schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome	3845	6,7%	15,27%
F323	Schwere depressive Episode mit psychotischen Symptomen	647	1,1%	2,57%
F328	Sonstige depressive Episoden	2195	3,8%	8,72%
F329	Depressive Episode, nicht näher bezeichnet	13746	24,0%	54,58%
F330	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig leichte Episode	1002	1,7%	3,98%
F331	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig mittelgradige Episode	3625	6,3%	14,39%
F332	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode ohne psychotische Symptome	2837	4,9%	11,27%
F333	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode mit psychotischen Symptomen	581	1,0%	2,31%
F334	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig remittiert	540	0,9%	2,14%
F338	Sonstige rezidivierende depressive Störungen	607	1,1%	2,41%
F339	Rezidivierende depressive Störung, nicht näher bezeichnet	2629	4,6%	10,44%
F341	Dysthymia	3345	5,8%	13,28%
F380	Andere einzelne affektive Störungen	32	0,1%	0,13%
F381	Andere rezidivierende affektive Störungen	30	0,1%	0,12%
F388	Sonstige näher bezeichnete affektive Störungen	30	0,1%	0,12%
F39	Nicht näher bezeichnete affektive Störung	100	0,2%	0,40%
F412	Angst und depressive Störung, gemischt	3637	6,3%	14,44%
F514	Pavor nocturnus	60	0,1%	0,24%
F980	Nichtorganische Enuresis	954	1,7%	3,79%
R32	Nicht näher bezeichnete Harninkontinenz	3889	6,8%	15,44%
R458	Sonstige Symptome, die die Stimmung betreffen	319	0,6%	1,27%
R521	Chronischer unbeeinflussbarer Schmerz	568	1,0%	2,26%
R522	Sonstiger chronischer Schmerz	2931	5,1%	11,64%
R529	Schmerz, nicht näher bezeichnet	995	1,7%	3,95%
		57352		
	ILU total			25184

Quantitativ führend war die „Depressive Episode, nicht näher bezeichnet“, während die (rezidivierenden) depressiven Episoden demgegenüber einen vergleichsweise geringen Anteil hatten. Die Dominanz der „Depressiven Episode, nicht näher bezeichnet“ ist am ehesten einem Trend zu unspezifischem Kodieren zuzuschreiben.

3.9.11.2.4 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen

Das Mindestalter gemäß zugelassenen Anwendungsgebieten liegt bei 5 Jahren. Da die Standardabfrage diese Altersgrenze aus Effizienzgründen nicht enthielt, kann der Off-Label-Use durch Unterschreiten des Mindestalters nicht ermittelt werden. Gemäß Tabellen 3.9.11.2.2.1 und 3.9.11.2.4.1 wurden allenfalls n=30 männliche Kinder jünger als 1 Jahr mit Imipramin behandelt, weshalb es infolge der Datenschutzregel unmöglich war, den zugrunde liegenden Diagnosen nachzugehen.

Tabelle 3.9.11.2.4.1: Verordnung von Imipramin im Alter von <18 Jahren (max/min gemäß Datenschutzregelung)

	SEX	IOLU	ILU	OLU	SEX	IOLU	ILU	OLU
< 1 min	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,009%	0,000%
1 < 14 min	1	0,378%	1,999%	0,504%	2	1,992%	9,307%	2,693%
14 < 18 min	1	0,208%	0,766%	0,267%	2	0,537%	2,094%	0,747%
< 1 max	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,275%	0,000%
1 < 14 max	1	0,378%	1,996%	0,503%	2	1,969%	9,233%	2,672%
14 < 18 max	1	0,208%	0,764%	0,267%	2	0,531%	2,077%	0,741%
AGEGROUP	SEX	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU	SEX	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU
0 < 18 min	1	0,586%	2,765%	0,771%	2	2,529%	11,410%	3,441%
0 < 18 max	1	0,586%	2,760%	0,770%	2	2,500%	11,585%	3,413%

3.9.11.2.5 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen nach Geschlecht

Das Mindestalter gemäß zugelassenen Anwendungsgebieten liegt bei 5 Jahren. Da die Standardabfrage diese Altersgrenze aus Effizienzgründen nicht enthielt, kann der Off-Label-Use durch Unterschreiten des Mindestalters nicht ermittelt werden. Gemäß Tabellen 3.9.11.2.2.1 und 3.9.11.2.4.1 wurden allenfalls n=30 männliche Kinder jünger als 1 Jahr bzw. 0,09 %o der ILU-Gruppe mit Imipramin behandelt, weshalb es infolge der Datenschutzregel unmöglich war, den zugrunde liegenden Diagnosen nachzugehen.

3.9.11.2.6 Analyse der Diagnosen in der Off-Label-Gruppe

In der OLU-Gruppe waren 415 Diagnosen mit 52.907 Nennungen zu sichten. Von den 415 Diagnosen wurden unter der Annahme, daß es sich mit hoher Wahrscheinlichkeit um somatische Komorbiditäten ohne direkten Bezug zur Verordnung von Imipramin handelte, nur diejenigen geprüft, die psychische und neurologische Krankheiten oder Symptome adressieren (also aus Kapitel F und G und R der ICD).

Damit verblieben aus dem Kapitel F 40 Diagnosen mit 5.176 Nennungen (bei einer Gruppengröße von n=5.150). Damit war ein beträchtlicher Teil der nach ICD kodierbaren psychischen Krankheiten – abgesehen von denjenigen, die den in-label-use definieren – vertreten. Indem die Zahl der Nennungen die Gruppengröße überstieg, widerspiegeln zahlreiche Kodes vermutlich die bei psychischen Krankheiten nach derzeitigen Krankheitskonzepten häufigen Komorbiditäten mit mehreren psychischen Krankheiten (z.B. Substanzabhängigkeiten mit Angststörungen) und Diagnose-Wechsel im Beobachtungszeitraum.

Der Kode F459 (Somatoforme Störung, nicht näher bezeichnet) führte mit 10% der Nennungen; hier mag chronischer Schmerz, der aber nicht zusätzlich kodiert wurde, die Indikation gegeben haben, so daß eigentlich in-label-use bestanden haben könnte. Tabelle 3.9.11.2.6.1 gibt einen

Überblick über die genannten Diagnosen, von denen jede als Motiv für einen Off-Label-Use grundsätzlich in Frage kommt, für die aber mit wenigen Ausnahmen (z.B. Akute Belastungsreaktion, Anpassungsstörungen) zugelassene Wirkstoffe zur Verfügung stehen.

Tabelle 3.9.11.2.6.1: Verordnung von Imipramin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): die genannten Diagnosen aus ICD-Kapitel F

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
F03	Nicht näher bezeichnete Demenz	143	2,8%	2,8%
F069	Nicht näher bezeichnete organische psychische Störung aufgrund einer Schädigung oder Funktionsstörung des Gehirns oder einer körperlichen Krankheit	103	2,0%	2,0%
F070	Organische Persönlichkeitsstörung	71	1,4%	1,4%
F101	Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol: Schädlicher Gebrauch	57	1,1%	1,1%
F102	Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol: Abhängigkeitssyndrom	112	2,2%	2,2%
F171	Psychische und Verhaltensstörungen durch Tabak: Schädlicher Gebrauch	246	4,8%	4,8%
F172	Psychische und Verhaltensstörungen durch Tabak: Abhängigkeitssyndrom	44	0,9%	0,9%
F200	Paranoide Schizophrenie	192	3,7%	3,7%
F205	Schizophrenes Residuum	75	1,4%	1,5%
F209	Schizophrenie, nicht näher bezeichnet	130	2,5%	2,5%
F259	Schizoaffektive Störung, nicht näher bezeichnet	31	0,6%	0,6%
F29	Nicht näher bezeichnete nichtorganische Psychose	114	2,2%	2,2%
F4001	Agoraphobie: Mit Panikstörung	45	0,9%	0,9%
F402	Spezifische (isolierte) Phobien	33	0,6%	0,6%
F409	Phobische Störung, nicht näher bezeichnet	36	0,7%	0,7%
F410	Panikstörung [episodisch paroxysmale Angst]	384	7,4%	7,5%
F411	Generalisierte Angststörung	383	7,4%	7,4%
F419	Angststörung, nicht näher bezeichnet	312	6,0%	6,1%
F430	Akute Belastungsreaktion	121	2,3%	2,3%
F431	Posttraumatische Belastungsstörung	38	0,7%	0,7%
F432	Anpassungsstörungen	376	7,3%	7,3%
F439	Reaktion auf schwere Belastung, nicht näher bezeichnet	51	1,0%	1,0%
F450	Somatisierungsstörung	162	3,1%	3,1%
F452	Hypochondrische Störung	77	1,5%	1,5%
F458	Sonstige somatoforme Störungen	98	1,9%	1,9%
F459	Somatoforme Störung, nicht näher bezeichnet	531	10,3%	10,3%
F480	Neurasthenie	187	3,6%	3,6%
F522	Versagen genitaler Reaktionen	119	2,3%	2,3%
F688	Sonstige näher bezeichnete Persönlichkeits- und Verhaltensstörungen	60	1,2%	1,2%
F69	Nicht näher bezeichnete Persönlichkeits- und Verhaltensstörung	32	0,6%	0,6%

F799	Nicht näher bezeichnete Intelligenzminderung: Ohne Angabe einer Verhaltensstörung	108	2,1%	2,1%
F809	Entwicklungsstörung des Sprechens oder der Sprache, nicht näher bezeichnet	30	0,6%	0,6%
F83	Kombinierte umschriebene Entwicklungsstörungen	81	1,6%	1,6%
F900	Einfache Aktivitäts- und Aufmerksamkeitsstörung	295	5,7%	5,7%
F901	Hyperkinetische Störung des Sozialverhaltens	101	2,0%	2,0%
F909	Hyperkinetische Störung, nicht näher bezeichnet	46	0,9%	0,9%
F920	Störung des Sozialverhaltens mit depressiver Störung	43	0,8%	0,8%
F938	Sonstige emotionale Störungen des Kindesalters	31	0,6%	0,6%
F988	Sonstige näher bezeichnete Verhaltens- und emotionale Störungen mit Beginn in der Kindheit und Jugend	46	0,9%	0,9%
F99	Psychische Störung ohne nähere Angabe	32	0,6%	0,6%
			5176	5150

Aus dem Kapitel G verblieben 23 Diagnosen mit 2.401 Nennungen (bei einer Gruppengröße von n=5.105). Unter den Diagnosen aus ICD-Kapitel G (Tabelle 3.9.11.2.6.2) kämen insbesondere Migräne und Spannungskopfschmerz als Indikationen in Frage, wobei allerdings ihre Nennungsfrequenz in der OLU-Gruppe in der Größenordnung der Prävalenz in der Allgemeinbevölkerung entspricht.

Tabelle 3.9.11.2.6.2: Verordnung von Imipramin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): die genannten Diagnosen aus ICD-Kapitel G

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
G2581	Syndrom der unruhigen Beine [Restless-Legs-Syndrom]	88	3,7%	1,7%
G359	Multiple Sklerose, nicht näher bezeichnet	64	2,7%	1,2%
G409	Epilepsie, nicht näher bezeichnet	130	5,4%	2,5%
G430	Migräne ohne Aura [Gewöhnliche Migräne]	70	2,9%	1,4%
G431	Migräne mit Aura [Klassische Migräne]	69	2,9%	1,3%
G439	Migräne, nicht näher bezeichnet	307	12,8%	6,0%
G442	Spannungskopfschmerz	263	11,0%	5,1%
G470	Ein- und Durchschlafstörungen	184	7,7%	3,6%
G473	Schlafapnoe	38	1,6%	0,7%
G4731	Obstruktives Schlafapnoe-Syndrom	66	2,7%	1,3%
G4739	Schlafapnoe, nicht näher bezeichnet	77	3,2%	1,5%
G474	Narkolepsie und Kataplexie	42	1,7%	0,8%
G479	Schlafstörung, nicht näher bezeichnet	213	8,9%	4,1%
G500	Trigeminusneuralgie	38	1,6%	0,7%
G551	Kompression von Nervenwurzeln und Nervenplexus bei Bandscheibenschäden	79	3,3%	1,5%
G560	Karpaltunnel-Syndrom	175	7,3%	3,4%
G580	Interkostalneuropathie	30	1,2%	0,6%
G629	Polyneuropathie, nicht näher bezeichnet	173	7,2%	3,4%
G632	Diabetische Polyneuropathie	124	5,2%	2,4%

G819	Hemiparese und Hemiplegie, nicht näher bezeichnet	63	2,6%	1,2%
G8212	Spastische Paraparese und Paraplegie: Chronische komplette Querschnittlähmung	34	1,4%	0,7%
G8229	Paraparese und Paraplegie, nicht näher bezeichnet: Nicht näher bezeichnet	34	1,4%	0,7%
G9580	Harnblasenlähmung bei Schädigung des oberen motorischen Neurons [UMNL]	40	1,7%	0,8%
			2401	5150

Aus dem Kapitel R verblieben 26 Diagnosen mit 3.151 Nennungen (bei einer Gruppengröße von n=5.150). Am häufigsten wurden Kodes für Schmerzsyndrome genannt (Tabelle 3.9.11.2.6.3), so daß es sich um in-label-use handeln könnte.

Tabelle 3.9.11.2.6.3: Verordnung von Imipramin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): die genannten Diagnosen aus ICD-Kapitel R

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
R000	Tachykardie, nicht näher bezeichnet	124	3,9%	2,4%
R05	Husten	142	4,5%	2,8%
R060	Dyspnoe	151	4,8%	2,9%
R074	Brustschmerzen, nicht näher bezeichnet	115	3,6%	2,2%
R101	Schmerzen im Bereich des Oberbauches	116	3,7%	2,3%
R103	Schmerzen mit Lokalisation in anderen Teilen des Unterbauches	165	5,2%	3,2%
R104	Sonstige und nicht näher bezeichnete Bauchschmerzen	226	7,2%	4,4%
R11	Übelkeit und Erbrechen	202	6,4%	3,9%
R14	Flatulenz und verwandte Zustände	36	1,1%	0,7%
R15	Stuhlinkontinenz	83	2,6%	1,6%
R268	Sonstige und nicht näher bezeichnete Störungen des Ganges und der Mobilität	102	3,2%	2,0%
R300	Dysurie	30	1,0%	0,6%
R31	Nicht näher bezeichnete Hämaturie	119	3,8%	2,3%
R33	Harnverhaltung	64	2,0%	1,2%
R35	Polyurie	96	3,0%	1,9%
R391	Sonstige Miktionsstörungen	144	4,6%	2,8%
R42	Schwindel und Taumel	335	10,6%	6,5%
R451	Ruhelosigkeit und Erregung	89	2,8%	1,7%
R51	Kopfschmerz	343	10,9%	6,7%
R53	Unwohlsein und Ermüdung	164	5,2%	3,2%
R55	Synkope und Kollaps	133	4,2%	2,6%
R600	Umschriebenes Ödem	39	1,2%	0,8%
R609	Ödem, nicht näher bezeichnet	35	1,1%	0,7%
R619	Hyperhidrose, nicht näher bezeichnet	37	1,2%	0,7%
R730	Abnormer Glukosetoleranztest	31	1,0%	0,6%
R942	Abnorme Ergebnisse von Lungenfunktionsprüfungen	30	1,0%	0,6%

			3151	5150

Zweifellos nicht ohne subjektives Ermessen stellt Tabelle 3.9.11.2.6.4 mögliche Indikationen aus den ICD-10-Kapiteln F, G und R zusammen, die den Einsatz von Imipramin motiviert haben könnten. Dabei kann nicht ohne weiteres davon ausgegangen werden, die Kodes wären disjunkt, so daß die Rechtfertigung einer Addition fraglich bliebt. Formal wären 100% des Off-Label-Use durch diese Diagnosen erklärt, davon etwa die Hälfte (57%) durch mit chronischem Schmerz assoziierte Indikationen, die bei vollständiger Kodierung also in-label-use bedeutet haben könnten. Damit verbliebe ein Off-Label-Use von etwa 8%.

Echter Off-Label-Use dürfte z.B. bei F90.- Hyperkinetische Störungen und G474 Narkolepsie und Kataplexie bestehen, für die zwar zugelassene Arzneimittel verfügbar sind, für die aber Imipramin z.B. im Falle der Unverträglichkeit diskutiert wird. G474 Narkolepsie und Kataplexie ist eine seltene Krankheit (ORPHA2073).

Tabelle 3.9.11.2.6.4: Verordnung von Imipramin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): ausgewählte Diagnosen aus den ICD-Kapiteln F, G und R, die die Indikation gegeben haben können (mit Schmerz assoziierte Störungen kursiv)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
F410	Panikstörung [episodisch paroxysmale Angst]	384	6,9%	7,5%
F411	Generalisierte Angststörung	383	6,9%	7,4%
F419	Angststörung, nicht näher bezeichnet	312	5,6%	6,1%
F430	Akute Belastungsreaktion	121	2,2%	2,3%
F431	Posttraumatische Belastungsstörung	38	0,7%	0,7%
F432	Anpassungsstörungen	376	6,7%	7,3%
F439	Reaktion auf schwere Belastung, nicht näher bezeichnet	51	0,9%	1,0%
F450	Somatisierungsstörung	162	2,9%	3,1%
F452	Hypochondrische Störung	77	1,4%	1,5%
F458	Sonstige somatoforme Störungen	98	1,8%	1,9%
F459	Somatoforme Störung, nicht näher bezeichnet	531	9,5%	10,3%
F480	Neurasthenie	187	3,4%	3,6%
F900	Einfache Aktivitäts- und Aufmerksamkeitsstörung	295	5,3%	5,7%
F901	Hyperkinetische Störung des Sozialverhaltens	101	1,8%	2,0%
F909	Hyperkinetische Störung, nicht näher bezeichnet	46	0,8%	0,9%
F920	Störung des Sozialverhaltens mit depressiver Störung	43	0,8%	0,8%
F938	Sonstige emotionale Störungen des Kindesalters	31	0,6%	0,6%
G430	Migräne ohne Aura [Gewöhnliche Migräne]	70	1,3%	1,4%
G431	Migräne mit Aura [Klassische Migräne]	69	1,2%	1,3%
G439	Migräne, nicht näher bezeichnet	307	5,5%	6,0%
G442	Spannungskopfschmerz	263	4,7%	5,1%
G474	Narkolepsie und Kataplexie	42	0,8%	0,8%
G500	Trigeminusneuralgie	38	0,7%	0,7%

G551	Kompression von Nervenwurzeln und Nervenplexus bei Bandscheibenschäden	79	1,4%	1,5%
G560	Karpaltunnel-Syndrom	175	3,1%	3,4%
G580	Interkostalneuropathie	30	0,5%	0,6%
G629	Polyneuropathie, nicht näher bezeichnet	173	3,1%	3,4%
G632	Diabetische Polyneuropathie	124	2,2%	2,4%
R074	Brustschmerzen, nicht näher bezeichnet	115	2,1%	2,2%
R101	Schmerzen im Bereich des Oberbauches	116	2,1%	2,3%
R103	Schmerzen mit Lokalisation in anderen Teilen des Unterbauches	165	3,0%	3,2%
R104	Sonstige und nicht näher bezeichnete Bauchschmerzen	226	4,1%	4,4%
R51	Kopfschmerz	343	6,2%	6,7%
			5571	5150

Off-Label-Use bei Indikationen, für die keine explizit zugelassenen Arzneimittel verfügbar sind, dürfte z.B. bei F430 Akute Belastungsreaktion, F432 Anpassungsstörungen, F439 Reaktion auf schwere Belastung, nicht näher bezeichnet, F480 Neurasthenie bestanden haben. Keine dieser Störungen stellt eine seltene Krankheit dar.

Beim Vergleich der Häufigkeiten (Anteil an der Gruppe) der Nennungen der ICD-Kodes aus den ICD-Kapiteln F und G der OLU-Gruppe mit den Häufigkeiten derselben Kodes der ILU-Gruppe wurden – mit einer Ausnahme - alle Kodes der OLU-Gruppe auch in der ILU-Gruppe angetroffen. Das bedeutet, daß in der ILU-Gruppe alle Diagnosen als Komorbiditäten oder Diagnosewechsel im Beobachtungszeitraum vertreten waren, die in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use hätten motiviert haben können, sofern es sich nicht um scheinbaren Off-Label-Use infolge unvollständiger Kodierung handelte. 20 Kodes waren in der OLU-Gruppe häufiger als in der ILU-Gruppe, 43 Kodes in der ILU-Gruppe (Abb. 3.9.11.2.6.1). Formallogisch kann nicht davon ausgegangen werden, nur die in der OLU-Gruppe häufigeren Diagnosen kämen als Motiv für einen Off-Label-Use in Frage, denn z.B. eine Komorbidität in der ILU-Gruppe kann sehr wohl in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use initiiert haben. Zu den – nicht zwangsläufig disjunkten - Diagnosen mit den größten Unterschieden der Häufigkeiten gehörten hirnorganische Affektionen sowie Schizophrenien (Tab. 3.9.11.2.6.5). Grundsätzlich bei all diesen Krankheiten ist eine komorbide Depression denkbar. Die Unterschiede der Häufigkeiten zwischen OLU- und ILU-Gruppe lieferten keine prioritären Kandidaten für Diagnosen, die den Off-Label-Use hätten motivieren können, erwiesen sich also nicht als hilfreiches Instrument.

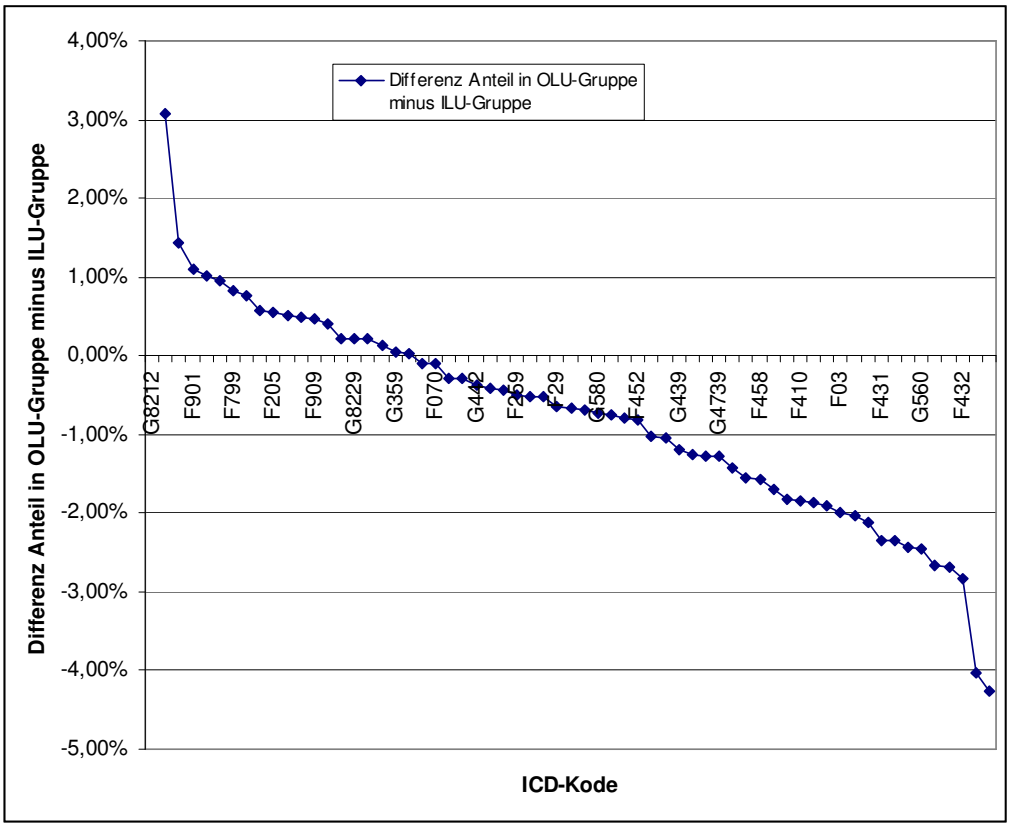


Abbildung 3.9.11.2.6.1: Verordnung von Imipramin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) der Diagnosen aus den ICD-Kapitel F und G

Tabelle 3.9.11.2.6.5: Verordnung von Imipramin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Die 10 Diagnosen mit den größten Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) der Diagnosen aus ICD-Kapitel F und G (22% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	Differenz Anteil in OLU-Gruppe minus ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an OLU-Gruppe	ErsterWert von ICD_TITEL_2010/2011
G8212			0,66%	Spastische Paraparese und Paraplegie: Chronische komplette Querschnittlähmung
F900	3,07%	2,66%	5,73%	Einfache Aktivitäts- und Aufmerksamkeitsstörung
F200	1,43%	2,30%	3,73%	Paranoide Schizophrenie
F901	1,10%	0,86%	1,96%	Hyperkinetische Störung des Sozialverhaltens
F83	1,02%	0,55%	1,57%	Kombinierte umschriebene Entwicklungsstörungen
F209	0,96%	1,56%	2,52%	Schizophrenie, nicht näher bezeichnet

F799	0,83%	1,27%	2,10%	Nicht näher bezeichnete Intelligenzminderung: Ohne Angabe einer Verhaltensstörung
F688	0,77%	0,40%	1,17%	Sonstige näher bezeichnete Persönlichkeits- und Verhaltensstörungen
F920	0,58%	0,25%	0,83%	Störung des Sozialverhaltens mit depressiver Störung
F205	0,55%	0,91%	1,46%	Schizophrenes Residuum

3.9.11.3 Bewertung:

Die Güte der Operationalisierung des Off-Label-Use von Imipramin als gut hat sich trotz der Komplexität des Anwendungsgebietes bestätigt, wobei Schmerz-Syndrome in der Operationalisierung nicht vollständig erfasst werden konnten.

Imipramin wurde nach Korrektur bezüglich Schmerz-Syndromen (z.B. Migräne, somatoforme Störungen) wahrscheinlich mit etwa 8% off-label verordnet bei einer Reihe von Indikationen aus dem Spektrum psychischer und neurologischer Krankheiten, wobei aber nicht zu ermessen ist, welchem Anteil eine – durch Nicht-Kodieren der eigentlich indizierenden zugelassenen Nebendiagnose - unvollständige Kodierung zugrunde liegt. Dazu gehören auch psychische Krankheiten, für die keine zugelassenen Arzneimittel zur Verfügung stehen (z.B. Anpassungsstörungen), und Krankheiten, für die Imipramin im Falle der Unverträglichkeit zugelassener Wirkstoffe diskutiert wird (z.B. Aufmerksamkeitsstörung, Narkolepsie). Dahinter verbirgt sich das grundsätzliche Problem, daß Psychopharmaka – aus guten Gründen – für spezifische diagnostische Entitäten zugelassen werden, daß diese Entitäten aber „nur“ historisch gewachsene Konstrukte ohne objektive, externe Validierungskriterien darstellen und infolge dessen in der Praxis die Psychopharmakotherapie durch Syndrome und Symptome indiziert wird, also unabhängig von der in der ICD niedergelegten und hypothetisch nosologischen Klassifikation.

Das Ausmaß von Off-Label-Use durch Unterschreiten des Mindestalters ließ sich aus methodischen Gründen nicht ermitteln.

Das weibliche Geschlecht hatte einen Anteil von etwa 64% an den Versicherten, was epidemiologischen Befunden bei den zugelassenen Anwendungsgebieten entsprechen kann. Der apparente Off-Label-Use war beim männlichen Geschlecht häufiger, wofür aus den Daten keine Erklärung abgeleitet werden kann.

3.9.11.3.1 OLU-Relevanz aus Perspektive seltener Krankheiten

G474 Narkolepsie und Kataplexie ist eine seltene Krankheit (ORPHA2073) und wurde als möglicher Grund für einen Off-Label-Use von Imipramin entdeckt, wobei aber therapeutische Alternativen zur Verfügung stehen.

3.9.11.3.2 OLU-Relevanz aus quantitativer Perspektive

Wahrscheinlich etwa 8% (mit nicht zu ermessendem Anteil zugrunde liegender unvollständiger Kodierung) der Verordnungen (mindestens eine Dosis an eine Person) gelten dem Off-Label-Use bei einer Reihe von psychischen Krankheiten, darunter auch Krankheiten, für die keine zugelassenen Arzneimittel zur Verfügung stehen.

3.9.12 Johanniskrautextrakt (N06AP01)

3.9.12.1 Anwendungsgebiete (1999/2016)

Abhängig vom Fertigarzneimittel nur leichte oder leichte bis mittelschwere vorübergehende depressive Störungen (leichte bis mittelschwere depressive Episoden).

Die optimale Behandlungsdauer ist nicht formal festgeschrieben.

Abhängig vom Fertigarzneimittel beträgt das Mindestalter beträgt 18 Jahre oder 12 Jahre.

Operationalisierung der Anwendungsgebiete:

- R45.- Symptome, die die Stimmung betreffen
- F06.3 Organische affektive Störungen
- F25.1 Schizoaffektive 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
- F41.2 Angst und depressive Störung, gemischt

Kritik der Operationalisierung:

Die Operationalisierbarkeit wurde als sehr gut bewertet, auch wenn Kontraindikationen – wie generell – aus Gründen der Effizienz nicht berücksichtigt werden konnten.

3.9.12.2 Ergebnisse:

3.9.12.2.1 Übersicht: Verordnungen nach Altersgruppen

Mit Johanniskrautextrakt wurden n=281.264 (OLU + ILU) bzw. n=272.935 (ILU + IOLU) behandelt (Tab. 3.9.12.2.1.1). Bei 99,91% der Patienten standen der Auswertung ambulant und ggf. anläßlich eines stationären Aufenthaltes im Beobachtungszeitraum kodierte Diagnosen, bei dem Rest ausschließlich anläßlich eines stationären Aufenthaltes kodierte Diagnosen zur Verfügung. Patienten mit IOLU machten etwa 83% der OLU-Patienten aus, weshalb auf gesonderte Sichtung der Diagnosen in der IOLU-Gruppe verzichtet wurde. In erster Betrachtung gemäß Operationalisierung betrug ILU 83%, OLU 17% bzw. IOLU 15%.

Tabelle 3.9.12.2.1.1: Verordnung von Johanniskrautextrakt im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU)

	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU	Anteil IOLU an OLU	Anteil ambulant
	40203	232732	48532	82,84%	
total	272935		281264		
total	14,7%	82,7%	17,3%		
ambulant	41565	230696	50303	82,63%	
	272261	99,13%	280999		99,91%
	15,3%	82,1%	17,9%		

Die drei Gruppen (ILU, OLU, IOLU) wiesen – soweit die Datenschutzregelung dies ermessen lässt – ähnliche Altersverteilungen mit Häufungen in der 4. bis 8. Dekade auf (Tab. 3.9.12.2.1.2, Abb. 3.9.12.2.2.1).

Tabelle 3.9.12.2.1.2: Verordnung von Johanniskrautextrakt im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU
< 1		30	
1 < 14	714	750	887
14 < 18	803	2703	964
18 < 30	3812	19501	4507
30 < 40	5272	28599	6184
40 < 50	8901	52869	10595
50 < 60	8239	53970	9901
60 < 70	4959	32458	6118
70 < 80	4789	27837	5931
80 < 90	2321	12402	2930
90 < 100	380	1610	498
>= 100	30	32	30
subtotal min	40191	232732	48516
subtotal max	40220	232761	48545
total min	272923		281248
total max	272981		281306
total min	14,7%	82,7%	17,3%
total max	14,7%	82,7%	17,3%

3.9.12.2.2 Übersicht: Verordnungen nach Geschlecht und Altersgruppen

Bei einem Anteil von etwa 76% Frauen („1“) lag die Quote des OLU bei Männern („2“) um etwa relativ 10% höher als bei Frauen (Tab. 3.9.12.2.2.1, Abb. 3.9.12.2.2.1).

Tabelle 3.9.12.2.2.1: Verordnung von Johanniskrautextrakt im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht (1=w, 2=m) (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	SEX	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU	SEX	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU
< 1	1				2	0	30	0
1 < 14	1	294	337	359	2	420	413	528
14 < 18	1	519	1832	615	2	284	871	349
18 < 30	1	2668	13951	3167	2	1144	5550	1340
30 < 40	1	3971	21538	4646	2	1301	7061	1538
40 < 50	1	6694	40335	7950	2	2207	12534	2645
50 < 60	1	6085	41091	7319	2	2154	12879	2582
60 < 70	1	3704	24834	4576	2	1255	7624	1542
70 < 80	1	3615	21948	4461	2	1174	5889	1470
80 < 90	1	1809	10127	2278	2	512	2275	652
90 < 100	1	313	1381	415	2	67	229	83
>= 100	1	30	30	30	2	0	30	0
subtotal min		29673	177375	35787		10518	55327	12729
subtotal max		29702	177404	35816		10518	55385	12729
total min		207048		213162		65845		68056
total max		207106		213220		65903		68114
total min		14,3%	83,2%	16,8%		16,0%	81,3%	18,7%
total max		14,3%	83,2%	16,8%		16,0%	81,3%	18,7%
total min								281218
total max								281334
total min				75,8%				24,2%
total max				75,8%				24,2%

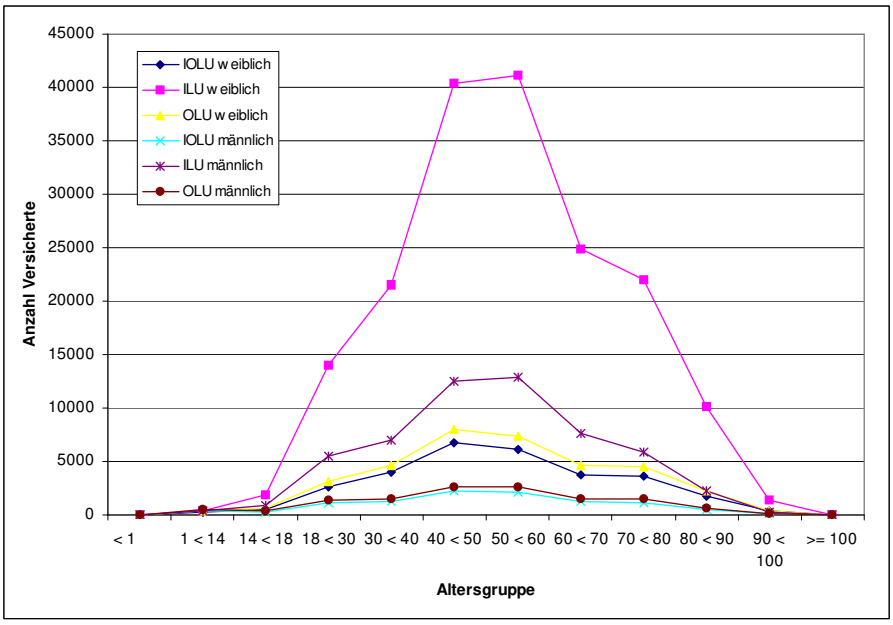


Abbildung 3.9.12.2.2.1: Verordnung von Johanniskrautextrakt im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht

3.9.12.2.3 Analyse der Diagnosen in der In-Label-Gruppe

In der ILU-Gruppe fanden sich 391.490 Nennungen von Kodes gemäß Operationalisierung, also fast das Doppelte der Größe der ILU-Gruppe (Tab. 3.9.12.2.3.1). Ursachen können nur Mehrfachkodierungen sein, also Komorbiditäten und oder infolge zwischen Ärzten und über die Quartale variierender Kodiergewohnheiten wechselnde Kodes, auch unterschiedliche Kodes zum selben Sachverhalt. Dennoch ist sicher, daß jedem Versicherten der ILU-Gruppe mindestens einmal einer dieser In-Label-Kodes zugeordnet wurde.

Tabelle 3.9.12.2.3.1: Verordnung von Johanniskrautextrakt im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU): Versicherte mit Nennung der Indikationen

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen	Anteil an ILU total
F063	Organische affektive Störungen	892	0,2%	0,38%
F251	Schizoaffektive Störung, gegenwärtig depressiv	413	0,1%	0,18%
F313	Bipolare affektive Störung, gegenwärtig leichte oder mittelgradige depressive Episode	711	0,2%	0,31%
F314	Bipolare affektive Störung, gegenwärtig schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome	356	0,1%	0,15%
F315	Bipolare affektive Psychose, gegenwärtig schwere depressive Episode mit psychotischen Symptomen	73	0,0%	0,03%
F316	Bipolare affektive Psychose, gegenwärtig gemischte Episode	225	0,1%	0,10%
F320	Leichte depressive Episode	16292	4,2%	7,00%
F321	Mittelgradige depressive Episode	88429	22,6%	38,00%
F322	Schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome	19206	4,9%	8,25%
F323	Schwere depressive Episode mit psychotischen Symptomen	2346	0,6%	1,01%
F328	Sonstige depressive Episoden	14322	3,7%	6,15%
F329	Depressive Episode, nicht näher bezeichnet	132062	33,7%	56,74%
F330	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig leichte Episode	5178	1,3%	2,22%
F331	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig mittelgradige Episode	29380	7,5%	12,62%
F332	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode ohne psychotische Symptome	9882	2,5%	4,25%
F333	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode mit psychotischen Symptomen	1263	0,3%	0,54%
F334	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig remittiert	1240	0,3%	0,53%
F338	Sonstige rezidivierende depressive Störungen	2074	0,5%	0,89%
F339	Rezidivierende depressive Störung, nicht näher bezeichnet	13320	3,4%	5,72%
F341	Dysthymia	18715	4,8%	8,04%
F380	Andere einzelne affektive Störungen	165	0,0%	0,07%
F381	Andere rezidivierende affektive Störungen	104	0,0%	0,04%
F388	Sonstige näher bezeichnete affektive Störungen	108	0,0%	0,05%

F39	Nicht näher bezeichnete affektive Störung	398	0,1%	0,17%
F412	Angst und depressive Störung, gemischt	21300	5,4%	9,15%
R450	Nervosität	3449	0,9%	1,48%
R451	Ruhelosigkeit und Erregung	5846	1,5%	2,51%
R452	Unglücklichsein	339	0,1%	0,15%
R453	Demoralisierung und Apathie	55	0,0%	0,02%
R454	Reizbarkeit und Wut	110	0,0%	0,05%
R455	Feindseligkeit	30	0,0%	0,01%
R456	Körperliche Gewalt	30	0,0%	0,01%
R457	Emotioneller Schock oder Stress, nicht näher bezeichnet	335	0,1%	0,14%
R458	Sonstige Symptome, die die Stimmung betreffen	2842	0,7%	1,22%
		391490	100,0%	168,21%
	ILU total			232732

Quantitativ führend war die „Depressive Episode, nicht näher bezeichnet“, gefolgt von „Mittelgradige depressive Episode“. Die Dominanz der „Depressiven Episode, nicht näher bezeichnet“ signalisiert einen Trend zu unspezifischem Kodieren.

3.9.12.2.4 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen

Das Mindestalter liegt abhängig vom Fertigarzneimittelgemäß zugelassenen Anwendungsgebieten bei 18 Jahren oder 12 Jahren. Aus Effizienzgründen konnte die Altersgruppe bis 12 Jahre nicht abgegrenzt werden, so daß sich der Off-Label-Use durch Unterschreiten des Mindestalters nicht quantifizieren läßt, was ohnehin wegen der Variabilität zwischen den Fertigarzneimitteln nur mit unvertretbarem Aufwand möglich wäre. Gemäß Tabellen 3.9.12.2.2.1 und 3.9.12.2.4.1 waren, soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung zulässt, etwa 1,9% (Prozent) der Patienten jünger als 18 Jahre.

Tabelle 3.9.12.2.4.1: Verordnung von Johanniskrautextrakt im Alter von <18 Jahren (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	IOLU	ILU	OLU	ILU+OLU
< 1 min	0,00000%	0,00036%	0,00000%	
1 < 14 min	0,26161%	0,26667%	0,31538%	0,58240%
14 < 18 min	0,29422%	0,96107%	0,34276%	
< 1 max	0,00000%	0,01066%	0,00000%	
1 < 14 max	0,26156%	0,26661%	0,31531%	0,59259%
14 < 18 max	0,29416%	0,96088%	0,34269%	
AGEGROUP	IOLU	ILU	OLU	ILU+OLU
0 < 18 min	0,55583%	1,22810%	0,65814%	1,886%
0 < 18 max	0,55572%	1,23815%	0,65800%	1,896%

3.9.12.2.5 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen nach Geschlecht

Das Mindestalter liegt abhängig vom Fertigarzneimittelgemäß zugelassenen Anwendungsgebieten bei 18 Jahren oder 12 Jahren. Aus Effizienzgründen konnte die Altersgruppe bis 12 Jahre nicht abgegrenzt werden, so daß sich der Off-Label-Use durch Unterschreiten des Mindestalters nicht quantifizieren läßt. Gemäß Tab. 3.9.12.2.2.1 und Tab. 3.9.12.2.5.1 lag der Anteil beim männlichen Geschlechter mehr als doppelt so hoch wie beim weiblichen.

Tabelle 3.9.12.2.5.1: Verordnung von Johanniskrautextrakt bei Kindern und Jugendlichen als Anteil aller Verordnungen gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU), differenziert nach Geschlecht (max/min gemäß Datenschutzregelung; 1=w, 2=m).

AGEGROUP	SEX	IOLU	ILU	OLU	SEX	IOLU	ILU	OLU
< 1 min	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,001%	0,000%
1 < 14 min	1	0,142%	0,158%	0,168%	2	0,638%	0,607%	0,776%
14 < 18 min	1	0,251%	0,859%	0,289%	2	0,431%	1,280%	0,513%
< 1 max	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,044%	0,000%
1 < 14 max	1	0,142%	0,158%	0,168%	2	0,637%	0,606%	0,775%
14 < 18 max	1	0,251%	0,859%	0,288%	2	0,431%	1,279%	0,512%
AGEGROUP	SEX	IOLU	ILU	OLU	SEX	IOLU	ILU	OLU
0 < 18 min	1	0,393%	1,018%	0,457%	2	1,069%	1,888%	1,289%
0 < 18 max	1	0,393%	1,017%	0,457%	2	1,068%	1,929%	1,288%

Die Verteilung der Häufigkeiten der Anwendung gemäß Operationalisierung (ILU) bei Patienten jünger als 18 Jahre war der Verteilung im Gesamtkollektiv grundsätzlich vergleichbar (Tab. 3.27.2.5.2), soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung erlaubte.

Tabelle 3.9.12.2.5.2: Verordnung von Johanniskrautextrakt an Patienten jünger als 18 Jahre mit Diagnosen (Nennungen) gemäß Operationalisierung (ILU) (max/min gemäß Datenschutzregelung)

		GESCHLECHT			GESCHLECHT				
ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	weiblich min	männlich min	gesamt min	weiblich max	männlich max	gesamt max	gesamt min	gesamt max
F063	Organische affektive Störungen	1	2	3	30	60	90	0,06%	0,45%
F251	Schizoaffektive Störung, gegenwärtig depressiv	1		1	30		30	0,02%	0,45%
F313	Bipolare affektive Störung, gegenwärtig leichte oder mittelgradige depressive Episode	2	1	3	60	30	90	0,06%	0,89%
F314	Bipolare affektive Störung, gegenwärtig schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome	1		1	30		30	0,02%	0,45%
F315	Bipolare affektive Psychose, gegenwärtig schwere depressive Episode mit psychotischen Symptomen	1		1	30		30	0,02%	0,45%
F316	Bipolare affektive Psychose, gegenwärtig gemischte Episode	1	2	3	30	60	90	0,06%	0,45%

F320	Leichte depressive Episode	207	159	366	236	159	395	7,92%	3,50%
F321	Mittelgradige depressive Episode	935	506	1441	935	506	1441	31,18%	13,88%
F322	Schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome	138	62	200	167	91	258	4,33%	2,48%
F323	Schwere depressive Episode mit psychotischen Symptomen	2	2	4	60	60	120	0,09%	0,89%
F328	Sonstige depressive Episoden	57	2	59	86	60	146	1,28%	1,28%
F329	Depressive Episode, nicht näher bezeichnet	1077	619	1696	1077	619	1696	36,70%	15,98%
F330	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig leichte Episode	2	2	4	60	60	120	0,09%	0,89%
F331	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig mittelgradige Episode	116	44	160	145	73	218	3,46%	2,15%
F332	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode ohne psychotische Symptome	33	2	35	62	60	122	0,76%	0,92%
F333	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode mit psychotischen Symptomen	1	1	2	30	30	60	0,04%	0,45%
F334	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig remittiert	1	1	2	30	30	60	0,04%	0,45%
F338	Sonstige rezidivierende depressive Störungen	1	1	2	30	30	60	0,04%	0,45%
F339	Rezidivierende depressive Störung, nicht näher bezeichnet	35	2	37	64	60	124	0,80%	0,95%
F341	Dysthymia	104	65	169	133	94	227	3,66%	1,97%
F380	Andere einzelne affektive Störungen	1	1	2	30	30	60	0,04%	0,45%
F381	Andere rezidivierende affektive Störungen	1		1	30		30	0,02%	0,45%
F388	Sonstige näher bezeichnete affektive Störungen	1	1	2	30	30	60	0,04%	0,45%
F39	Nicht näher bezeichnete affektive Störung	2	2	4	60	60	120	0,09%	0,89%

F412	Angst und depressive Störung, gemischt	214	102	316	214	102	316	6,84%	3,18%
R450	Nervosität	2	2	4	60	60	120	0,09%	0,89%
R451	Ruhelosigkeit und Erregung	34	3	37	63	90	153	0,80%	0,93%
R452	Unglücklichsein	2	1	3	60	30	90	0,06%	0,89%
R453	Demoralisierung und Apathie	1		1	30		30	0,02%	0,45%
R454	Reizbarkeit und Wut	2	2	4	60	60	120	0,09%	0,89%
R455	Feindseligkeit								
R456	Körperliche Gewalt								
R457	Emotioneller Schock oder Stress, nicht näher bezeichnet	2	1	3	60	30	90	0,06%	0,89%
R458	Sonstige Symptome, die die Stimmung betreffen	53	2	55	82	60	142	1,19%	1,22%
Gesamt Ergebnis		3031	1590	4621	4104	2634	6738		

Bei der analogen Betrachtung von Patienten dieser Altersgruppe ohne Anwendung gemäß Operationalisierung (OLU) fanden sich 37 Diagnosen (Tab. 3.9.12.2.5.3), von denen „Akute Belastungsreaktion“, „Anpassungsstörungen“, „Somatoforme Störung, nicht näher bezeichnet“, „Neurasthenie“, „Einfache Aktivitäts- und Aufmerksamkeitsstörung“, „Hyperkinetische Störung des Sozialverhaltens“, „Sonstige emotionale Störungen des Kindesalters“, und „Sonstige näher bezeichnete Verhaltens- und emotionale Störungen mit Beginn in der Kindheit und Jugend“ den Off-Label-Use motiviert haben könnten. Infolge der Datenschutzregelung muss unklar bleiben, in welchem Umfang diese Diagnosen das Teilkollektiv aller Patienten der OLU-Gruppe jünger als 18 Jahre wiedergeben. Aus denselben Gründen muss unklar bleiben, in welchem Maße durch die genannten Diagnosen der Off-Label-Use in diesem Teilkollektiv aufgeklärt wird.

Tabelle 3.9.12.2.5.3: Verordnung von Johanniskrautextrakt an Patienten jünger als 18 Jahre mit Diagnosen (Nennungen), die nicht konform mit der Operationalisierung sind (OLU) (max/min gemäß Datenschutzregelung)

		GESCHLECHT			GESCHLECHT				
ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	weiblich min	männlich min	gesamt min	weiblich max	männlich max	gesamt max	gesamt min	gesamt max
A099	Sonstige und nicht näher bezeichnete Gastroenteritis und Kolitis nicht näher bezeichneten Ursprungs	33		33	33		33	1,09%	1,04%
B07	Viruswarzen	1		1	30		30	0,03%	0,94%
B349	Virusinfektion, nicht näher bezeichnet		1	1		30	30	0,03%	0,94%

F430	Akute Belastungsreaktion	34		34	34		34	1,12%	1,07%
F432	Anpassungsstörungen	197	158	355	197	158	355	11,67%	11,14%
F459	Somatoforme Störung, nicht näher bezeichnet	117		117	117		117	3,85%	3,67%
F480	Neurasthenie	39		39	39		39	1,28%	1,22%
F810	Lese- und Rechtschreibstörung		38	38		38	38	1,25%	1,19%
F900	Einfache Aktivitäts- und Aufmerksamkeitsstörung	106	247	353	106	247	353	11,61%	11,08%
F901	Hyperkinetische Störung des Sozialverhaltens		69	69		69	69	2,27%	2,17%
F938	Sonstige emotionale Störungen des Kindesalters	73	67	140	73	67	140	4,60%	4,39%
F988	Sonstige näher bezeichnete Verhaltens- und emotionale Störungen mit Beginn in der Kindheit und Jugend	1	55	56	30	55	85	1,84%	2,67%
H520	Hypermetropie	73	40	113	73	40	113	3,72%	3,55%
H521	Myopie	1		1	30		30	0,03%	0,94%
H522	Astigmatismus	88	75	163	88	75	163	5,36%	5,12%
J029	Akute Pharyngitis, nicht näher bezeichnet	40		40	40		40	1,32%	1,26%
J039	Akute Tonsillitis, nicht näher bezeichnet	34		34	34		34	1,12%	1,07%
J069	Akute Infektion der oberen Atemwege, nicht näher bezeichnet	127	115	242	127	115	242	7,96%	7,60%
J209	Akute Bronchitis, nicht näher bezeichnet	31		31	31		31	1,02%	0,97%

J301	Allergische Rhinopathie durch Pollen	36	66	102	36	66	102	3,35%	3,20%
J459	Asthma bronchiale, nicht näher bezeichnet		37	37		37	37	1,22%	1,16%
K529	Nichtinfektiöse Gastroenteritis und Kolitis, nicht näher bezeichnet	39		39	39		39	1,28%	1,22%
L208	Sonstiges atopisches [endogenes] Ekzem	32		32	32		32	1,05%	1,00%
L709	Akne, nicht näher bezeichnet	39		39	39		39	1,28%	1,22%
N898	Sonstige näher bezeichnete nichtentzündliche Krankheiten der Vagina	65		65	65		65	2,14%	2,04%
N926	Unregelmäßige Menstruation, nicht näher bezeichnet	33		33	33		33	1,09%	1,04%
N946	Dysmenorrhoe, nicht näher bezeichnet	86		86	86		86	2,83%	2,70%
R103	Schmerzen mit Lokalisation in anderen Teilen des Unterbauches	36		36	36		36	1,18%	1,13%
R104	Sonstige und nicht näher bezeichnete Bauchschmerzen	154	55	209	154	55	209	6,87%	6,56%
R11	Übelkeit und Erbrechen	89		89	89		89	2,93%	2,79%
R42	Schwindel und Taumel	38		38	38		38	1,25%	1,19%
R51	Kopfschmerz	102	35	137	102	35	137	4,51%	4,30%
Z269	Notwendigkeit der Impfung gegen nicht näher bezeichnete	1		1	30		30	0,03%	0,94%

	Infektionskrankheit								
Z300	Allgemeine Beratung zu Fragen der Kontrazeption	38		38	38		38	1,25%	1,19%
Z304	Überwachung bei medikamentöser Kontrazeption	38		38	38		38	1,25%	1,19%
Z309	Kontrazeptive Maßnahme, nicht näher bezeichnet	162		162	162		162	5,33%	5,08%
Gesamt Ergebnis		1983	1058	3041	2099	1087	3186		

3.9.12.2.6 Analyse der Diagnosen in der Off-Label-Gruppe

In der OLU-Gruppe waren 1.987 Diagnosen mit 620.859 Nennungen zu sichten. Von den 1.987 Diagnosen wurden unter der Annahme, daß es sich mit hoher Wahrscheinlichkeit um somatische Komorbiditäten ohne direkten Bezug zur Verordnung von Johanniskrautextrakt handelte, nur diejenigen geprüft, die psychische und neurologische Krankheiten oder Symptome adressieren (also aus Kapitel F und G und R der ICD).

Damit verblieben aus dem Kapitel F 131 Diagnosen mit 47.777 Nennungen (bei einer Gruppengröße von n=48.532). Damit war ein erheblicher Teil der nach ICD kodierbaren psychischen Krankheiten – abgesehen von denjenigen, die den in-label-use definieren – vertreten.

Zu den häufigsten Diagnosen gehörten somatoforme Störungen, Angststörungen, Belastunsgreaktionen, und Anpassungsstörungen (Tabelle 3.9.12.2.6.1).

Tabelle 3.9.12.2.6.1: Verordnung von Johanniskrautextrakt außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): die 20 am häufigsten genannten Diagnosen aus ICD-Kapitel F (75% der Nennungen aus Kapitel F, 74% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
F459	Somatoforme Störung, nicht näher bezeichnet	6826	14,3%	14,1%
F480	Neurasthenie	5431	11,4%	11,2%
F432	Anpassungsstörungen	4993	10,5%	10,3%
F430	Akute Belastungsreaktion	2585	5,4%	5,3%
F419	Angststörung, nicht näher bezeichnet	1839	3,8%	3,8%
F439	Reaktion auf schwere Belastung, nicht näher bezeichnet	1794	3,8%	3,7%
F171	Psychische und Verhaltensstörungen durch Tabak: Schädlicher Gebrauch	1667	3,5%	3,4%
F410	Panikstörung [episodisch paroxysmale Angst]	1667	3,5%	3,4%
F450	Somatisierungsstörung	1547	3,2%	3,2%
F411	Generalisierte Angststörung	1318	2,8%	2,7%
F458	Sonstige somatoforme Störungen	1130	2,4%	2,3%

F03	Nicht näher bezeichnete Demenz	948	2,0%	2,0%
F452	Hypochondrische Störung	604	1,3%	1,2%
F431	Posttraumatische Belastungsstörung	535	1,1%	1,1%
F99	Psychische Störung ohne nähere Angabe	525	1,1%	1,1%
F451	Undifferenzierte Somatisierungsstörung	492	1,0%	1,0%
F4541	Chronische Schmerzstörung mit somatischen und psychischen Faktoren	486	1,0%	1,0%
F172	Psychische und Verhaltensstörungen durch Tabak: Abhängigkeitssyndrom	455	1,0%	0,9%
F900	Einfache Aktivitäts- und Aufmerksamkeitsstörung	452	0,9%	0,9%
F102	Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol: Abhängigkeitssyndrom	440	0,9%	0,9%

Aus dem Kapitel G verblieben 83 Diagnosen mit 20.537 Nennungen (bei einer Gruppengröße von n=48.532). Migräne und Schlafstörungen gehören zu den am häufigsten genannten Diagnosen (Tabelle 3.9.12.2.6.2). Unter anderen ATC-Kodes (N05CP03) finden sich Johanniskrautextrakte mit Zulassung als Hypnotika; insofern ist denkbar, daß in der Praxis nicht vollständig zwischen den beiden Arzneimittelgruppen unterschieden wird.

Tabelle 3.9.12.2.6.2: Verordnung von Johanniskrautextrakt außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): die 20 am häufigsten genannten Diagnosen aus ICD-Kapitel G (73% der Nennungen aus Kapitel G, 31% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
G439	Migräne, nicht näher bezeichnet	2554	12,4%	5,3%
G479	Schlafstörung, nicht näher bezeichnet	2211	10,8%	4,6%
G470	Ein- und Durchschlafstörungen	1409	6,9%	2,9%
G560	Karpaltunnel-Syndrom	1320	6,4%	2,7%
G442	Spannungskopfschmerz	1037	5,0%	2,1%
G629	Polyneuropathie, nicht näher bezeichnet	944	4,6%	1,9%
G4739	Schlafapnoe, nicht näher bezeichnet	555	2,7%	1,1%
G409	Epilepsie, nicht näher bezeichnet	511	2,5%	1,1%
G632	Diabetische Polyneuropathie	497	2,4%	1,0%
G431	Migräne mit Aura [Klassische Migräne]	486	2,4%	1,0%
G430	Migräne ohne Aura [Gewöhnliche Migräne]	478	2,3%	1,0%
G551	Kompression von Nervenwurzeln und Nervenplexus bei Bandscheibenschäden	437	2,1%	0,9%
G4731	Obstruktives Schlafapnoe-Syndrom	431	2,1%	0,9%
G359	Multiple Sklerose, nicht näher bezeichnet	401	2,0%	0,8%
G2581	Syndrom der unruhigen Beine [Restless-Legs-Syndrom]	368	1,8%	0,8%
G580	Interkostalneuropathie	342	1,7%	0,7%
G819	Hemiparese und Hemiplegie, nicht näher bezeichnet	295	1,4%	0,6%
G448	Sonstige näher bezeichnete Kopfschmerzsyndrome	263	1,3%	0,5%
G500	Trigeminusneuralgie	260	1,3%	0,5%
G510	Fazialisparese	239	1,2%	0,5%

Aus dem Kapitel R verblieben 111 Diagnosen mit 39.244 Nennungen (bei einer Gruppengröße von n=48.532). Unter den am häufigsten genannten Diagnosen aus ICD-Kapitel R fanden sich verschiedene Schmerzsyndrome als mögliches primäres Motiv für die Verordnung von Johanniskrautextrakt (Tab. 3.9.12.2.6.3), wie insbesondere in der Laien-Literatur diskutiert.

Tabelle 3.9.12.2.6.3: Verordnung von Johanniskrautextrakt außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): die 20 am häufigsten genannten Diagnosen aus ICD-Kapitel R (64% der Nennungen aus Kapitel R, 52% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
R42	Schwindel und Taumel	2886	7,4%	5,9%
R53	Unwohlsein und Ermüdung	2566	6,5%	5,3%
R51	Kopfschmerz	2332	5,9%	4,8%
R104	Sonstige und nicht näher bezeichnete Bauchschmerzen	2075	5,3%	4,3%
R103	Schmerzen mit Lokalisation in anderen Teilen des Unterbauches	1813	4,6%	3,7%
R32	Nicht näher bezeichnete Harninkontinenz	1480	3,8%	3,0%
R522	Sonstiger chronischer Schmerz	1479	3,8%	3,0%
R11	Übelkeit und Erbrechen	1328	3,4%	2,7%
R060	Dyspnoe	1175	3,0%	2,4%
R101	Schmerzen im Bereich des Oberbauches	1133	2,9%	2,3%
R05	Husten	933	2,4%	1,9%
R074	Brustschmerzen, nicht näher bezeichnet	926	2,4%	1,9%
R55	Synkope und Kollaps	845	2,2%	1,7%
R000	Tachykardie, nicht näher bezeichnet	789	2,0%	1,6%
R31	Nicht näher bezeichnete Hämaturie	697	1,8%	1,4%
R529	Schmerz, nicht näher bezeichnet	682	1,7%	1,4%
R268	Sonstige und nicht näher bezeichnete Störungen des Ganges und der Mobilität	539	1,4%	1,1%
R15	Stuhlinkontinenz	481	1,2%	1,0%
R391	Sonstige Miktionsstörungen	479	1,2%	1,0%
R14	Flatulenz und verwandte Zustände	478	1,2%	1,0%

Schließlich wurden die Häufigkeiten (Anteil an der Gruppe) der Nennungen aller ICD-Kodes der OLU-Gruppe mit den Häufigkeiten derselben Kodes der ILU-Gruppe verglichen. Alle Kodes der OLU-Gruppe wurden auch in der ILU-Gruppe angetroffen. Das bedeutet, daß in der ILU-Gruppe alle Diagnosen als Komorbiditäten oder Diagnosewechsel im Beobachtungszeitraum vertreten waren, die in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use hätten motiviert haben können, sofern es sich nicht um scheinbaren Off-Label-Use infolge unvollständiger Kodierung handelte. 162 Kodes waren in der OLU-Gruppe häufiger als in der ILU-Gruppe und 1.825 Kodes in der ILU-Gruppe (Abb. 3.9.12.2.6.1). Formallogisch kann nicht davon ausgegangen werden, nur die in der OLU-Gruppe häufigeren Diagnosen kämen als Motiv für einen Off-Label-Use in Frage, denn z.B. eine Komorbidität in der ILU-Gruppe kann sehr wohl in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use initiiert haben.

Zu den – nicht zwangsläufig disjunkten - Diagnosen mit den größten Unterschieden der Häufigkeiten gehörten Neurasthenien (Tab. 3.9.12.2.6.4); ansonsten konnten über diese

Analysestrategie keine weiteren Erkenntnisse gewonnen werden. Die OLU- und ILU-Gruppe erwiesen sich als sehr ähnlich.

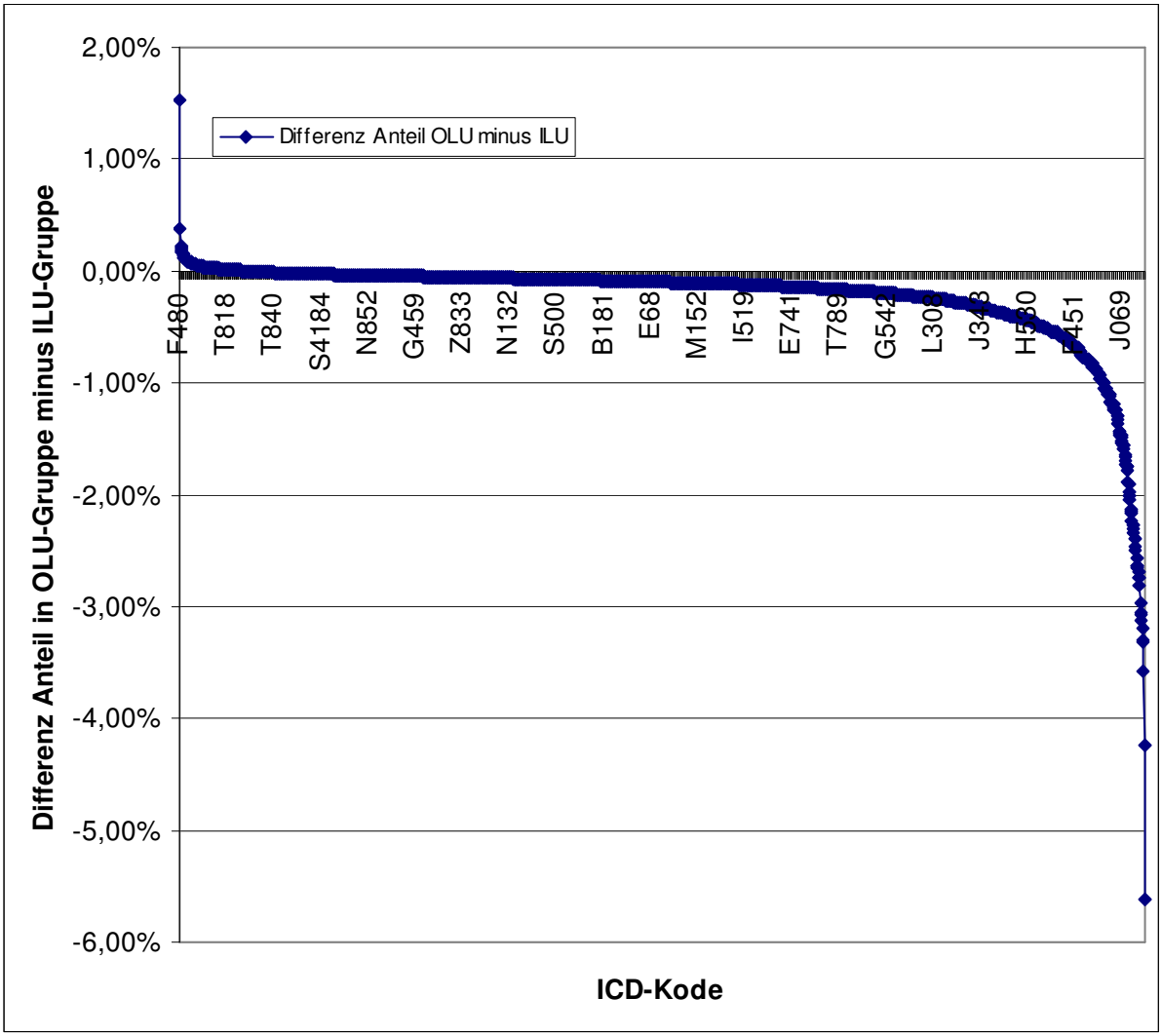


Abbildung 3.9.12.2.6.1: Verordnung von Johanniskrautextrakt außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) aller Diagnosen der OLU-Gruppe

Tabelle 3.9.12.2.6.4: Verordnung von Johanniskrautextrakt außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Die 20 Diagnosen mit den größten Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) aller Diagnosen (25% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	Differenz Anteil OLU minus ILU	ErsterWert von Anteil an ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an OLU-Gruppe	ErsterWert von ICD_TITEL_2010/2011
F480	1,53%	9,66%	11,19%	Neurasthenie
F900	0,37%	0,56%	0,93%	Einfache Aktivitäts- und Aufmerksamkeitsstörung
F938	0,22%	0,14%	0,36%	Sonstige emotionale Störungen des Kindesalters
Z370	0,20%	1,01%	1,22%	Lebendgeborener Einling
O096	0,19%	0,89%	1,08%	Schwangerschaftsdauer: 37. Woche bis 41 vollendete Wochen
Z921	0,18%	2,44%	2,61%	Dauertherapie (gegenwärtig) mit Antikoagulanzien in der Eigenanamnese
Z380	0,16%	0,75%	0,91%	Einling, Geburt im Krankenhaus
F901	0,15%	0,08%	0,22%	Hyperkinetische Störung des Sozialverhaltens
F920	0,13%	0,11%	0,24%	Störung des Sozialverhaltens mit depressiver Störung
F200	0,12%	0,42%	0,54%	Paranoide Schizophrenie
I4811	0,12%	1,11%	1,23%	Vorhofflimmern: Chronisch
F928	0,12%	0,07%	0,19%	Sonstige kombinierte Störung des Sozialverhaltens und der Emotionen
F939	0,12%	0,05%	0,18%	Emotionale Störung des Kindesalters, nicht näher bezeichnet
I5001	0,10%	0,69%	0,79%	Sekundäre Rechtsherzinsuffizienz
F799	0,10%	0,25%	0,35%	Nicht näher bezeichnete Intelligenzminderung: Ohne Angabe einer Verhaltensstörung
F930	0,10%	0,04%	0,14%	Emotionale Störung mit Trennungsangst des Kindesalters
Z741	0,09%	1,23%	1,31%	Probleme mit Bezug auf: Notwendigkeit der Hilfestellung bei der Körperpflege
N183	0,08%	1,17%	1,25%	Chronische Nierenkrankheit, Stadium 3
F819	0,08%	0,07%	0,15%	Entwicklungsstörung schulischer Fertigkeiten, nicht näher bezeichnet
L97	0,08%	0,42%	0,50%	Ulcus cruris, anderenorts nicht klassifiziert

Tabelle 3.9.12.2.6.5 bietet eine Synopse ausgewählter Diagnosen, die den Off-Label-Use motiviert haben könnten, wobei überwiegend zugelassene Alternativen zur Verfügung stehen.

Tabelle 3.9.12.2.6.5: Verordnung von Johanniskrautextrakt außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Synopse ausgewählter Diagnosen, die den Off-Label-Use motiviert haben könnten (96% der OLU-Gruppe, wobei ein Addition aber nicht zulässig ist, weil die Kodes nicht zwangsläufig disjunkt sind).

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
F459	Somatoforme Störung, nicht näher bezeichnet	6826	14,6%	14,1%
F480	Neurasthenie	5431	11,6%	11,2%
F432	Anpassungsstörungen	4993	10,7%	10,3%
F430	Akute Belastungsreaktion	2585	5,5%	5,3%
F419	Angststörung, nicht näher bezeichnet	1839	3,9%	3,8%
F439	Reaktion auf schwere Belastung, nicht näher bezeichnet	1794	3,8%	3,7%
F410	Panikstörung [episodisch paroxysmale Angst]	1667	3,6%	3,4%
F450	Somatisierungsstörung	1547	3,3%	3,2%
F411	Generalisierte Angststörung	1318	2,8%	2,7%
F458	Sonstige somatoforme Störungen	1130	2,4%	2,3%
F03	Nicht näher bezeichnete Demenz	948	2,0%	2,0%
F452	Hypochondrische Störung	604	1,3%	1,2%
F431	Posttraumatische Belastungsstörung	535	1,1%	1,1%
F451	Undifferenzierte Somatisierungsstörung	492	1,1%	1,0%
F4541	Chronische Schmerzstörung mit somatischen und psychischen Faktoren	486	1,0%	1,0%
F900	Einfache Aktivitäts- und Aufmerksamkeitsstörung	452	1,0%	0,9%
F102	Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol: Abhängigkeitssyndrom	440	0,9%	0,9%
F438	Sonstige Reaktionen auf schwere Belastung	434	0,9%	0,9%
F519	Nichtorganische Schlafstörung, nicht näher bezeichnet	375	0,8%	0,8%
F4530	Somatoforme autonome Funktionsstörung: Herz und Kreislaufsystem	325	0,7%	0,7%
F4539	Somatoforme autonome Funktionsstörung: Nicht näher bezeichnetes Organ oder System	325	0,7%	0,7%
F4540	Anhaltende somatoforme Schmerzstörung	277	0,6%	0,6%
F510	Nichtorganische Insomnie	197	0,4%	0,4%
F938	Sonstige emotionale Störungen des Kindesalters	173	0,4%	0,4%
F401	Soziale Phobien	168	0,4%	0,3%
F453	Somatoforme autonome Funktionsstörung	164	0,4%	0,3%

F070	Organische Persönlichkeitsstörung	160	0,3%	0,3%
F4001	Agoraphobie: Mit Panikstörung	155	0,3%	0,3%
F6031	Emotional instabile Persönlichkeitsstörung: Borderline-Typ	139	0,3%	0,3%
F606	Ängstliche (vermeidende) Persönlichkeitsstörung	138	0,3%	0,3%
F192	Psychische und Verhaltensstörungen durch multiplen Substanzgebrauch und Konsum anderer psychotroper Substanzen: Abhängigkeitssyndrom	118	0,3%	0,2%
F920	Störung des Sozialverhaltens mit depressiver Störung	116	0,2%	0,2%
F901	Hyperkinetische Störung des Sozialverhaltens	108	0,2%	0,2%
F103	Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol: Entzugssyndrom	98	0,2%	0,2%
F454	Anhaltende Schmerzstörung	97	0,2%	0,2%
F413	Andere gemischte Angststörungen	94	0,2%	0,2%
F939	Emotionale Störung des Kindesalters, nicht näher bezeichnet	85	0,2%	0,2%
F932	Störung mit sozialer Ängstlichkeit des Kindesalters	80	0,2%	0,2%
F6030	Emotional instabile Persönlichkeitsstörung: Impulsiver Typ	78	0,2%	0,2%
F930	Emotionale Störung mit Trennungsangst des Kindesalters	68	0,1%	0,1%
F989	Nicht näher bezeichnete Verhaltens- oder emotionale Störungen mit Beginn in der Kindheit und Jugend	66	0,1%	0,1%
F4000	Agoraphobie: Ohne Angabe einer Panikstörung	42	0,1%	0,1%
F845	Asperger-Syndrom	41	0,1%	0,1%
G439	Migräne, nicht näher bezeichnet	2554	5,5%	5,3%
G479	Schlafstörung, nicht näher bezeichnet	2211	4,7%	4,6%
G470	Ein- und Durchschlafstörungen	1409	3,0%	2,9%
G442	Spannungskopfschmerz	1037	2,2%	2,1%
G431	Migräne mit Aura [Klassische Migräne]	486	1,0%	1,0%
G430	Migräne ohne Aura [Gewöhnliche Migräne]	478	1,0%	1,0%
G2581	Syndrom der unruhigen Beine [Restless-Legs-Syndrom]	368	0,8%	0,8%
G448	Sonstige näher bezeichnete Kopfschmerzsyndrome	263	0,6%	0,5%
G500	Trigeminusneuralgie	260	0,6%	0,5%
G478	Sonstige Schlafstörungen	210	0,4%	0,4%
G438	Sonstige Migräne	177	0,4%	0,4%
G433	Komplizierte Migräne	58	0,1%	0,1%
			46719	48532

3.9.12.3 Bewertung:

Johanniskrautextrakt wurde wahrscheinlich mit etwa 17% off-label verordnet bei Indikationen aus dem gesamten Spektrum psychischer Krankheiten und im Gebiet der Neurologie insbesondere zahlreicher Schmerzsyndrome, wobei aber nicht zu ermessen ist, welchem Anteil eine – durch Nicht-Kodieren der eigentlich indizierenden zugelassenen Nebendiagnose - unvollständige Kodierung zugrunde liegt. Es kann nicht belastbar abgeschätzt werden, wie vollständig diese Indikationen den Off-Label-Use aufklären.

Etwa 1,9% (Prozent) der Patienten waren jünger als 18 Jahre. Aus methodischen Gründen konnte aber der Off-Label-Use durch Unterschreiten des Mindestalters nicht quantifiziert werden.

Das weibliche Geschlecht hatte einen Anteil von etwa 76% an den Versicherten, was etablierten epidemiologischen Befunden zur Depression.

3.9.12.3.1 OLU-Relevanz aus Perspektive seltener Krankheiten

Da psychische Krankheiten historisch gewachsene Konstrukte und Konventionen darstellen, die bisher nicht durch eindeutige – z.B. biologische – Marker abschließend definiert werden können, ist es bisher letztlich kaum möglich, seltene psychische Krankheiten entsprechend internationalen Definitionen von anderen Krankheiten abschließend abzugrenzen, soweit die psychische Störung nicht als Symptom einer anderen Krankheit erkannt wurde. Wurde aber die psychische Störung als Symptom einer anderen – somatischen - Krankheit erkannt, dann wird diese Krankheit und die psychische Störung allenfalls syndromal als Komorbidität kodiert (und die Zuständigkeit wechselt vom Fachgebiet der Psychiatrie in das jeweils zuständige somatische Fachgebiet). Folglich gibt es bisher keine psychische Krankheit, die aus sich selbst heraus die Kriterien einer seltenen Krankheit erfüllen würde. Das kann sich ändern, wenn sich durch Biomarker, z.B. molekulargenetische Biomarker, spezifische Entitäten von den hochprävalenten psychischen Krankheiten nach derzeitiger rein phänomenologischer Klassifikation abgrenzen lassen.

Abgesehen davon hätte Johanniskrautextrakt auch bei Fehlen einer zugelassenen Indikation zur Behandlung singulärer Symptome einer seltenen Krankheit eingesetzt worden sein können. Hierzu wurde für Johanniskrautextrakt kein Beispiel gefunden.

3.9.12.3.2 OLU-Relevanz aus quantitativer Perspektive

Wahrscheinlich bei bis zu 17% (mit nicht zu ermessendem Anteil zugrunde liegender unvollständiger Kodierung) der Verordnungen (mindestens eine Dosis an eine Person) von Johanniskrautextrakt gelten dem Off-Label-Use am ehesten einer Reihe psychischer Krankheiten und Schmerz-Syndromen, für die überwiegend zugelassene therapeutische Alternativen verfügbar sind (wobei hier Johanniskrautextrakt möglicherweise aus Gründen der Verträglichkeit bevorzugt wurde).

Off-Label-Use durch Unterschreiten des Mindestalters konnte aus methodischen Gründen nicht quantifiziert werden.

3.9.13 Maprotilin (N06AA21)

3.9.13.1 Anwendungsgebiete (1989/2009/2015)

Depressive Erkrankungen

Die optimale Behandlungsdauer ist nicht formal festgeschrieben.

Das Mindestalter ist auf 18 Jahre festgelegt.

Operationalisierung der Anwendungsgebiete:

- R45.8 Sonstige Symptome, die die Stimmung betreffen - Suizidalität, Suizidgedanken
- F06.3 Organische affektive Störungen
- F25.1 Schizoaffektive 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
- F41.2 Angst und depressive Störung, gemischt

Kritik der Operationalisierung:

Die Operationalisierbarkeit wurde als sehr gut bewertet. Kontraindikationen konnten – wie generell – aus Gründen der Effizienz nicht berücksichtigt werden. Die Operationalisierung ist andererseits konservativ zugunsten eines in-label-use, indem z.B. F41.2 (Angst und depressive Störung, gemischt) als in-label-use akzeptiert wurde, um der recht allgemein gehaltenen Formulierung des Anwendungsgebietes gerecht zu werden.

3.9.13.2 Ergebnisse:

3.9.13.2.1 Übersicht: Verordnungen nach Altersgruppen

Mit Maprotilin wurden n=41.404 (OLU + ILU) bzw. n=39.785 (ILU + IOLU) Patienten behandelt (Tab. 3.9.13.2.1.1). Bei 99,96% der Patienten standen der Auswertung ambulant und ggf. anläßlich eines stationären Aufenthaltes im Beobachtungszeitraum kodierte Diagnosen, bei dem Rest ausschließlich anläßlich eines stationären Aufenthaltes kodierte Diagnosen zur Verfügung. Patienten mit IOLU machten etwa 76% der OLU-Patienten aus, weshalb auf gesonderte Sichtung der Diagnosen in der IOLU-Gruppe verzichtet wird. In erster Betrachtung gemäß Operationalisierung betrug ILU 84%, OLU 16% bzw. IOLU 13%.

Tabelle 3.9.13.2.1.1: Verordnung von Maprotilin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU)

	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU	Anteil IOLU an OLU	Anteil ambulant
	5044	34741	6663	75,70%	
total	39785		41404		
total	12,7%	83,9%	16,1%		
ambulant	5522	34064	7324	75,40%	
	39586		41388		
	13,9%	82,3%	17,7%		99,96%

Die drei Gruppen (ILU, OLU, IOLU) wiesen – soweit die Datenschutzregelung dies ermessen lässt - grundsätzlich ähnliche Altersverteilungen auf (Tab. 3.9.13.2.1.2).

Tabelle 3.9.13.2.1.2: Verordnung von Maprotilin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU
< 1			
1 < 14	30	30	30
14 < 18	30	30	30
18 < 30	189	701	228
30 < 40	296	1349	366
40 < 50	612	4094	784
50 < 60	830	6935	1068
60 < 70	950	7168	1249
70 < 80	1296	9190	1765
80 < 90	748	4796	1044
90 < 100	110	482	144
>= 100	30	30	30
subtotal min	5034	34718	6651
subtotal max	5121	34805	6738
total min	39752		41369
total max	39926		41543
total min	12,7%	83,9%	16,1%
total max	12,8%	83,8%	16,2%

3.9.13.2.2 Übersicht: Verordnungen nach Geschlecht und Altersgruppen

Bei einem Anteil des weiblichen Geschlechts von etwa 74% („1“) lag die Quote des OLU beim männlichen Geschlecht („2“) um etwa relativ 30% höher als beim weiblichen Geschlecht (Tab. 3.9.13.2.2.1; Abb. 3.9.13.2.2.1).

Tabelle 3.9.13.2.2.1: Verordnung von Maprotilin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht (1=w, 2=m) (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	SEX	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU	SEX	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU
< 1	1				2	0	0	0
1 < 14	1	30		30	2	0	30	0
14 < 18	1	30	30	30	2	30	30	30
18 < 30	1	108	452	129	2	81	249	99
30 < 40	1	165	898	207	2	131	451	159
40 < 50	1	372	2726	470	2	240	1368	314
50 < 60	1	514	4875	644	2	316	2060	424
60 < 70	1	612	5296	811	2	338	1872	438
70 < 80	1	881	7415	1216	2	415	1775	549
80 < 90	1	597	4157	841	2	151	639	203
90 < 100	1	98	451	128	2	30	31	30
>= 100	1	30	30	30	2	0	30	0
subtotal min		3350	26272	4449		1674	8448	2188
subtotal max		3437	26330	4536		1732	8535	2246
total min		29622		30721		10122		10636
total max		29767		30866		10267		10781
total min		11,3%	85,5%	14,5%		16,5%	79,4%	20,6%
total max		11,5%	85,3%	14,7%		16,9%	79,2%	20,8%
total min								41357
total max								41647
total min				74,3%				25,7%
total max				74,1%				25,9%

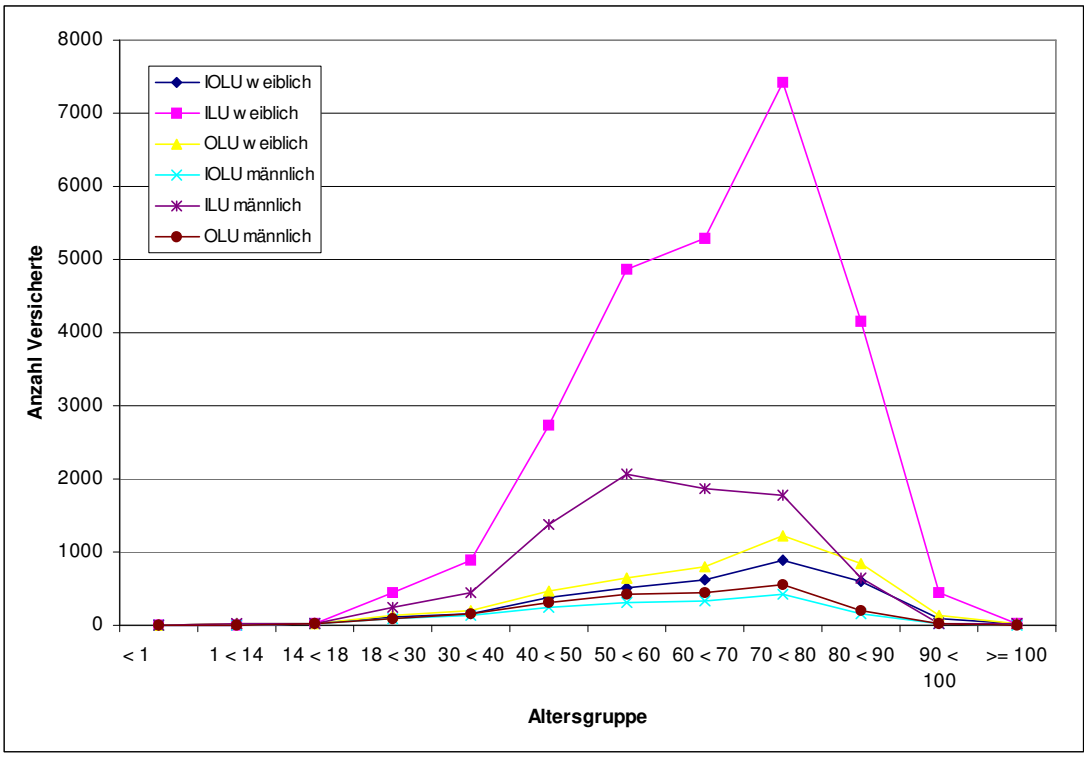


Abbildung 3.9.13.2.2.1: Verordnung von Maprotilin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht

3.9.13.2.3 Analyse der Diagnosen in der In-Label-Gruppe

In der ILU-Gruppe fanden sich 74.784 Nennungen von Kodes gemäß Operationalisierung, also mehr das Doppelte der Größe der ILU-Gruppe (Tab. 3.9.13.2.3.1). Ursachen können nur Mehrfachkodierungen sein, also Komorbiditäten und oder infolge zwischen Ärzten und über die Quartale variierender Kodiergewohnheiten wechselnde Kodes, auch unterschiedliche Kodes zum selben Sachverhalt. Dennoch ist sicher, daß jedem Versicherten der ILU-Gruppe mindestens einmal einer dieser In-Label-Kodes zugeordnet wurde.

Tabelle 3.9.13.2.3.1: Verordnung von Maprotilin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU): Versicherte mit Nennung der Indikationen

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen	Anteil an ILU total
F063	Organische affektive Störungen	478	0,6%	1,38%
F251	Schizoaffektive Störung, gegenwärtig depressiv	406	0,5%	1,17%
F313	Bipolare affektive Störung, gegenwärtig leichte oder mittelgradige depressive Episode	419	0,6%	1,21%
F314	Bipolare affektive Störung, gegenwärtig schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome	324	0,4%	0,93%
F315	Bipolare affektive Psychose, gegenwärtig schwere depressive Episode mit psychotischen Symptomen	95	0,1%	0,27%

F316	Bipolare affektive Psychose, gegenwärtig gemischte Episode	144	0,2%	0,41%
F320	Leichte depressive Episode	2515	3,4%	7,24%
F321	Mittelgradige depressive Episode	7362	9,8%	21,19%
F322	Schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome	5738	7,7%	16,52%
F323	Schwere depressive Episode mit psychotischen Symptomen	1141	1,5%	3,28%
F328	Sonstige depressive Episoden	4195	5,6%	12,08%
F329	Depressive Episode, nicht näher bezeichnet	22672	30,3%	65,26%
F330	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig leichte Episode	1705	2,3%	4,91%
F331	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig mittelgradige Episode	5296	7,1%	15,24%
F332	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode ohne psychotische Symptome	4729	6,3%	13,61%
F333	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode mit psychotischen Symptomen	1026	1,4%	2,95%
F334	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig remittiert	926	1,2%	2,67%
F338	Sonstige rezidivierende depressive Störungen	987	1,3%	2,84%
F339	Rezidivierende depressive Störung, nicht näher bezeichnet	4506	6,0%	12,97%
F341	Dysthymia	4743	6,3%	13,65%
F380	Andere einzelne affektive Störungen	31	0,0%	0,09%
F381	Andere rezidivierende affektive Störungen	30	0,0%	0,09%
F388	Sonstige näher bezeichnete affektive Störungen	39	0,1%	0,11%
F39	Nicht näher bezeichnete affektive Störung	158	0,2%	0,45%
F412	Angst und depressive Störung, gemischt	4648	6,2%	13,38%
R458	Sonstige Symptome, die die Stimmung betreffen	471	0,6%	1,36%
			74784	
			ILU total	34741

Quantitativ führend war die „Depressive Episode, nicht näher bezeichnet“, während die für depressive Störungen spezifischen Kodes – angeführt von der Mittelgradige depressive Episode - demgegenüber einen vergleichsweise geringen Anteil hatten. Die Dominanz der „Depressive Episode, nicht näher bezeichnet“ ist am ehesten einem Trend zu unspezifischem Kodieren zuzuschreiben.

3.9.13.2.4 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen

Das Mindestalter liegt bei 18 Jahren. Gemäß Tabellen 3.9.13.2.2.1 und 3.9.13.2.4.1 waren 0,1%o bis 3%o der Patienten jünger als 18 Jahre, ohne bedeutsame Unterschiede zwischen den Gruppen.

Tabelle 3.9.13.2.4.1: Verordnung von Maprotilin im Alter von <18 Jahren (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	IOLU	ILU	OLU	ILU+OLU
0 < 18 min	0,00503%	0,00483%	0,00483%	0,010%
0 < 18 max	0,15028%	0,14443%	0,14443%	0,289%

3.9.13.2.5 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen nach Geschlecht

Das Mindestalter liegt bei 18 Jahren. Gemäß Tabellen 3.9.13.2.2.1 und 3.9.13.2.5.1 lag der Anteil der männlichen Kinder und Jugendlichen unter Maprotilin etwa doppelt so hoch wie der der weiblichen.

Tabelle 3.9.13.2.5.1: Verordnung von Maprotilin im Alter von <18 Jahren (max/min gemäß Datenschutzregelung) nach Geschlecht (1=w, 2=m)

AGEGROUP	SEX	IOLU	ILU	OLU	SEX	IOLU	ILU	OLU
0 < 18 min	1	0,007%	0,003%	0,007%	2	0,010%	0,019%	0,009%
0 < 18 max	1	0,202%	0,097%	0,194%	2	0,292%	0,557%	0,278%

3.9.13.2.6 Analyse der Diagnosen in der Off-Label-Gruppe

In der OLU-Gruppe waren 698 Diagnosen mit 107.839 Nennungen zu sichten. Von den 698 Diagnosen wurden unter der Annahme, daß es sich mit hoher Wahrscheinlichkeit um somatische Komorbiditäten ohne direkten Bezug zur Verordnung von Maprotilin handelte, nur diejenigen geprüft, die psychische und neurologische Krankheiten oder Symptome adressieren (also aus Kapitel F und G und R der ICD).

Aus dem Kapitel F verblieben 38 Diagnosen mit 5.370 Nennungen (bei einer Gruppengröße von n=6.663) aus dem gesamten Spektrum psychischer Krankheiten, angeführt von F459 (Somatoforme Störung, nicht näher bezeichnet).

Tabelle 3.9.13.2.6.1: Verordnung von Maprotilin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): die genannten Diagnosen aus ICD-Kapitel F (100% der Nennungen, 81% der Gruppengröße)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
F459	Somatoforme Störung, nicht näher bezeichnet	789	14,7%	11,8%
F03	Nicht näher bezeichnete Demenz	405	7,5%	6,1%
F432	Anpassungsstörungen	375	7,0%	5,6%
F171	Psychische und Verhaltensstörungen durch Tabak: Schädlicher Gebrauch	322	6,0%	4,8%
F480	Neurasthenie	293	5,5%	4,4%
F411	Generalisierte Angststörung	242	4,5%	3,6%
F450	Somatisierungsstörung	240	4,5%	3,6%
F419	Angststörung, nicht näher bezeichnet	230	4,3%	3,5%
F200	Paranoide Schizophrenie	174	3,2%	2,6%
F410	Panikstörung [episodisch paroxysmale Angst]	173	3,2%	2,6%
F430	Akute Belastungsreaktion	168	3,1%	2,5%

F29	Nicht näher bezeichnete nichtorganische Psychose	163	3,0%	2,4%
F458	Sonstige somatoforme Störungen	148	2,8%	2,2%
F102	Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol: Abhängigkeitssyndrom	146	2,7%	2,2%
F4541	Chronische Schmerzstörung mit somatischen und psychischen Faktoren	144	2,7%	2,2%
F069	Nicht näher bezeichnete organische psychische Störung aufgrund einer Schädigung oder Funktionsstörung des Gehirns oder einer körperlichen Krankheit	134	2,5%	2,0%
F209	Schizophrenie, nicht näher bezeichnet	116	2,2%	1,7%
F451	Undifferenzierte Somatisierungsstörung	89	1,7%	1,3%
F439	Reaktion auf schwere Belastung, nicht näher bezeichnet	85	1,6%	1,3%
F522	Versagen genitaler Reaktionen	83	1,5%	1,2%
F172	Psychische und Verhaltensstörungen durch Tabak: Abhängigkeitssyndrom	79	1,5%	1,2%
F070	Organische Persönlichkeitsstörung	78	1,5%	1,2%
F001	Demenz bei Alzheimer-Krankheit, mit spätem Beginn (Typ 1)	63	1,2%	0,9%
F99	Psychische Störung ohne nähere Angabe	62	1,2%	0,9%
F019	Vaskuläre Demenz, nicht näher bezeichnet	59	1,1%	0,9%
F452	Hypochondrische Störung	59	1,1%	0,9%
F101	Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol: Schädlicher Gebrauch	54	1,0%	0,8%
F409	Phobische Störung, nicht näher bezeichnet	44	0,8%	0,7%
F431	Posttraumatische Belastungsstörung	41	0,8%	0,6%
F220	Wahnhafte Störung	39	0,7%	0,6%
F438	Sonstige Reaktionen auf schwere Belastung	38	0,7%	0,6%
F205	Schizophrenes Residuum	36	0,7%	0,5%
F018	Sonstige vaskuläre Demenz	35	0,7%	0,5%
F6280	Andauernde Persönlichkeitsänderung bei chronischem Schmerzsyndrom	35	0,7%	0,5%
F4540	Anhaltende somatoforme Schmerzstörung	33	0,6%	0,5%
F519	Nichtorganische Schlafstörung, nicht näher bezeichnet	33	0,6%	0,5%
F799	Nicht näher bezeichnete Intelligenzminderung: Ohne Angabe einer Verhaltensstörung	32	0,6%	0,5%
F489	Neurotische Störung, nicht näher bezeichnet	31	0,6%	0,5%
			5370	6663

Aus dem Kapitel G verblieben 32 Diagnosen mit 4.239 Nennungen (bei einer Gruppengröße von n=6.663). Unter den Diagnosen aus ICD-Kapitel G (Tabelle 3.9.13.2.6.2) führten Schmerz-Syndrome und Schlafstörungen, die auch am ehesten als eigenständige Indikationen für den Off-Label-Use von Maprotilin in Frage kommen. Bei vielen der weiteren Diagnosen dürfte es sich eher um akzidentelle Komorbiditäten handeln.

Tabelle 3.9.13.2.6.2: Verordnung von Maprotilin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): die genannten Diagnosen aus ICD-Kapitel G (100% der Nennungen, nominal 64% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
G479	Schlafstörung, nicht näher bezeichnet	401	9,5%	6,0%
G551	Kompression von Nervenwurzeln und Nervenplexus bei Bandscheibenschäden	362	8,5%	5,4%
G629	Polyneuropathie, nicht näher bezeichnet	361	8,5%	5,4%
G442	Spannungskopfschmerz	354	8,4%	5,3%
G439	Migräne, nicht näher bezeichnet	317	7,5%	4,8%
G560	Karpaltunnel-Syndrom	307	7,2%	4,6%
G470	Ein- und Durchschlafstörungen	305	7,2%	4,6%
G632	Diabetische Polyneuropathie	234	5,5%	3,5%
G2090	Primäres Parkinson-Syndrom, nicht näher bezeichnet: Ohne Wirkungsfluktuation	158	3,7%	2,4%
G409	Epilepsie, nicht näher bezeichnet	134	3,2%	2,0%
G2581	Syndrom der unruhigen Beine [Restless-Legs-Syndrom]	120	2,8%	1,8%
G819	Hemiparese und Hemiplegie, nicht näher bezeichnet	108	2,5%	1,6%
G4739	Schlafapnoe, nicht näher bezeichnet	101	2,4%	1,5%
G552	Kompression von Nervenwurzeln und Nervenplexus bei Spondylose	100	2,4%	1,5%
G430	Migräne ohne Aura [Gewöhnliche Migräne]	95	2,2%	1,4%
G810	Schlaffe Hemiparese und Hemiplegie	78	1,8%	1,2%
G4731	Obstruktives Schlafapnoe-Syndrom	71	1,7%	1,1%
G301	Alzheimer-Krankheit mit spätem Beginn	70	1,7%	1,1%
G992	Myelopathie bei anderenorts klassifizierten Krankheiten	65	1,5%	1,0%
G431	Migräne mit Aura [Klassische Migräne]	54	1,3%	0,8%
G500	Trigeminusneuralgie	52	1,2%	0,8%
G448	Sonstige näher bezeichnete Kopfschmerzsyndrome	46	1,1%	0,7%
G359	Multiple Sklerose, nicht näher bezeichnet	43	1,0%	0,6%
G309	Alzheimer-Krankheit, nicht näher bezeichnet	41	1,0%	0,6%
G4592	Zerebrale transitorische Ischämie, nicht näher bezeichnet: Komplette Rückbildung innerhalb von 1 bis 24 Stunden	40	0,9%	0,6%
G2000	Primäres Parkinson-Syndrom mit fehlender oder geringer Beeinträchtigung: Ohne Wirkungsfluktuation	34	0,8%	0,5%
G580	Interkostalneuropathie	33	0,8%	0,5%

G2010	Primäres Parkinson-Syndrom mit mäßiger bis schwerer Beeinträchtigung: Ohne Wirkungsfluktuation	32	0,8%	0,5%
G573	Läsion des N. fibularis (peronaeus) communis	32	0,8%	0,5%
G811	Spastische Hemiparese und Hemiplegie	31	0,7%	0,5%
G258	Sonstige näher bezeichnete extrapyramidale Krankheiten und Bewegungsstörungen	30	0,7%	0,5%
G562	Läsion des N. ulnaris	30	0,7%	0,5%
			4239	6663

Aus dem Kapitel R verblieben 56 Diagnosen mit 7.298 Nennungen (bei einer Gruppengröße von n=6.663). Zu den häufigsten Nennungen gehörten Kodes für Schmerzsyndrome (Tabelle 3.9.13.2.6.3).

Tabelle 3.9.13.2.6.3: Verordnung von Maprotilin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): die 20 am häufigsten genannten Diagnosen aus ICD-Kapitel R (74% der Nennungen, 82% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
R42	Schwindel und Taumel	593	8,1%	8,9%
R32	Nicht näher bezeichnete Harninkontinenz	545	7,5%	8,2%
R522	Sonstiger chronischer Schmerz	528	7,2%	7,9%
R51	Kopfschmerz	436	6,0%	6,5%
R104	Sonstige und nicht näher bezeichnete Bauchschmerzen	341	4,7%	5,1%
R060	Dyspnoe	277	3,8%	4,2%
R11	Übelkeit und Erbrechen	277	3,8%	4,2%
R103	Schmerzen mit Lokalisation in anderen Teilen des Unterbauches	241	3,3%	3,6%
R55	Synkope und Kollaps	238	3,3%	3,6%
R268	Sonstige und nicht näher bezeichnete Störungen des Ganges und der Mobilität	225	3,1%	3,4%
R53	Unwohlsein und Ermüdung	225	3,1%	3,4%
R529	Schmerz, nicht näher bezeichnet	203	2,8%	3,0%
R15	Stuhlinkontinenz	201	2,8%	3,0%
R101	Schmerzen im Bereich des Oberbauches	197	2,7%	3,0%
R074	Brustschmerzen, nicht näher bezeichnet	172	2,4%	2,6%
R05	Husten	163	2,2%	2,4%
R451	Ruhelosigkeit und Erregung	150	2,1%	2,3%
R391	Sonstige Miktionsstörungen	148	2,0%	2,2%
R000	Tachykardie, nicht näher bezeichnet	137	1,9%	2,1%
R609	Ödem, nicht näher bezeichnet	135	1,8%	2,0%

Beim Vergleich der Häufigkeiten (Anteil an der Gruppe) der Nennungen der ICD-Kodes aus den ICD-Kapiteln F und G der OLU-Gruppe mit den Häufigkeiten derselben Kodes der ILU-Gruppe wurden alle Kodes der OLU-Gruppe auch in der ILU-Gruppe angetroffen. Das bedeutet, daß in der ILU-Gruppe alle Diagnosen als Komorbiditäten oder Diagnosewechsel im Beobachtungszeitraum vertreten waren, die in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use hätten motiviert haben können, sofern es sich nicht um scheinbaren Off-Label-Use infolge unvollständiger Kodierung handelte. 10 Kodes waren in der OLU-Gruppe häufiger als in der ILU-Gruppe, 60 Kodes in der ILU-Gruppe (Abb. 3.9.13.2.6.1). Formallogisch kann nicht davon ausgegangen werden, nur die in der OLU-Gruppe häufigeren Diagnosen kämen als Motiv für einen Off-Label-Use in Frage, denn z.B. eine Komorbidität in der ILU-Gruppe kann sehr wohl in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use initiiert haben. Zu den – nicht zwangsläufig disjunkten - Diagnosen mit den größten Unterschieden der Häufigkeiten gehörten u.a. mit Schmerzen assoziierte Krankheiten und Schizophrenien (Tab. 3.9.13.2.6.6). Grundsätzlich bei all diesen Krankheiten ist eine komorbide Depression denkbar.

Warum in der ILU-Gruppe Indikationen häufiger als Komorbiditäten vertreten sind als sie in der OLU-Gruppe als putative off-label-Indikationen auftreten (Tab. 3.9.13.2.6.7), lässt sich nicht erklären.

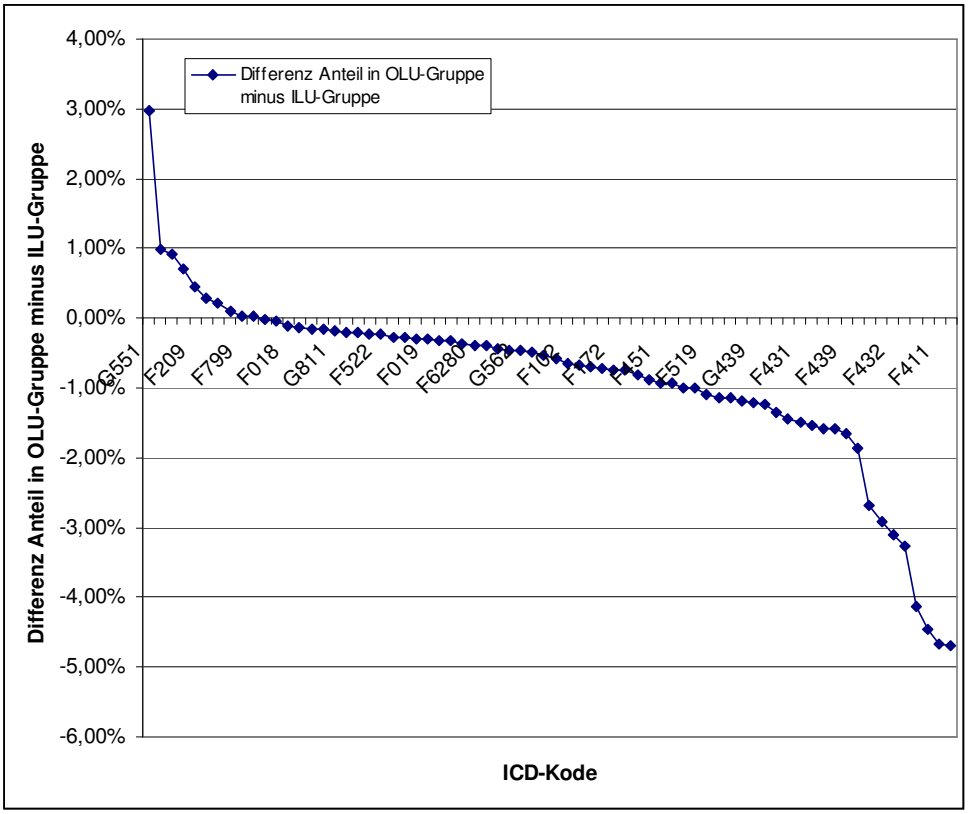


Abbildung 3.9.13.2.6.1: Verordnung von Maprotilin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) der Diagnosen aus den ICD-Kapitel F und G

Tabelle 3.9.13.2.6.4: Verordnung von Maprotilin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Die 10 Diagnosen mit den größten Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) der Diagnosen aus ICD-Kapitel F und G (21,5% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	Differenz Anteil in OLU-Gruppe minus ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an OLU-Gruppe	ErsterWert von ICD_TITEL_2010/2011
G551	2,98%	2,46%	5,43%	Kompression von Nervenwurzeln und Nervenplexus bei Bandscheibenschäden
F200	0,99%	1,62%	2,61%	Paranoide Schizophrenie
G552	0,91%	0,59%	1,50%	Kompression von Nervenwurzeln und Nervenplexus bei Spondylose
G992	0,70%	0,28%	0,98%	Myelopathie bei anderenorts klassifizierten Krankheiten
F209	0,46%	1,28%	1,74%	Schizophrenie, nicht näher bezeichnet
G442	0,30%	5,02%	5,31%	Spannungskopfschmerz
G819	0,22%	1,40%	1,62%	Hemiparese und Hemiplegie, nicht näher bezeichnet
G359	0,10%	0,55%	0,65%	Multiple Sklerose, nicht näher bezeichnet
F799	0,04%	0,44%	0,48%	Nicht näher bezeichnete Intelligenzminderung: Ohne Angabe einer Verhaltensstörung
G810	0,03%	1,14%	1,17%	Schlaffe Hemiparese und Hemiplegie

Tabelle 3.9.13.2.6.5: Verordnung von Maprotilin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Die 10 Diagnosen mit den größten negativen (also in der ILU-Gruppe häufiger) Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) der Diagnosen aus ICD-Kapitel F und G (44% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	Differenz Anteil in OLU-Gruppe minus ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an OLU-Gruppe	ErsterWert von ICD_TITEL_2010/2011
F452	-1,58%	2,47%	0,89%	Hypochondrische Störung
F439	-1,66%	2,94%	1,28%	Reaktion auf schwere Belastung, nicht näher bezeichnet
F4540	-1,86%	2,36%	0,50%	Anhaltende somatoforme Schmerzstörung
G470	-2,67%	7,25%	4,58%	Ein- und Durchschlafstörungen
G479	-2,91%	8,93%	6,02%	Schlafstörung, nicht näher bezeichnet
F432	-3,11%	8,74%	5,63%	Anpassungsstörungen
F410	-3,26%	5,86%	2,60%	Panikstörung [episodisch paroxysmale Angst]

F419	-4,13%	7,58%	3,45%	Angststörung, nicht näher bezeichnet
F450	-4,46%	8,06%	3,60%	Somatisierungsstörung
F411	-4,67%	8,30%	3,63%	Generalisierte Angststörung
F459	-4,69%	16,53%	11,84%	Somatoforme Störung, nicht näher bezeichnet

Wahrscheinlich galt der Off-Label-Use also einer Reihe von psychischen Krankheiten und Schmerz-Syndromen, für die überwiegend zugelassene Alternativen zur Verfügung stehen, nicht aber für Anpassungsstörungen, Neurasthenie, Akute Belastungsreaktion, Emotional instabile Persönlichkeitsstörung, Wahnhafte Störung, Schizophrenes Residuum.

Eine seltene Krankheit als spezifische Indikation für einen Off-Label-Use von Maprotilin konnte nicht erkannt werden.

3.9.13.3 Bewertung:

Die Güte der Operationalisierung als sehr gut hat sich bestätigt.

Maprotilin wurde wahrscheinlich bei etwa 16% off-label verordnet bei Indikationen aus einem weiten Spektrum psychischer Krankheiten und Schmerz-Syndromen. Dabei aber ist nicht zu ermessen, welchem Anteil eine – durch Nicht-Kodieren der eigentlich indizierenden zugelassenen Nebendiagnose - unvollständige Kodierung zugrunde liegt. Zwar gehören dazu auch psychische Krankheiten, für die formal keine explizit zugelassenen Arzneimittel zur Verfügung stehen (z.B. Anpassungsstörungen, Wahnhafte Störung). Weit überwiegend stehen aber zugelassene Alternativen zur Verfügung.

Maprotilin exemplifiziert als historisches Arzneimittel das grundsätzliche Problem, daß Psychopharmaka – aus guten Gründen – zwar heute für spezifische diagnostische Entitäten zugelassen werden, daß diese Entitäten aber „nur“ historisch gewachsene Konstrukte ohne objektive, externe Validierungskriterien darstellen und infolge dessen in der Praxis die Psychopharmakotherapie durch Syndrome und Symptome indiziert wird, also unabhängig von der in der ICD niedergelegten und hypothetisch nosologischen Klassifikation.

Das Ausmaß von Off-Label-Use durch Unterschreiten des Mindestalters war minimal.

Das weibliche Geschlecht hatte einen Anteil von etwa 74% an den Versicherten, was epidemiologischen Befunden bei den zugelassenen Anwendungsgebieten entsprechen kann.

3.9.13.3.1 OLU-Relevanz aus Perspektive seltener Krankheiten

Es wurde keine seltene Krankheit als möglicher Grund für einen Off-Label-Use von Maprotilin entdeckt.

3.9.13.3.2 OLU-Relevanz aus quantitativer Perspektive

Maprotilin wurde bei etwa 16% off-label verordnet bei Indikationen aus einem weiten Spektrum psychischer Krankheiten und Schmerz-Syndromen, für die überwiegend zugelassene Alternativen bestehen.

3.9.14 Mianserin (N06AX03)

3.9.14.1 Anwendungsgebiete (2003/2014)

Depressive Störungen

Die optimale Behandlungsdauer ist nicht formal festgeschrieben.

Das Mindestalter beträgt 18 Jahre („Miansern sollte nicht zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren angewendet werden.“).

Operationalisierung der Anwendungsgebiete:

- R45.8 Sonstige Symptome, die die Stimmung betreffen - Suizidalität, Suizidgedanken
- F06.3 Organische affektive Störungen
- F25.1 Schizoaffektive 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
- F41.2 Angst und depressive Störung, gemischt

Kritik der Operationalisierung:

Die Operationalisierbarkeit wurde nur als sehr gut bewertet, auch wenn Kontraindikationen – wie generell – aus Gründen der Effizienz nicht berücksichtigt werden konnten.

3.9.14.2 Ergebnisse:

3.9.14.2.1 Übersicht: Verordnungen nach Altersgruppen

Mit Mianserin wurden n=17.366 (OLU + ILU) bzw. n=16.624 (ILU + IOLU) behandelt (Tab. 3.9.14.2.1.1). Bei 99,94% der Patienten standen der Auswertung ambulant und ggf. anläßlich eines stationären Aufenthaltes im Beobachtungszeitraum kodierte Diagnosen, bei dem Rest ausschließlich anläßlich eines stationären Aufenthaltes kodierte Diagnosen zur Verfügung. Patienten mit IOLU machten etwa 74% der OLU-Patienten aus, weshalb auf gesonderte Sichtung der Diagnosen in der IOLU-Gruppe verzichtet wurde. In erster Betrachtung gemäß Operationalisierung betrug ILU 85%, OLU 15% bzw. IOLU 12%.

Tabelle 3.9.14.2.1.1: Verordnung von Mianserin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU)

	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU	Anteil IOLU an OLU	Anteil ambulant
	1993	14671	2695	73,95%	
total	16664		17366		
total	12,0%	84,5%	15,5%		
ambulant	2180	14398	2957	73,72%	
	16578	98,14%	17355		99,94%
	13,1%	83,0%	17,0%		

Die drei Gruppen (ILU, OLU, IOLU) wiesen – soweit die Datenschutzregelung dies ermessen lässt - grundsätzlich ähnliche Altersverteilungen mit Häufungen in der 4. bis 7. Dekade auf (Tab. 3.9.14.2.1.2, Abb. 3.9.14.2.2.1).

Tabelle 3.9.14.2.1.2: Verordnung von Mianserin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU
< 1			
1 < 14	30		30
14 < 18	30	30	30
18 < 30	63	237	78
30 < 40	79	542	94
40 < 50	140	1490	181
50 < 60	245	2539	328
60 < 70	352	2692	485
70 < 80	594	3941	791
80 < 90	420	2800	594
90 < 100	92	419	133
>= 100		30	30
subtotal min	1987	14662	2687
subtotal max	2045	14720	2774
total min	16649		17349
total max	16765		17494
total min	11,9%	84,5%	15,5%
total max	12,2%	84,1%	15,9%

3.9.14.2.2 Übersicht: Verordnungen nach Geschlecht und Altersgruppen

Bei einem Anteil von etwa 70% Frauen („1“) lag die Quote des OLU bei Männern („2“) um etwa relativ 19% höher als bei Frauen (Tab. 3.9.14.2.2.1, Abb. 3.9.14.2.2.1).

Tabelle 3.9.14.2.2.1: Verordnung von Mianserin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht (1=w, 2=m) (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	SEX	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU	SEX	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU
< 1	1				2	0	0	0
1 < 14	1	30		30	2	30	0	30
14 < 18	1	30	30	30	2	30	30	30
18 < 30	1	38	164	47	2	30	73	31
30 < 40	1	43	327	51	2	36	215	43
40 < 50	1	86	977	114	2	54	513	67
50 < 60	1	142	1621	193	2	103	918	135
60 < 70	1	210	1819	286	2	142	873	199
70 < 80	1	369	2885	509	2	225	1056	282
80 < 90	1	297	2237	431	2	123	563	163
90 < 100	1	79	367	115	2	30	52	30
>= 100	1		30	30	2	0	30	30
subtotal min		1266	10399	1749		687	4265	924
subtotal max		1324	10457	1836		803	4323	1040
total min		11665		12148		4952		5189
total max		11781		12293		5126		5363
total min		10,9%	85,6%	14,4%		13,9%	82,2%	17,8%
total max		11,2%	85,1%	14,9%		15,7%	80,6%	19,4%
total min								17337
total max								17656
total min				70,1%				29,9%
total max				69,6%				30,4%

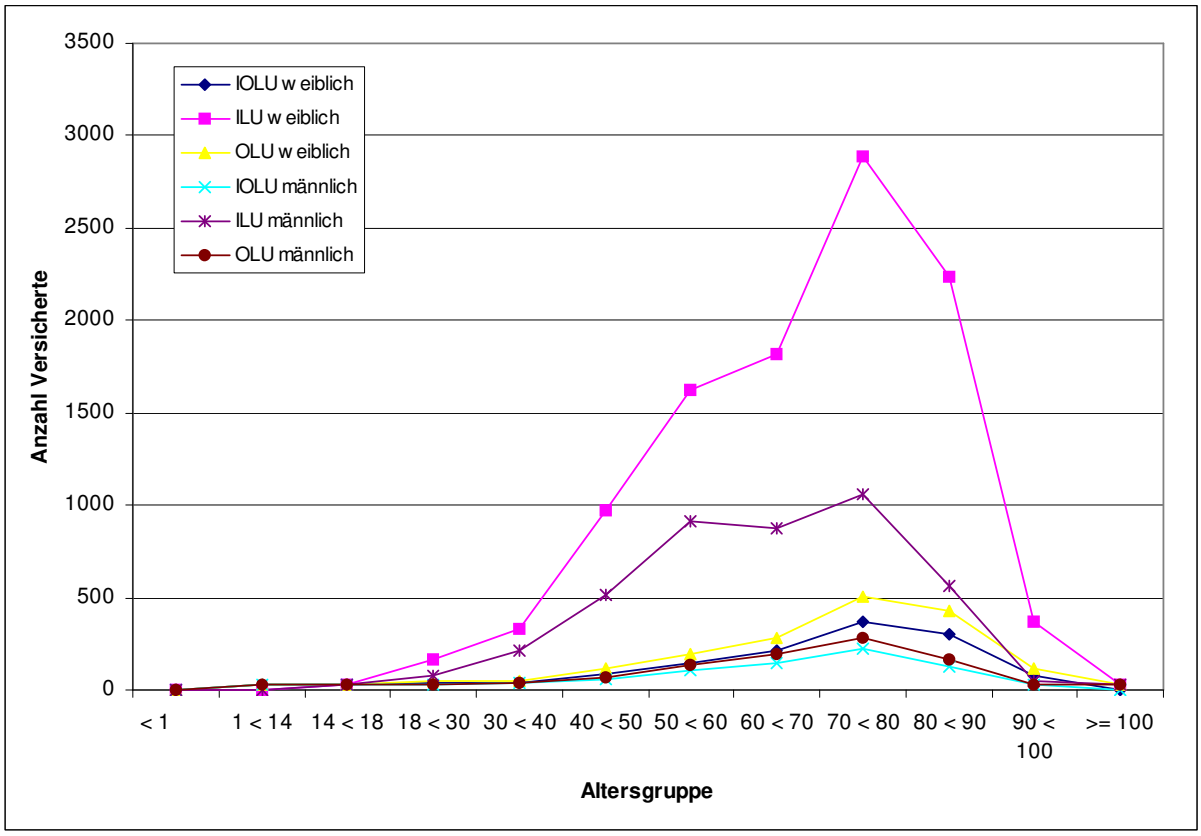


Abbildung 3.9.14.2.2.1: Verordnung von Mianserin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht

3.9.14.2.3 Analyse der Diagnosen in der In-Label-Gruppe

In der ILU-Gruppe fanden sich 31.066 Nennungen von Kodes gemäß Operationalisierung, also mehr als das Doppelte der Größe der ILU-Gruppe (Tab. 3.9.14.2.3.1). Ursachen können nur Mehrfachkodierungen sein, also Komorbiditäten und oder infolge zwischen Ärzten und über die Quartale variierender Kodiergewohnheiten wechselnde Kodes, auch unterschiedliche Kodes zum selben Sachverhalt. Dennoch ist sicher, daß jedem Versicherten der ILU-Gruppe mindestens einmal einer dieser In-Label-Kodes zugeordnet wurde.

Tabelle 3.9.14.2.3.1: Verordnung von Mianserin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU): Versicherte mit Nennung der Indikationen

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen	Anteil an ILU total
F063	Organische affektive Störungen	312	1,0%	2,13%
F251	Schizoaffektive Störung, gegenwärtig depressiv	102	0,3%	0,70%
F313	Bipolare affektive Störung, gegenwärtig leichte oder mittelgradige depressive Episode	125	0,4%	0,85%
F314	Bipolare affektive Störung, gegenwärtig schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome	90	0,3%	0,61%
F315	Bipolare affektive Psychose, gegenwärtig schwere depressive Episode mit psychotischen Symptomen	30	0,1%	0,20%
F316	Bipolare affektive Psychose, gegenwärtig gemischte Episode	37	0,1%	0,25%
F320	Leichte depressive Episode	1061	3,4%	7,23%
F321	Mittelgradige depressive Episode	3246	10,4%	22,13%
F322	Schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome	2415	7,8%	16,46%
F323	Schwere depressive Episode mit psychotischen Symptomen	363	1,2%	2,47%
F328	Sonstige depressive Episoden	1760	5,7%	12,00%
F329	Depressive Episode, nicht näher bezeichnet	9228	29,7%	62,90%
F330	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig leichte Episode	697	2,2%	4,75%
F331	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig mittelgradige Episode	2145	6,9%	14,62%
F332	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode ohne psychotische Symptome	1613	5,2%	10,99%
F333	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode mit psychotischen Symptomen	333	1,1%	2,27%
F334	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig remittiert	350	1,1%	2,39%
F338	Sonstige rezidivierende depressive Störungen	399	1,3%	2,72%
F339	Rezidivierende depressive Störung, nicht näher bezeichnet	1866	6,0%	12,72%

F341	Dysthymia	2315	7,5%	15,78%
F380	Andere einzelne affektive Störungen	30	0,1%	0,20%
F381	Andere rezidivierende affektive Störungen	30	0,1%	0,20%
F388	Sonstige näher bezeichnete affektive Störungen	30	0,1%	0,20%
F39	Nicht näher bezeichnete affektive Störung	87	0,3%	0,59%
F412	Angst und depressive Störung, gemischt	2225	7,2%	15,17%
R458	Sonstige Symptome, die die Stimmung betreffen	177	0,6%	1,21%
		31066	100,0%	211,75%
	ILU total			14671

Quantitativ führend war die „Depressive Episode, nicht näher bezeichnet“, gefolgt von „Mittelgradige depressive Episode“. Die Dominanz der „Depressiven Episode, nicht näher bezeichnet“ wie auch die Häufigkeit von „Angst und depressive Störung, gemischt“ signalisieren einen Trend zu unspezifischem Kodieren. Zum Beispiel „Angst und depressive Störung, gemischt“ und „Dysthymia“ waren als konform mit dem zugelassenen Anwendungsgebiet zu werten, weil die Formulierung „Depressive Störungen“ sehr weit gefasst ist, was der langen Historie von Mianserin zuzuschreiben ist.

3.9.14.2.4 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen

Das Mindestalter gemäß zugelassenen Anwendungsgebieten liegt bei 18 Jahren. Gemäß Tabellen 3.9.14.2.2.1 und 3.9.14.2.4.1 waren zwischen 0,2%o bis 5%o der Patienten jünger als 18 Jahre, was 3 bis maximal 90 Patienten entspricht.

Tabelle 3.9.14.2.4.1: Verordnung von Mianserin im Alter von <18 Jahren (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	IOLU	ILU	OLU	ILU+OLU
0 < 18 min	0,01201%	0,00576%	0,01153%	0,017%
0 < 18 max	0,35789%	0,17149%	0,34297%	0,514%

3.9.14.2.5 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen nach Geschlecht

Das Mindestalter gemäß zugelassenen Anwendungsgebieten liegt bei 18 Jahren. Gemäß Tab. 3.9.14.2.2.1 und Tab. 3.9.14.2.5.1 unterschieden sich die Geschlechter nicht bedeutsam, unter Berücksichtigung der Datenschutzregelung waren jeweils 3 bis maximal 90 Kinder und Jugendliche betroffen.

Tabelle 3.9.14.2.5.1: Verordnung von Mianserin bei Kindern und Jugendlichen als Anteil aller Verordnungen gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU), differenziert nach Geschlecht (max/min gemäß Datenschutzregelung; 1=w, 2=m).

AGEGROUP	SEX	IOLU	ILU	OLU	SEX	IOLU	ILU	OLU
0 < 18 min	1	0,017%	0,008%	0,016%	2	0,040%	0,019%	0,039%
0 < 18 max	1	0,509%	0,244%	0,488%	2	1,171%	0,559%	1,119%

Die Analyse der Diagnosen scheiterte daran, daß infolge der Datenschutzregelung keine Daten zur Verfügung standen. Es konnte also der Frage, in welchen Indikationen (Diagnosen) bei Kindern

und Jugendlichen entgegen der Zulassung Mianserin verordnet wurde, nicht nachgegangen werden.

3.9.14.2.6 Analyse der Diagnosen in der Off-Label-Gruppe

In der OLU-Gruppe waren 329 Diagnosen mit 37.693 Nennungen zu sichten. Von den 329 Diagnosen wurden unter der Annahme, daß es sich mit hoher Wahrscheinlichkeit um somatische Komorbiditäten ohne direkten Bezug zur Verordnung von Mianserin handelte, nur diejenigen geprüft, die psychische und neurologische Krankheiten oder Symptome adressieren (also aus Kapitel F und G und R der ICD).

Damit verblieben aus dem Kapitel F 20 Diagnosen mit 1.908 Nennungen (bei einer Gruppengröße von n=2.695). Damit war ein erheblicher Teil der nach ICD kodierbaren psychischen Krankheiten – abgesehen von denjenigen, die den in-label-use definieren – vertreten.

Zu den häufigsten Diagnosen gehörten Demenzen und Angstörungen (Tabelle 3.9.14.2.6.1); hier könnte die unspezifisch beruhigende und sedierende Wirkung von Mianserin den Off-Label-Use motiviert haben.

Tabelle 3.9.14.2.6.1: Verordnung von Mianserin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): die genannten Diagnosen aus ICD-Kapitel F (100% der Nennungen aus Kapitel F, 71% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
F459	Somatoforme Störung, nicht näher bezeichnet	310	16,2%	11,5%
F03	Nicht näher bezeichnete Demenz	270	14,2%	10,0%
F432	Anpassungsstörungen	172	9,0%	6,4%
F411	Generalisierte Angststörung	145	7,6%	5,4%
F419	Angststörung, nicht näher bezeichnet	140	7,3%	5,2%
F480	Neurasthenie	110	5,8%	4,1%
F450	Somatisierungsstörung	106	5,6%	3,9%
F069	Nicht näher bezeichnete organische psychische Störung aufgrund einer Schädigung oder Funktionsstörung des Gehirns oder einer körperlichen Krankheit	101	5,3%	3,7%
F171	Psychische und Verhaltensstörungen durch Tabak: Schädlicher Gebrauch	93	4,9%	3,5%
F410	Panikstörung [episodisch paroxysmale Angst]	68	3,6%	2,5%
F001	Demenz bei Alzheimer-Krankheit, mit spätem Beginn (Typ 1)	55	2,9%	2,0%
F070	Organische Persönlichkeitsstörung	50	2,6%	1,9%
F430	Akute Belastungsreaktion	43	2,3%	1,6%
F439	Reaktion auf schwere Belastung, nicht näher bezeichnet	42	2,2%	1,6%
F458	Sonstige somatoforme Störungen	41	2,1%	1,5%
F019	Vaskuläre Demenz, nicht näher bezeichnet	35	1,8%	1,3%
F29	Nicht näher bezeichnete nichtorganische Psychose	34	1,8%	1,3%
F522	Versagen genitaler Reaktionen	32	1,7%	1,2%
F200	Paranoide Schizophrenie	31	1,6%	1,2%
F4541	Chronische Schmerzstörung mit somatischen und psychischen Faktoren	30	1,6%	1,1%
			1908	2695

Aus dem Kapitel G verblieben 16 Diagnosen mit 1.413 Nennungen (bei einer Gruppengröße von n=2.695). Demenzen und Schlafstörungen gehörten zu den am häufigsten genannten Diagnosen (Tabelle 3.9.14.2.6.2); die unspezifisch beruhigende und sedierende Wirkung von Mianserin könnte den Off-Label-Use motiviert haben (Tab. 3.9.14.2.6.2).

Tabelle 3.9.14.2.6.2: Verordnung von Mianserin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): die genannten Diagnosen aus ICD-Kapitel G (100% der Nennungen aus Kapitel G, 52% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
G479	Schlafstörung, nicht näher bezeichnet	216	15,3%	8,0%
G470	Ein- und Durchschlafstörungen	175	12,4%	6,5%
G629	Polyneuropathie, nicht näher bezeichnet	159	11,3%	5,9%
G2090	Primäres Parkinson-Syndrom, nicht näher bezeichnet: Ohne Wirkungsfluktuation	112	7,9%	4,2%
G560	Karpaltunnel-Syndrom	109	7,7%	4,0%
G439	Migräne, nicht näher bezeichnet	97	6,9%	3,6%
G442	Spannungskopfschmerz	92	6,5%	3,4%
G632	Diabetische Polyneuropathie	92	6,5%	3,4%
G409	Epilepsie, nicht näher bezeichnet	80	5,7%	3,0%
G2581	Syndrom der unruhigen Beine [Restless-Legs-Syndrom]	60	4,2%	2,2%
G301	Alzheimer-Krankheit mit spätem Beginn	54	3,8%	2,0%
G4739	Schlafapnoe, nicht näher bezeichnet	37	2,6%	1,4%
G4592	Zerebrale transitorische Ischämie, nicht näher bezeichnet: Komplette Rückbildung innerhalb von 1 bis 24 Stunden	34	2,4%	1,3%
G309	Alzheimer-Krankheit, nicht näher bezeichnet	33	2,3%	1,2%
G819	Hemiparese und Hemiplegie, nicht näher bezeichnet	33	2,3%	1,2%
G431	Migräne mit Aura [Klassische Migräne]	30	2,1%	1,1%
			1413	2695

Aus dem Kapitel R verblieben 25 Diagnosen mit 2.460 Nennungen (bei einer Gruppengröße von n=2.695). Unter den Diagnosen aus ICD-Kapitel R fand sich nur R451 (Ruhelosigkeit und Erregung) als mögliches primäres Motiv für die Verordnung von Mianserin (Tab. 3.9.14.2.6.3).

Tabelle 3.9.14.2.6.3: Verordnung von Mianserin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): die genannten Diagnosen aus ICD-Kapitel R (100% der Nennungen aus Kapitel R, 91% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
R32	Nicht näher bezeichnete Harninkontinenz	316	12,8%	11,7%
R42	Schwindel und Taumel	249	10,1%	9,2%
R522	Sonstiger chronischer Schmerz	180	7,3%	6,7%
R15	Stuhlinkontinenz	139	5,7%	5,2%
R268	Sonstige und nicht näher bezeichnete Störungen des Ganges und der Mobilität	138	5,6%	5,1%
R060	Dyspnoe	130	5,3%	4,8%
R51	Kopfschmerz	122	5,0%	4,5%

R104	Sonstige und nicht näher bezeichnete Bauchschmerzen	119	4,8%	4,4%
R53	Unwohlsein und Ermüdung	114	4,6%	4,2%
R55	Synkope und Kollaps	105	4,3%	3,9%
R31	Nicht näher bezeichnete Hämaturie	86	3,5%	3,2%
R05	Husten	84	3,4%	3,1%
R11	Übelkeit und Erbrechen	84	3,4%	3,1%
R600	Umschriebenes Ödem	81	3,3%	3,0%
R391	Sonstige Miktionsstörungen	76	3,1%	2,8%
R103	Schmerzen mit Lokalisation in anderen Teilen des Unterbauches	70	2,8%	2,6%
R101	Schmerzen im Bereich des Oberbauches	56	2,3%	2,1%
R529	Schmerz, nicht näher bezeichnet	52	2,1%	1,9%
R000	Tachykardie, nicht näher bezeichnet	43	1,7%	1,6%
R296	Sturzneigung, anderenorts nicht klassifiziert	40	1,6%	1,5%
R609	Ödem, nicht näher bezeichnet	40	1,6%	1,5%
R451	Ruhelosigkeit und Erregung	39	1,6%	1,4%
R139	Sonstige und nicht näher bezeichnete Dysphagie	34	1,4%	1,3%
R074	Brustschmerzen, nicht näher bezeichnet	32	1,3%	1,2%
R33	Harnverhaltung	31	1,3%	1,2%
			2460	2695

Schließlich wurden die Häufigkeiten (Anteil an der Gruppe) der Nennungen aller ICD-Kodes der OLU-Gruppe mit den Häufigkeiten derselben Kodes der ILU-Gruppe verglichen. Alle Kodes der OLU-Gruppe wurden auch in der ILU-Gruppe angetroffen. Das bedeutet, daß in der ILU-Gruppe alle Diagnosen als Komorbiditäten oder Diagnosewechsel im Beobachtungszeitraum vertreten waren, die in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use hätten motiviert haben können, sofern es sich nicht um scheinbaren Off-Label-Use infolge unvollständiger Kodierung handelte. 29 Kodes waren in der OLU-Gruppe häufiger als in der ILU-Gruppe und 300 Kodes in der ILU-Gruppe (Abb. 3.9.14.2.6.1). Formallogisch kann nicht davon ausgegangen werden, nur die in der OLU-Gruppe häufigeren Diagnosen kämen als Motiv für einen Off-Label-Use in Frage, denn z.B. eine Komorbidität in der ILU-Gruppe kann sehr wohl in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use initiiert haben. Zu den – nicht zwangsläufig disjunkten - Diagnosen mit den größten Unterschieden der Häufigkeiten gehörten Demenzen (Tab. 3.9.14.2.6.4); die OLU- und ILU-Gruppe erwiesen sich als sehr ähnlich.

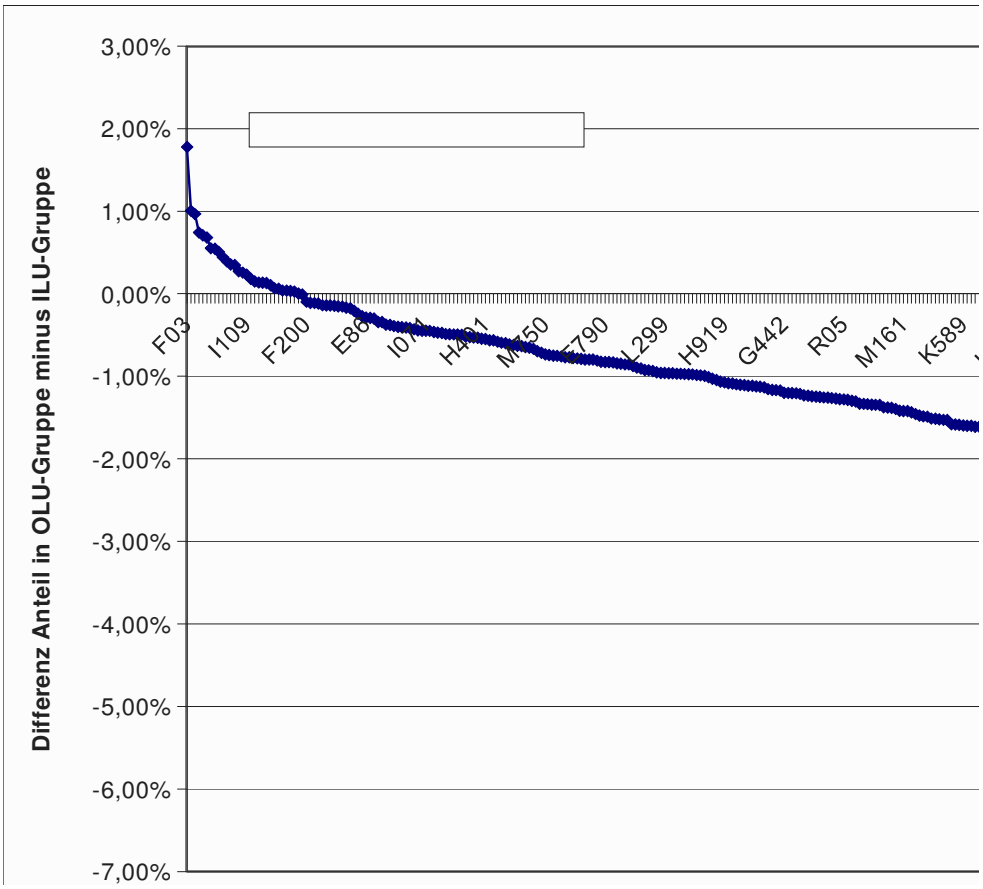


Abbildung 3.9.14.2.6.1: Verordnung von Mianserin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) aller Diagnosen der OLU-Gruppe

Tabelle 3.9.14.2.6.4: Verordnung von Mianserin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Die 10 Diagnosen mit den größten Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) aller Diagnosen (76% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	Differenz Anteil OLU minus ILU	ErsterWert von Anteil an ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an OLU-Gruppe	ErsterWert von ICD_TITEL_2010/2011
F03	1,78%	8,24%	10,02%	Nicht näher bezeichnete Demenz
I4819	1,00%	6,05%	7,05%	Vorhofflimmern: Nicht näher bezeichnet
R15	0,97%	4,19%	5,16%	Stuhlinkontinenz
Z950	0,74%	3,08%	3,82%	Vorhandensein eines implantierten Herzschrittmachers oder eines implantierten Kardiodefibrillators
N40	0,71%	9,90%	10,61%	Prostatahyperplasie
F069	0,68%	3,07%	3,75%	Nicht näher bezeichnete organische psychische Störung aufgrund einer Schädigung oder Funktionsstörung des Gehirns oder einer körperlichen Krankheit
I64	0,55%	5,53%	6,09%	Schlaganfall, nicht als Blutung oder Infarkt bezeichnet

I509	0,55%	11,66%	12,21%	Herzinsuffizienz, nicht näher bezeichnet
R32	0,51%	11,22%	11,73%	Nicht näher bezeichnete Harninkontinenz
N19	0,44%	5,57%	6,01%	Nicht näher bezeichnete Niereninsuffizienz

3.9.14.3 Bewertung:

Mianserin wurde wahrscheinlich mit etwa 16% off-label verordnet bei Indikationen aus dem Spektrum psychischer Krankheiten, wobei aber nicht zu ermessen ist, welchem Anteil eine – durch Nicht-Kodieren der eigentlich indizierenden zugelassenen Nebendiagnose - unvollständige Kodierung zugrunde liegt. Unter diesen psychischen Krankheiten dominierten solche, die mit Unruhe und Schlafstörungen verbunden zu sein pflegen (Demenzen, Angststörungen), so daß die beruhigenden und sedierenden Wirkungen von Mianserin den Off-Label-Use motiviert haben können; es ist aber fraglich, wie vollständig diese Indikationen den Off-Label-Use aufklären.

Psychopharmaka werden – aus guten Gründen – für spezifische diagnostische Entitäten zugelassen werden, diese Entitäten stellen aber „nur" historisch gewachsene Konstrukte ohne objektive, externe Validierungskriterien dar. Infolge dessen wird in der Praxis die Psychopharmakotherapie durch Syndrome und Symptome indiziert, also unabhängig von der in der ICD niedergelegten und hypothetisch nosologischen Klassifikation. Dies führt – in besagter Praxis – auch dazu, daß der Arzt pflichtgemäß den zum verordneten Arzneimittel passenden ICD-Kode kodieren mag, auch wenn er „zweifelt", ob dieser Kode tatsächlich zum Patienten „passt". Das lässt sich nicht quantifizieren, spiegelt sich aber indirekt in der Dominanz unspezifischer Kodes wider.

Das Mindestalters wurde nicht in relevantem Maße unterschritten.

Das weibliche Geschlecht hatte einen Anteil von etwa 70% an den Versicherten, was etablierten epidemiologischen Befunden zur Depression.

3.9.14.3.1 OLU-Relevanz aus Perspektive seltener Krankheiten

Da psychische Krankheiten historisch gewachsene Konstrukte und Konventionen darstellen, die bisher nicht durch eindeutige – z.B. biologische – Marker abschließend definiert werden können, ist es bisher letztlich kaum möglich, seltene psychische Krankheiten entsprechend internationalen Definitionen von anderen Krankheiten abschließend abzugrenzen, soweit die psychische Störung nicht als Symptom einer anderen Krankheit erkannt wurde. Wurde aber die psychische Störung als Symptom einer anderen – somatischen - Krankheit erkannt, dann wird diese Krankheit und die psychische Störung allenfalls syndromal als Komorbidität kodiert (und die Zuständigkeit wechselt vom Fachgebiet der Psychiatrie in das jeweils zuständige somatische Fachgebiet). Folglich gibt es bisher keine psychische Krankheit, die aus sich selbst heraus die Kriterien einer seltenen Krankheit erfüllen würde. Das kann sich ändern, wenn sich durch Biomarker, z.B. molekulargenetische Biomarker, spezifische Entitäten von den hochprävalenten psychischen Krankheiten nach derzeitiger rein phänomenologischer Klassifikation abgrenzen lassen.

Abgesehen davon könnten Antidepressiva wie Mianserin auch bei Fehlen einer zugelassenen Indikation zur Behandlung singulärer Symptome einer seltenen Krankheit eingesetzt werden. Hierzu wurde für Mianserin kein Beispiel gefunden.

3.9.14.3.2 OLU-Relevanz aus quantitativer Perspektive

Wahrscheinlich etwa 16% (mit nicht zu ermessendem Anteil zugrunde liegender unvollständiger Kodierung) der Verordnungen (mindestens eine Dosis an eine Person) von Mianserin gelten dem Off-Label-Use am ehesten zur symptomatischen Behandlung von Unruhe und Schlafstörungen.

3.9.15 Mirtazapin (N06AX11)

3.9.15.1 Anwendungsgebiete (2013/2015)

Zur Behandlung depressiver Erkrankungen (Episoden einer Major Depression) bei Erwachsenen

Die optimale Behandlungsdauer ist nicht formal festgeschrieben.

Das Mindestalter beträgt 18 Jahre.

Operationalisierung der Anwendungsgebiete:

- 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

Kritik der Operationalisierung:

Die Operationalisierbarkeit wurde als sehr gut bewertet, auch wenn Kontraindikationen – wie generell – aus Gründen der Effizienz nicht berücksichtigt werden konnten.

3.9.15.2 Ergebnisse:

3.9.15.2.1 Übersicht: Verordnungen nach Altersgruppen

Mit Mirtazapin wurden n=1.241.207 (OLU + ILU) bzw. n=1.194.224 (ILU + IOLU) behandelt (Tab. 3.9.15.2.1.1). Bei 99,92% der Patienten standen der Auswertung ambulant und ggf. anläßlich eines stationären Aufenthaltes im Beobachtungszeitraum kodierte Diagnosen, bei dem Rest ausschließlich anläßlich eines stationären Aufenthaltes kodierte Diagnosen zur Verfügung. Patienten mit IOLU machten etwa 84% der OLU-Patienten aus, weshalb auf gesonderte Sichtung der Diagnosen in der IOLU-Gruppe verzichtet wurde. In erster Betrachtung gemäß Operationalisierung betrug ILU 77%, OLU 23% bzw. IOLU 20%.

Tabelle 3.9.15.2.1.1: Verordnung von Mirtazapin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU)

	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU	Anteil IOLU an OLU	Anteil ambulant
	241955	952269	288938	83,74%	
total	1194224		1241207		
total	20,3%	76,7%	23,3%		
ambulant	275578	911655	328612	83,86%	
	1187233	95,74%	1240267		99,92%
	23,2%	73,5%	26,5%		

Die drei Gruppen (ILU, OLU, IOLU) wiesen – soweit die Datenschutzregelung dies ermessen lässt – zwar grundsätzlich ähnliche Altersverteilungen mit Häufungen in der 4. bis 7. Dekade auf (Tab. 3.9.15.2.1.2, Abb. 3.9.15.2.2.1), die off-label-Gruppen waren aber tendenziell älter.

Tabelle 3.9.15.2.1.2: Verordnung von Mirtazapin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU
< 1	30		30
1 < 14	141	120	167
14 < 18	613	1895	712
18 < 30	12055	48694	14144
30 < 40	16987	73164	19962
40 < 50	32927	156255	38845
50 < 60	40116	201948	47336
60 < 70	36331	143676	43242
70 < 80	53211	181395	63417
80 < 90	41096	125818	50599
90 < 100	8322	19071	10306
>= 100	150	233	202
subtotal min	241950	952269	288933
subtotal max	241979	952269	288962
total min	1194219		1241202
total max	1194248		1241231
total min	20,3%	76,7%	23,3%
total max	20,3%	76,7%	23,3%

3.9.15.2.2 Übersicht: Verordnungen nach Geschlecht und Altersgruppen

Bei einem Anteil von etwa 66% Frauen („1“) lag die Quote des OLU bei Männern („2“) um etwa relativ 9% höher als bei Frauen (Tab. 3.9.15.2.2.1, Abb. 3.9.15.2.2.1).

Tabelle 3.9.15.2.2.1: Verordnung von Mirtazapin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht (1=w, 2=m) (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	SEX	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU	SEX	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU
< 1	1	30		30	2	30	0	30
1 < 14	1	61	45	71	2	80	75	96
14 < 18	1	405	1264	467	2	208	631	245
18 < 30	1	6996	29470	8170	2	5059	19224	5974
30 < 40	1	9403	43016	10979	2	7584	30148	8983
40 < 50	1	18948	93089	22294	2	13979	63166	16551
50 < 60	1	23667	124018	27787	2	16449	77930	19549
60 < 70	1	22202	93465	26243	2	14129	50211	16999
70 < 80	1	34694	132897	41314	2	18517	48498	22103
80 < 90	1	30793	101634	38165	2	10303	24184	12434

90 < 100	1	7087	16760	8829	2	1235	2311	1477
>= 100	1	141	220	184	2	30	30	30
subtotal min		154398	635878	184504		87545	316379	104413
subtotal max		154427	635878	184533		87603	316408	104471
total min		790276		820382		403924		420792
total max		790305		820411		404011		420879
total min		19,5%	77,5%	22,5%		21,7%	75,2%	24,8%
total max		19,5%	77,5%	22,5%		21,7%	75,2%	24,8%
total min								1241174
total max								1241290
total min				66,1%				33,9%
total max				66,1%				33,9%

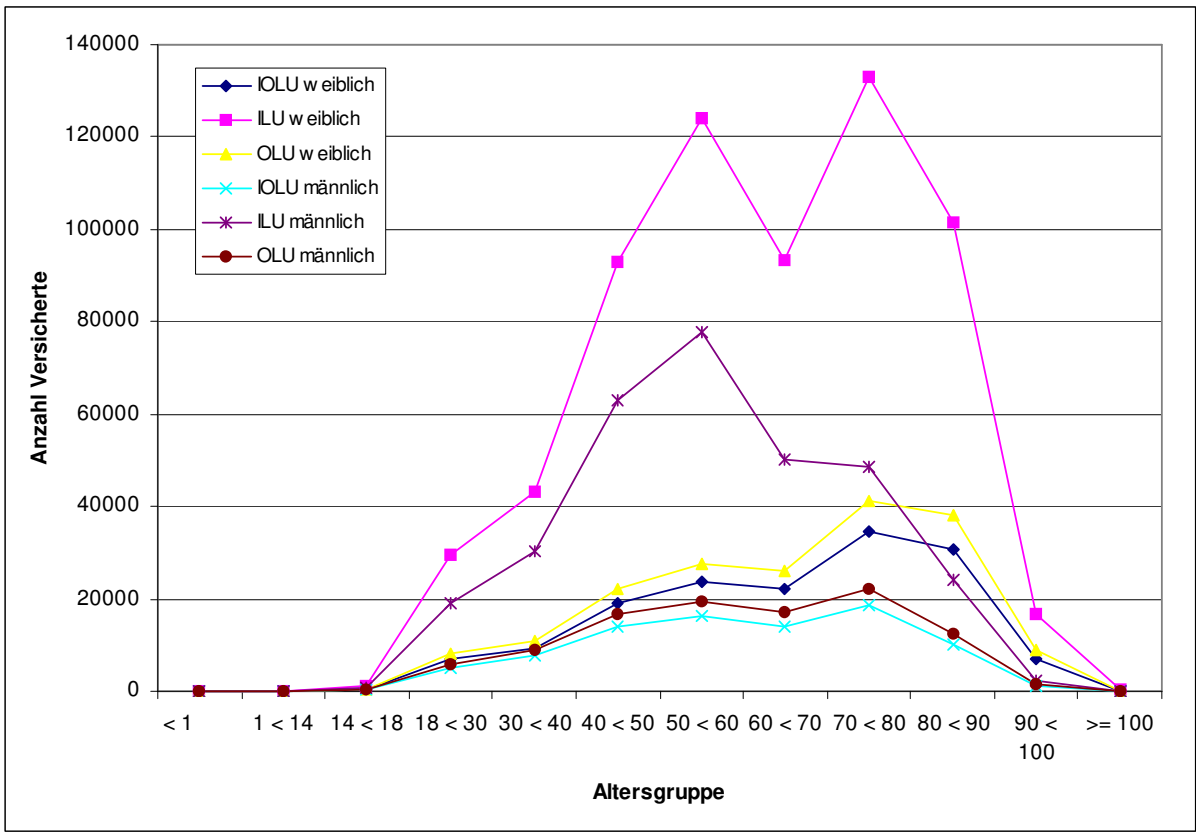


Abbildung 3.9.15.2.2.1: Verordnung von Mirtazapin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht

3.9.15.2.3 Analyse der Diagnosen in der In-Label-Gruppe

In der ILU-Gruppe fanden sich 1.789.418 Nennungen von Kodes gemäß Operationalisierung, also fast das Doppelte der Größe der ILU-Gruppe (Tab. 3.9.15.2.3.1). Ursachen können nur Mehrfachkodierungen sein, also Komorbiditäten und oder infolge zwischen Ärzten und über die Quartale variierender Kodiergewohnheiten wechselnde Kodes, auch unterschiedliche Kodes zum selben Sachverhalt. Dennoch ist sicher, daß jedem Versicherten der ILU-Gruppe mindestens einmal einer dieser In-Label-Kodes zugeordnet wurde.

Tabelle 3.9.15.2.3.1: Verordnung von Mirtazapin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU): Versicherte mit Nennung der Indikationen

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen	Anteil an ILU total
F313	Bipolare affektive Störung, gegenwärtig leichte oder mittelgradige depressive Episode	7908	0,4%	0,83%
F314	Bipolare affektive Störung, gegenwärtig schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome	7056	0,4%	0,74%
F315	Bipolare affektive Psychose, gegenwärtig schwere depressive Episode mit psychotischen Symptomen	2085	0,1%	0,22%
F316	Bipolare affektive Psychose, gegenwärtig gemischte Episode	3201	0,2%	0,34%
F320	Leichte depressive Episode	80606	4,5%	8,46%
F321	Mittelgradige depressive Episode	297532	16,6%	31,24%
F322	Schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome	196531	11,0%	20,64%
F323	Schwere depressive Episode mit psychotischen Symptomen	31633	1,8%	3,32%
F328	Sonstige depressive Episoden	97088	5,4%	10,20%
F329	Depressive Episode, nicht näher bezeichnet	616095	34,4%	64,70%
F330	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig leichte Episode	34557	1,9%	3,63%
F331	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig mittelgradige Episode	151536	8,5%	15,91%
F332	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode ohne psychotische Symptome	113345	6,3%	11,90%
F333	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode mit psychotischen Symptomen	23155	1,3%	2,43%
F334	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig remittiert	16257	0,9%	1,71%
F338	Sonstige rezidivierende depressive Störungen	21247	1,2%	2,23%
F339	Rezidivierende depressive Störung, nicht näher bezeichnet	89586	5,0%	9,41%
		1789418	100,0%	187,91%
	ILU total			952269

Quantitativ führend war die „Depressive Episode, nicht näher bezeichnet“, gefolgt von „Mittelgradige depressive Episode“. Die Dominanz der „Depressiven Episode, nicht näher bezeichnet“ signalisiert einen Trend zu unspezifischem Kodieren.

3.9.15.2.4 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen

Das Mindestalter gemäß zugelassenen Anwendungsgebieten liegt bei 18 Jahren. Gemäß Tabellen 3.9.15.2.2.1 und 3.9.15.2.4.1 waren 2,3‰ der Patienten jünger als 18 Jahre, immerhin 0,2‰ jünger als 14 Jahre.

Tabelle 3.9.15.2.4.1: Verordnung von Mirtazapin im Alter von <18 Jahren (max/min gemäß Datenschutzregelung)

	IOLU	ILU	OLU	ILU+OLU
< 1 min	0,00008%	0,00000%	0,00008%	
1 < 14 min	0,01181%	0,00967%	0,01345%	0,02320%
14 < 18 min	0,05133%	0,15267%	0,05736%	
< 1 max	0,00251%	0,00000%	0,00242%	
1 < 14 max	0,01181%	0,00967%	0,01345%	0,02554%
14 < 18 max	0,05133%	0,15267%	0,05736%	
AGEGROUP	IOLU	ILU	OLU	ILU+OLU
0 < 18 min	0,06322%	0,16234%	0,07090%	0,233%
0 < 18 max	0,06565%	0,16234%	0,07323%	0,236%

3.9.15.2.5 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen nach Geschlecht

Das Mindestalter gemäß zugelassenen Anwendungsgebieten liegt bei 18 Jahren. Gemäß Tab. 3.9.15.2.2.1 und Tab. 3.9.15.2.5.1 unterschieden sich die Geschlechter nicht bedeutsam.

Tabelle 3.9.15.2.5.1: Verordnung von Mirtazapin bei Kindern und Jugendlichen als Anteil aller Verordnungen gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU), differenziert nach Geschlecht (max/min gemäß Datenschutzregelung; 1=w, 2=m).

	SEX	IOLU	ILU	OLU	SEX	IOLU	ILU	OLU
< 1 min	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%
1 < 14 min	1	0,008%	0,005%	0,009%	2	0,020%	0,018%	0,023%
14 < 18 min	1	0,051%	0,154%	0,057%	2	0,051%	0,150%	0,058%
< 1 max	1	0,004%	0,000%	0,004%	2	0,007%	0,000%	0,007%
1 < 14 max	1	0,008%	0,005%	0,009%	2	0,020%	0,018%	0,023%
14 < 18 max	1	0,051%	0,154%	0,057%	2	0,051%	0,150%	0,058%
AGEGROUP	SEX	IOLU	ILU	OLU	SEX	IOLU	ILU	OLU
0 < 18 min	1	0,059%	0,160%	0,066%	2	0,072%	0,168%	0,081%
0 < 18 max	1	0,063%	0,160%	0,069%	2	0,079%	0,168%	0,088%

Die Verteilung der Häufigkeiten der Anwendung gemäß Operationalisierung (ILU) bei Patienten jünger als 18 Jahre war der Verteilung im Gesamtkollektiv grundsätzlich vergleichbar (Tab. 3.27.2.5.2), soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung erlaubte, wobei der Kode F315 (Bipolare affektive Psychose, gegenwärtig schwere depressive Episode mit psychotischen Symptomen) nicht vertreten war. Eine analoge Betrachtung von Patienten dieser Altersgruppe ohne Anwendung gemäß Operationalisierung (OLU) scheiterte daran, daß infolge der Datenschutzregelung nur sehr lückenhafte Daten zur Verfügung standen. Es konnte hier also der Frage, in welchen Indikationen (Diagnosen) bei Kindern und Jugendlichen entgegen der Zulassung Mirtazapin verordnet wurde, nicht nachgegangen werden.

Tabelle 3.9.15.2.5.2: Verordnung von Mirtazapin an Patienten jünger als 18 Jahre mit Diagnosen (Nennungen) gemäß Operationalisierung (ILU) (max/min gemäß Datenschutzregelung)

		GESCHLECHT			GESCHLECHT				
ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	weiblich min	männlich min	gesamt min	weiblich max	männlich max	gesamt max	gesamt min	gesamt max
F313	Bipolare affektive Störung, gegenwärtig leichte oder mittelgradige depressive Episode	1	1	2	30	30	60	0,06%	1,36%
F314	Bipolare affektive Störung, gegenwärtig schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome	2	1	3	60	30	90	0,09%	2,04%
F316	Bipolare affektive Psychose, gegenwärtig gemischte Episode	1	1	2	30	30	60	0,06%	1,36%
F320	Leichte depressive Episode	167	89	256	196	118	314	7,72%	7,11%
F321	Mittelgradige depressive Episode	717	387	1104	746	387	1133	33,31%	25,66%
F322	Schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome	303	172	475	332	201	533	14,33%	12,07%
F323	Schwere depressive Episode mit psychotischen Symptomen	54	2	56	83	60	143	1,69%	3,24%
F328	Sonstige depressive Episoden	62	1	63	91	30	121	1,90%	2,74%
F329	Depressive Episode, nicht näher bezeichnet	704	337	1041	733	366	1099	31,41%	24,89%
F330	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig leichte Episode	1	1	2	30	30	60	0,06%	1,36%
F331	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig mittelgradige Episode	133	52	185	162	81	243	5,58%	5,50%
F332	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode ohne psychotische Symptome	80	32	112	109	61	170	3,38%	3,85%

F333	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode mit psychotischen Symptomen	2	1	3	60	30	90	0,09%	2,04%
F334	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig remittiert	1	2	3	30	60	90	0,09%	2,04%
F338	Sonstige rezidivierende depressive Störungen	1	2	3	30	60	90	0,09%	2,04%
F339	Rezidivierende depressive Störung, nicht näher bezeichnet	2	2	4	60	60	120	0,12%	2,72%
Gesamt Ergebnis		2231	1083	3314	2782	1634	4416		

3.9.15.2.6 Analyse der Diagnosen in der Off-Label-Gruppe

In der OLU-Gruppe waren 5.141 Diagnosen mit 6.491.061 Nennungen zu sichten. Von den 5.141 Diagnosen wurden unter der Annahme, daß es sich mit hoher Wahrscheinlichkeit um somatische Komorbiditäten ohne direkten Bezug zur Verordnung von Mirtazapin handelte, nur diejenigen geprüft, die psychische und neurologische Krankheiten oder Symptome adressieren (also aus Kapitel F und G und R der ICD).

Damit verblieben aus dem Kapitel F 280 Diagnosen mit 516.874 Nennungen (bei einer Gruppengröße von n=288.938). Damit war ein erheblicher Teil der nach ICD kodierbaren psychischen Krankheiten – abgesehen von denjenigen, die den in-label-use definieren – vertreten.

Zu den häufigsten Diagnosen gehörten Demenzen, Angststörungen, Angst und depressive Störung, gemischt, und Dysthymien (Tabelle 3.9.15.2.6.1); hier könnte die unspezifisch beruhigende und sedierende Wirkung von Mirtazapin den Off-Label-Use motiviert haben.

Tabelle 3.9.15.2.6.1: Verordnung von Mirtazapin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): die 50 am häufigsten genannten Diagnosen aus ICD-Kapitel F (78% der Nennungen aus Kapitel F, 139% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
F03	Nicht näher bezeichnete Demenz	31689	6,1%	11,0%
F459	Somatoforme Störung, nicht näher bezeichnet	29371	5,7%	10,2%
F432	Anpassungsstörungen	28665	5,5%	9,9%
F412	Angst und depressive Störung, gemischt	24243	4,7%	8,4%
F171	Psychische und Verhaltensstörungen durch Tabak: Schädlicher Gebrauch	17208	3,3%	6,0%
F480	Neurasthenie	15036	2,9%	5,2%
F419	Angststörung, nicht näher bezeichnet	14406	2,8%	5,0%
F341	Dysthymia	14223	2,8%	4,9%

F410	Panikstörung [episodisch paroxysmale Angst]	13152	2,5%	4,6%
F430	Akute Belastungsreaktion	12083	2,3%	4,2%
F411	Generalisierte Angststörung	11515	2,2%	4,0%
F102	Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol: Abhängigkeitssyndrom	11409	2,2%	3,9%
F001	Demenz bei Alzheimer-Krankheit, mit spätem Beginn (Typ 1)	10583	2,0%	3,7%
F450	Somatisierungsstörung	10037	1,9%	3,5%
F069	Nicht näher bezeichnete organische psychische Störung aufgrund einer Schädigung oder Funktionsstörung des Gehirns oder einer körperlichen Krankheit	8708	1,7%	3,0%
F439	Reaktion auf schwere Belastung, nicht näher bezeichnet	7985	1,5%	2,8%
F070	Organische Persönlichkeitsstörung	7349	1,4%	2,5%
F063	Organische affektive Störungen	7074	1,4%	2,4%
F4541	Chronische Schmerzstörung mit somatischen und psychischen Faktoren	7066	1,4%	2,4%
F101	Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol: Schädlicher Gebrauch	7051	1,4%	2,4%
F019	Vaskuläre Demenz, nicht näher bezeichnet	6591	1,3%	2,3%
F172	Psychische und Verhaltensstörungen durch Tabak: Abhängigkeitssyndrom	6086	1,2%	2,1%
F200	Paranoide Schizophrenie	5886	1,1%	2,0%
F458	Sonstige somatoforme Störungen	5571	1,1%	1,9%
F051	Delir bei Demenz	5066	1,0%	1,8%
F510	Nichtorganische Insomnie	5029	1,0%	1,7%
F009	Demenz bei Alzheimer-Krankheit, nicht näher bezeichnet	4653	0,9%	1,6%
F29	Nicht näher bezeichnete nichtorganische Psychose	4608	0,9%	1,6%
F519	Nichtorganische Schlafstörung, nicht näher bezeichnet	4552	0,9%	1,6%
F002	Demenz bei Alzheimer-Krankheit, atypische oder gemischte Form	4501	0,9%	1,6%
F431	Posttraumatische Belastungsstörung	4427	0,9%	1,5%
F192	Psychische und Verhaltensstörungen durch multiplen Substanzgebrauch und Konsum anderer psychotroper Substanzen: Abhängigkeitssyndrom	3928	0,8%	1,4%
F018	Sonstige vaskuläre Demenz	3914	0,8%	1,4%
F013	Gemischte kortikale und subkortikale vaskuläre Demenz	3551	0,7%	1,2%
F209	Schizophrenie, nicht näher bezeichnet	3275	0,6%	1,1%
F522	Versagen genitaler Reaktionen	3223	0,6%	1,1%
F452	Hypochondrische Störung	3118	0,6%	1,1%
F99	Psychische Störung ohne nähere Angabe	3098	0,6%	1,1%
F067	Leichte kognitive Störung	3095	0,6%	1,1%
F112	Psychische und Verhaltensstörungen durch Opioide: Abhängigkeitssyndrom	3078	0,6%	1,1%
F451	Undifferenzierte Somatisierungsstörung	2940	0,6%	1,0%

F100	Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol: Akute Intoxikation [akuter Rausch]	2882	0,6%	1,0%
F132	Psychische und Verhaltensstörungen durch Sedativa oder Hypnotika: Abhängigkeitssyndrom	2849	0,6%	1,0%
F4540	Anhaltende somatoforme Schmerzstörung	2800	0,5%	1,0%
F103	Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol: Entzugssyndrom	2670	0,5%	0,9%
F079	Nicht näher bezeichnete organische Persönlichkeits- und Verhaltensstörung aufgrund einer Krankheit, Schädigung oder Funktionsstörung des Gehirns	2659	0,5%	0,9%
F220	Wahnhafte Störung	2543	0,5%	0,9%
F062	Organische wahnhafte [schizophreniforme] Störung	2348	0,5%	0,8%
F011	Multiinfarkt-Demenz	2251	0,4%	0,8%
F068	Sonstige näher bezeichnete organische psychische Störungen aufgrund einer Schädigung oder Funktionsstörung des Gehirns oder einer körperlichen Krankheit	2198	0,4%	0,8%

Aus dem Kapitel G verblieben 321 Diagnosen mit 324.410 Nennungen (bei einer Gruppengröße von n=288.938). Demenzen und Schlafstörungen gehörten zu den am häufigsten genannten Diagnosen (Tabelle 3.9.15.2.6.2); die unspezifisch beruhigende und sedierende Wirkung von Mirtazapin könnte den Off-Label-Use motiviert haben (Tab. 3.9.15.2.6.2).

Tabelle 3.9.15.2.6.2: Verordnung von Mirtazapin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): die 20 am häufigsten genannten Diagnosen aus ICD-Kapitel G (58% der Nennungen aus Kapitel G, 65% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
G479	Schlafstörung, nicht näher bezeichnet	28555	8,8%	9,9%
G470	Ein- und Durchschlafstörungen	22136	6,8%	7,7%
G629	Polyneuropathie, nicht näher bezeichnet	14447	4,5%	5,0%
G439	Migräne, nicht näher bezeichnet	10526	3,2%	3,6%
G301	Alzheimer-Krankheit mit spätem Beginn	10393	3,2%	3,6%
G560	Karpaltunnel-Syndrom	10116	3,1%	3,5%
G819	Hemiparese und Hemiplegie, nicht näher bezeichnet	9376	2,9%	3,2%
G632	Diabetische Polyneuropathie	9118	2,8%	3,2%
G409	Epilepsie, nicht näher bezeichnet	8571	2,6%	3,0%
G2090	Primäres Parkinson-Syndrom, nicht näher bezeichnet: Ohne Wirkungsfluktuation	8477	2,6%	2,9%
G810	Schlaffe Hemiparese und Hemiplegie	7949	2,5%	2,8%
G442	Spannungskopfschmerz	6749	2,1%	2,3%
G2581	Syndrom der unruhigen Beine [Restless-Legs-Syndrom]	6575	2,0%	2,3%
G309	Alzheimer-Krankheit, nicht näher bezeichnet	6547	2,0%	2,3%

G4739	Schlafapnoe, nicht näher bezeichnet	5103	1,6%	1,8%
G811	Spastische Hemiparese und Hemiplegie	4703	1,4%	1,6%
G551	Kompression von Nervenwurzeln und Nervenplexus bei Bandscheibenschäden	4693	1,4%	1,6%
G4731	Obstruktives Schlafapnoe-Syndrom	4432	1,4%	1,5%
G510	Fazialisparese	4245	1,3%	1,5%
G4592	Zerebrale transitorische Ischämie, nicht näher bezeichnet: Komplette Rückbildung innerhalb von 1 bis 24 Stunden	3956	1,2%	1,4%

Aus dem Kapitel R verblieben 227 Diagnosen mit 476.946 Nennungen (bei einer Gruppengröße von n=288.938). Unter den Diagnosen aus ICD-Kapitel R fand sich nur R451 (Ruhelosigkeit und Erregung) als mögliches primäres Motiv für die Verordnung von Mirtazapin (Tab. 3.9.15.2.6.3).

Tabelle 3.9.15.2.6.3: Verordnung von Mirtazapin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): die 20 am häufigsten genannten Diagnosen aus ICD-Kapitel R (55% der Nennungen aus Kapitel R, 90% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
R32	Nicht näher bezeichnete Harninkontinenz	34011	7,1%	11,8%
R522	Sonstiger chronischer Schmerz	22962	4,8%	7,9%
R42	Schwindel und Taumel	22766	4,8%	7,9%
R15	Stuhlinkontinenz	18616	3,9%	6,4%
R11	Übelkeit und Erbrechen	14707	3,1%	5,1%
R060	Dyspnoe	13813	2,9%	4,8%
R268	Sonstige und nicht näher bezeichnete Störungen des Ganges und der Mobilität	13583	2,8%	4,7%
R51	Kopfschmerz	13196	2,8%	4,6%
R53	Unwohlsein und Ermüdung	12809	2,7%	4,4%
R104	Sonstige und nicht näher bezeichnete Bauchschmerzen	11993	2,5%	4,2%
R451	Ruhelosigkeit und Erregung	11354	2,4%	3,9%
R55	Synkope und Kollaps	11128	2,3%	3,9%
R529	Schmerz, nicht näher bezeichnet	8435	1,8%	2,9%
R103	Schmerzen mit Lokalisation in anderen Teilen des Unterbauches	8199	1,7%	2,8%
R600	Umschriebenes Ödem	7965	1,7%	2,8%
R101	Schmerzen im Bereich des Oberbauches	7651	1,6%	2,6%
R074	Brustschmerzen, nicht näher bezeichnet	7264	1,5%	2,5%
R470	Dysphasie und Aphasie	6824	1,4%	2,4%
R391	Sonstige Miktionsstörungen	6813	1,4%	2,4%
R05	Husten	6719	1,4%	2,3%

Schließlich wurden die Häufigkeiten (Anteil an der Gruppe) der Nennungen aller ICD-Kodes der OLU-Gruppe mit den Häufigkeiten derselben Kodes der ILU-Gruppe verglichen. Alle Kodes der OLU-Gruppe wurden auch in der ILU-Gruppe angetroffen. Das bedeutet, daß in der ILU-Gruppe alle Diagnosen als Komorbiditäten oder Diagnosewechsel im Beobachtungszeitraum vertreten waren, die in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use hätten motiviert haben können, sofern es sich

nicht um scheinbaren Off-Label-Use infolge unvollständiger Kodierung handelte. 1.705 Kodes waren in der OLU-Gruppe häufiger als in der ILU-Gruppe und 3.436 Kodes in der ILU-Gruppe (Abb. 3.9.15.2.6.1). Formallogisch kann nicht davon ausgegangen werden, nur die in der OLU-Gruppe häufigeren Diagnosen kämen als Motiv für einen Off-Label-Use in Frage, denn z.B. eine Komorbidität in der ILU-Gruppe kann sehr wohl in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use initiiert haben. Zu den – nicht zwangsläufig disjunkten - Diagnosen mit den größten Unterschieden der Häufigkeiten gehörten Demenzen (Tab. 3.9.15.2.6.4); die OLU- und ILU-Gruppe erwiesen sich als sehr ähnlich.

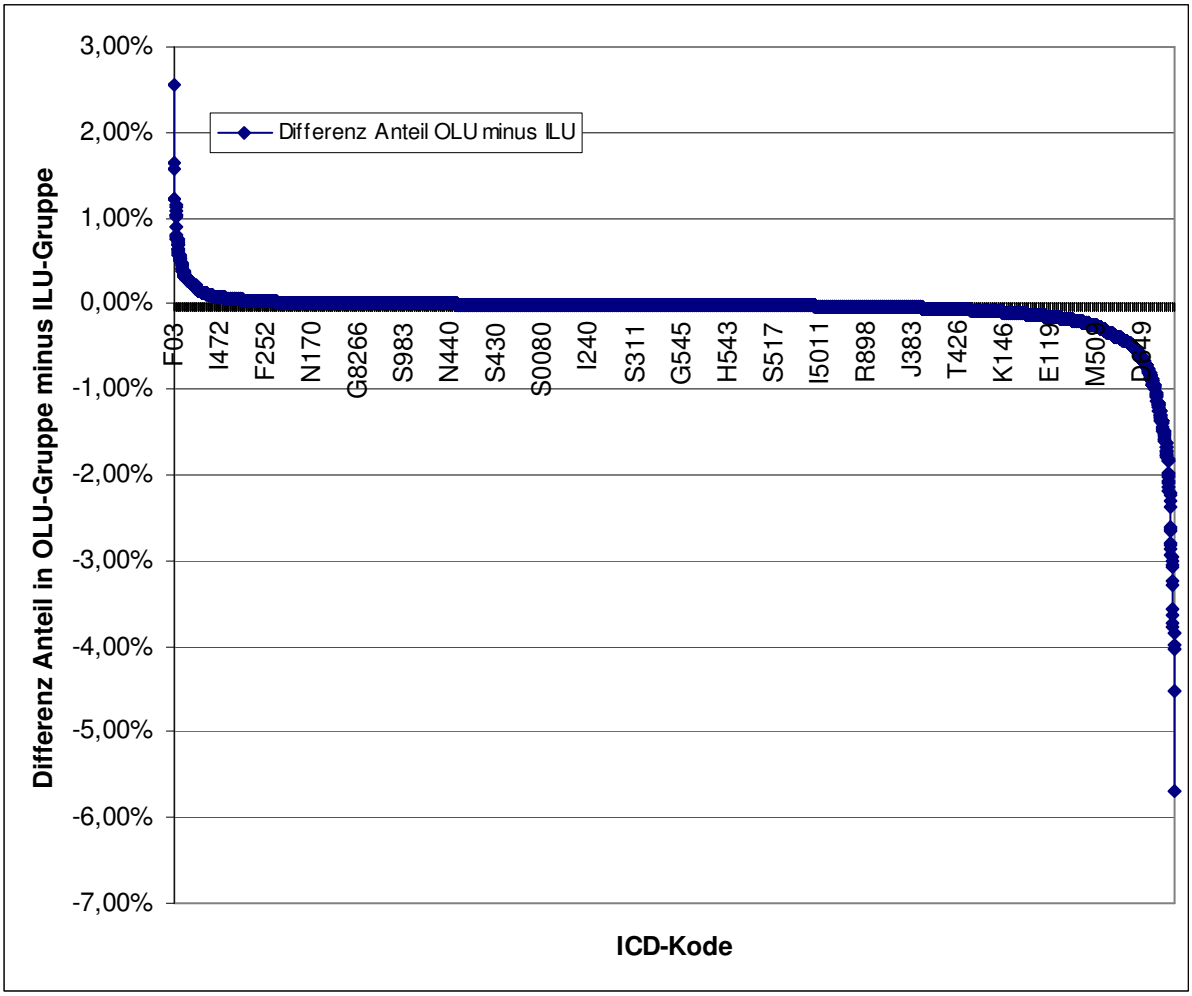


Abbildung 3.9.15.2.6.1: Verordnung von Mirtazapin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) aller Diagnosen der OLU-Gruppe

Tabelle 3.9.15.2.6.4: Verordnung von Mirtazapin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Die 10 Diagnosen mit den größten Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) aller Diagnosen (88% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	Differenz Anteil OLU minus ILU	ErsterWert von Anteil an ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an OLU-Gruppe	ErsterWert von ICD_TITEL_2010/2011
F03	2,56%	8,40%	10,97%	Nicht näher bezeichnete Demenz
R15	1,65%	4,79%	6,44%	Stuhlinkontinenz
R32	1,57%	10,20%	11,77%	Nicht näher bezeichnete Harninkontinenz
F001	1,23%	2,43%	3,66%	Demenz bei Alzheimer-Krankheit, mit spätem Beginn (Typ 1)
G301	1,22%	2,38%	3,60%	Alzheimer-Krankheit mit spätem Beginn
I4811	1,17%	4,11%	5,28%	Vorhofflimmern: Chronisch
I4819	1,13%	5,09%	6,22%	Vorhofflimmern: Nicht näher bezeichnet
Z921	1,09%	7,19%	8,28%	Dauertherapie (gegenwärtig) mit Antikoagulanzien in der Eigenanamnese
I259	1,04%	13,13%	14,17%	Chronische ischämische Herzkrankheit, nicht näher bezeichnet
E1190	1,03%	16,74%	17,77%	Nicht primär insulinabhängiger Diabetes mellitus [Typ-2-Diabetes]: Ohne Komplikationen: Nicht als entgleist bezeichnet

3.9.15.3 Bewertung:

Mirtazapin wurde wahrscheinlich mit etwa 23% off-label verordnet bei Indikationen aus dem gesamten Spektrum psychischer Krankheiten, wobei aber nicht zu ermessen ist, welchem Anteil eine – durch Nicht-Kodieren der eigentlich indizierenden zugelassenen Nebendiagnose - unvollständige Kodierung zugrunde liegt. Unter diesen psychischen Krankheiten dominierten solche, die mit Unruhe und Schlafstörungen verbunden zu sein pflegen (Demenzen, Angststörungen), so daß die beruhigenden und sedierenden Wirkungen von Mirtazapin den Off-Label-Use motiviert haben können. Es kann nicht belastbar abgeschätzt werden, wie vollständig diese Indikationen den Off-Label-Use aufklären.

Psychopharmaka werden – aus guten Gründen – für spezifische diagnostische Entitäten zugelassen werden, diese Entitäten stellen aber „nur“ historisch gewachsene Konstrukte ohne objektive, externe Validierungskriterien dar. Infolge dessen wird in der Praxis die Psychopharmakotherapie durch Syndrome und Symptome indiziert, also unabhängig von der in der ICD niedergelegten und hypothetisch nosologischen Klassifikation. Dies führt – in besagter Praxis – auch dazu, daß der Arzt pflichtgemäß den zum verordneten Arzneimittel passenden ICD-Kode kodieren mag, auch wenn er „zweifelt“, ob dieser Kode tatsächlich zum Patienten „passt“. Das lässt sich nicht quantifizieren, spiegelt sich aber indirekt in der Dominanz unspezifischer Kodes wider.

Das Mindestalter wurde bei mehr als 2‰ der Patienten, denen Mirtazapin im Beobachtungszeitraum mindestens einmal verordnet wurde, also in relevantem Maße, unterschritten.

Das weibliche Geschlecht hatte einen Anteil von etwa 66% an den Versicherten, was etablierten epidemiologischen Befunden zur Depression.

3.9.15.3.1 OLU-Relevanz aus Perspektive seltener Krankheiten

Da psychische Krankheiten historisch gewachsene Konstrukte und Konventionen darstellen, die bisher nicht durch eindeutige – z.B. biologische – Marker abschließend definiert werden können, ist es bisher letztlich kaum möglich, seltene psychische Krankheiten entsprechend internationalen Definitionen von anderen Krankheiten abschließend abzugrenzen, soweit die psychische Störung nicht als Symptom einer anderen Krankheit erkannt wurde. Wurde aber die psychische Störung als Symptom einer anderen – somatischen - Krankheit erkannt, dann wird diese Krankheit und die psychische Störung allenfalls syndromal als Komorbidität kodiert (und die Zuständigkeit wechselt vom Fachgebiet der Psychiatrie in das jeweils zuständige somatische Fachgebiet). Folglich gibt es bisher keine psychische Krankheit, die aus sich selbst heraus die Kriterien einer seltenen Krankheit erfüllen würde. Das kann sich ändern, wenn sich durch Biomarker, z.B. molekulargenetische Biomarker, spezifische Entitäten von den hochprävalenten psychischen Krankheiten nach derzeitiger rein phänomenologischer Klassifikation abgrenzen lassen.

Abgesehen davon könnten Antidepressiva wie Mirtazapin auch bei Fehlen einer zugelassenen Indikation zur Behandlung singulärer Symptome einer seltenen Krankheit eingesetzt werden. Hierzu wurde für Mirtazapin kein Beispiel gefunden.

3.9.15.3.2 OLU-Relevanz aus quantitativer Perspektive

Wahrscheinlich etwa 23% (mit nicht zu ermessendem Anteil zugrunde liegender unvollständiger Kodierung) der Verordnungen (mindestens eine Dosis an eine Person) von Mirtazapin gelten dem Off-Label-Use am ehesten zur symptomatischen Behandlung von Unruhe und Schlafstörungen.

Das Mindestalter wurde bei mehr als 2‰ der Patienten, denen Mirtazapin im Beobachtungszeitraum mindestens einmal verordnet wurde, also in relevantem Maße, unterschritten.

3.9.16 Moclobemid (N06AG02)

3.9.16.1 Anwendungsgebiete (1997/2008/2014)

Medikamentös behandlungsbedürftige depressive Syndrome. Moclobemid wurde in klinischen Studien überwiegend an Patienten mit einer „Major Depression“ nach DSM-III-R geprüft.

Soziale Phobie (im Rahmen eines therapeutischen Gesamtkonzepts).

Die optimale Behandlungsdauer ist nicht formal festgeschrieben.

Als Mindestalter wurden 18 Jahre angenommen, auch wenn die Vorgaben zwischen verschiedenen Fertigarzneimitteln zu variieren scheinen („Da keine klinischen Daten vorliegen, ist von der Anwendung von Moclobemid bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren abzuraten“; „Moclobemid darf nicht angewandt werden, ... bei Kindern, da ausreichende klinische Erfahrungen bei dieser Gruppe von Patienten nicht vorliegen“).

Operationalisierung der Anwendungsgebiete:

- R45.8 Sonstige Symptome, die die Stimmung betreffen - Suizidalität, Suizidgedanken
- F06.3 Organische affektive Störungen
- F25.1 Schizoaffektive 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
- F41.2 Angst und depressive Störung, gemischt
- F40.1 Soziale Phobien

Kritik der Operationalisierung:

Die Operationalisierbarkeit wurde wegen der impliziten Einschränkung („überwiegend an Patienten mit einer „Major Depression“ nach DSM-III-R geprüft“) nur als gut bewertet, auch wenn Kontraindikationen – wie generell – aus Gründen der Effizienz nicht berücksichtigt werden konnten.

3.9.16.2 Ergebnisse:

3.9.16.2.1 Übersicht: Verordnungen nach Altersgruppen

Mit Moclobemid wurden n=26.826 (OLU + ILU) bzw. n=26.197 (ILU + IOLU) behandelt (Tab. 3.9.16.2.1.1). Bei 99,93% der Patienten standen der Auswertung ambulant und ggf. anläßlich eines stationären Aufenthaltes im Beobachtungszeitraum kodierte Diagnosen, bei dem Rest ausschließlich anläßlich eines stationären Aufenthaltes kodierte Diagnosen zur Verfügung.

Patienten mit IOLU machten nur etwa 74% der OLU-Patienten aus; weshalb auf gesonderte Sichtung der Diagnosen in der IOLU-Gruppe verzichtet wurde. In erster Betrachtung gemäß Operationalisierung betrug ILU 91%, OLU 9% und IOLU 7%.

Tabelle 3.9.16.2.1.1: Verordnung von Moclobemid im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU)

	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU	Anteil IOLU an OLU	Anteil ambulant
	1765	24432	2394	73,73%	
total	26197		26826		
total	6,7%	91,1%	8,9%		
ambulant	2080	24012	2794	74,45%	
	26092	98,28%	26806		99,93%
	8,0%	89,6%	10,4%		

Die drei Gruppen (ILU, OLU, IOLU) wiesen – soweit die Datenschutzregelung dies ermessen lässt – ähnliche Altersverteilungen mit Häufungen in der 4. bis 8. Dekade auf (Tab. 3.9.16.2.1.2, Abb. 3.9.16.2.2.1).

Tabelle 3.9.16.2.1.2: Verordnung von Moclobemid im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU
< 1			
1 < 14	30	30	30
14 < 18	30	46	30
18 < 30	147	1891	194
30 < 40	184	2587	239
40 < 50	319	5170	408
50 < 60	316	5855	405
60 < 70	238	3535	329
70 < 80	284	3232	392
80 < 90	230	1836	349
90 < 100	33	266	60
>= 100		30	30
subtotal min	1753	24420	2379
subtotal max	1811	24478	2466
total min	26173		26799
total max	26289		26944
total min	6,7%	91,1%	8,9%
total max	6,9%	90,8%	9,2%

3.9.16.2.2 Übersicht: Verordnungen nach Geschlecht und Altersgruppen

Bei einem Anteil von etwa 59% Frauen („1“) lag die Quote des OLU bei Männern („2“) um etwa relativ 20% höher als bei Frauen (Tab. 3.9.16.2.2.1, Abb. 3.9.16.2.2.1).

Tabelle 3.9.16.2.2.1: Verordnung von Moclobemid im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht (1=w, 2=m) (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	SEX	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU	SEX	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU
< 1	1				2	0	0	0
1 < 14	1	30	30	30	2	30	30	30
14 < 18	1	30	30	30	2	30	30	30
18 < 30	1	67	1017	87	2	80	874	107
30 < 40	1	81	1406	106	2	103	1181	133
40 < 50	1	158	2941	208	2	161	2229	200
50 < 60	1	148	3253	188	2	168	2602	217
60 < 70	1	112	2075	150	2	126	1460	179
70 < 80	1	159	2166	225	2	125	1066	167
80 < 90	1	164	1434	253	2	66	402	96
90 < 100	1	30	230	54	2	30	36	30
>= 100	1		30		2	0	30	30
subtotal min		892	14525	1273		832	9853	1103
subtotal max		979	14612	1331		919	9940	1219
total min		15417		15798		10685		10956
total max		15591		15943		10859		11159
total min		5,8%	91,9%	8,1%		7,8%	89,9%	10,1%
total max		6,3%	91,7%	8,3%		8,5%	89,1%	10,9%
total min								26754
total max								27102
total min				59,0%				41,0%
total max				58,8%				41,2%

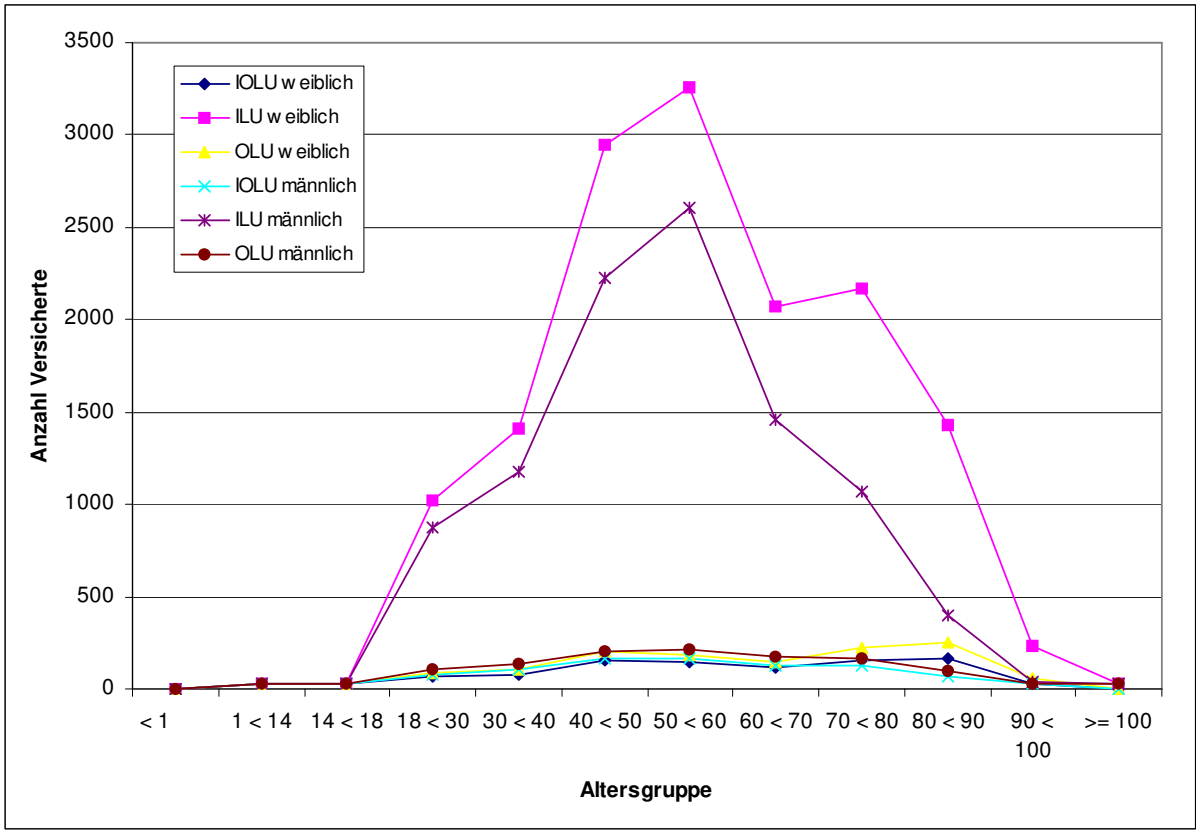


Abbildung 3.9.16.2.2.1: Verordnung von Moclobemid im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht

3.9.16.2.3 Analyse der Diagnosen in der In-Label-Gruppe

In der ILU-Gruppe fanden sich 60.608 Nennungen von Kodes gemäß Operationalisierung, also mehr als das Doppelte der Größe der ILU-Gruppe (Tab. 3.9.16.2.3.1). Ursachen können nur Mehrfachkodierungen sein, also Komorbiditäten und oder infolge zwischen Ärzten und über die Quartale variierender Kodiergewohnheiten wechselnde Kodes, auch unterschiedliche Kodes zum selben Sachverhalt. Dennoch ist sicher, daß jedem Versicherten der ILU-Gruppe mindestens einmal einer dieser In-Label-Kodes zugeordnet wurde.

Tabelle 3.9.16.2.3.1: Verordnung von Moclobemid im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU): Versicherte mit Nennung der Indikationen

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen	Anteil an ILU total
F063	Organische affektive Störungen	483	0,8%	1,98%
F251	Schizoaffektive Störung, gegenwärtig depressiv	284	0,5%	1,16%
F313	Bipolare affektive Störung, gegenwärtig leichte oder mittelgradige depressive Episode	418	0,7%	1,71%
F314	Bipolare affektive Störung, gegenwärtig schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome	380	0,6%	1,56%

F315	Bipolare affektive Psychose, gegenwärtig schwere depressive Episode mit psychotischen Symptomen	93	0,2%	0,38%
F316	Bipolare affektive Psychose, gegenwärtig gemischte Episode	128	0,2%	0,52%
F320	Leichte depressive Episode	1774	2,9%	7,26%
F321	Mittelgradige depressive Episode	7103	11,7%	29,07%
F322	Schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome	5162	8,5%	21,13%
F323	Schwere depressive Episode mit psychotischen Symptomen	802	1,3%	3,28%
F328	Sonstige depressive Episoden	2266	3,7%	9,27%
F329	Depressive Episode, nicht näher bezeichnet	14749	24,3%	60,37%
F330	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig leichte Episode	1314	2,2%	5,38%
F331	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig mittelgradige Episode	5744	9,5%	23,51%
F332	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode ohne psychotische Symptome	4229	7,0%	17,31%
F333	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode mit psychotischen Symptomen	825	1,4%	3,38%
F334	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig remittiert	614	1,0%	2,51%
F338	Sonstige rezidivierende depressive Störungen	638	1,1%	2,61%
F339	Rezidivierende depressive Störung, nicht näher bezeichnet	2942	4,9%	12,04%
F341	Dysthymia	4651	7,7%	19,04%
F380	Andere einzelne affektive Störungen	30	0,0%	0,12%
F381	Andere rezidivierende affektive Störungen	30	0,0%	0,12%
F388	Sonstige näher bezeichnete affektive Störungen	38	0,1%	0,16%
F39	Nicht näher bezeichnete affektive Störung	73	0,1%	0,30%
F401	Soziale Phobien	1705	2,8%	6,98%
F412	Angst und depressive Störung, gemischt	3807	6,3%	15,58%
R458	Sonstige Symptome, die die Stimmung betreffen	326	0,5%	1,33%
		60608	100,0%	248,07%
	ILU total			24432

Quantitativ führend war die „Depressive Episode, nicht näher bezeichnet“, gefolgt von „Mittelgradige depressive Episode“. Die Dominanz der „Depressiven Episode, nicht näher bezeichnet“ signalisiert einen Trend zu unspezifischem Kodieren.

3.9.16.2.4 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen

Das Mindestalter gemäß zugelassenen Anwendungsgebieten wurde mit 18 Jahren angenommen. Gemäß Tabellen 3.9.16.2.2.1 und 3.9.16.2.4.1 waren, soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung zulässt, etwa 1,8%o bis 5%o der Patienten jünger als 18 Jahre. Es handelte sich gemäß Datenschutzregelung um 49 bis 136 Patienten.

Tabelle 3.9.16.2.4.1: Verordnung von Moclobemid im Alter von <18 Jahren (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	IOLU	ILU	OLU	ILU+OLU
0 < 18 min	0,00764%	0,17538%	0,00746%	0,183%
0 < 18 max	0,22823%	0,28207%	0,22268%	0,505%

3.9.16.2.5 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen nach Geschlecht

Das Mindestalter gemäß zugelassenen Anwendungsgebieten wurde mit 18 Jahren angenommen. Gemäß Tab. 3.9.16.2.2.1 und Tab. 3.9.16.2.5.1 konnten infolge der Datenschutzregelung Unterschiede zwischen den Geschlechtern nicht sinnvoll quantifiziert werden.

Tabelle 3.9.16.2.5.1: Verordnung von Moclobemid bei Kindern und Jugendlichen als Anteil aller Verordnungen gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU), differenziert nach Geschlecht (max/min gemäß Datenschutzregelung; 1=w, 2=m).

AGEGROUP	SEX	IOLU	ILU	OLU	SEX	IOLU	ILU	OLU
0 < 18 min	1	0,013%	0,013%	0,013%	2	0,019%	0,018%	0,018%
0 < 18 max	1	0,385%	0,376%	0,376%	2	0,553%	0,538%	0,538%

Die Verteilung der Häufigkeiten der Anwendung gemäß Operationalisierung (ILU) bei Patienten jünger als 18 Jahre (Tab. 3.27.2.5.2) konnte mit der Verteilung im Gesamtkollektiv infolge der Datenschutzregelung nicht sinnvoll verglichen werden. Eine analoge Betrachtung von Patienten dieser Altersgruppe ohne Anwendung gemäß Operationalisierung (OLU) scheiterte daran, daß infolge der Datenschutzregelung keine Daten zur Verfügung standen. Es konnte hier also der Frage, in welchen Indikationen (Diagnosen) bei Kindern und Jugendlichen entgegen der Zulassung Moclobemid verordnet wurde, nicht nachgegangen werden.

Tabelle 3.9.16.2.5.2: Verordnung von Moclobemid an Patienten jünger als 18 Jahre mit Diagnosen (Nennungen) gemäß Operationalisierung (ILU) (max/min gemäß Datenschutzregelung)

		GESCHLECHT			GESCHLECHT		
ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	weiblich min	männlich min	gesamt min	weiblich max	männlich max	gesamt max
F320	Leichte depressive Episode	2	1	3	60	30	90
F321	Mittelgradige depressive Episode	2	2	4	60	60	120
F322	Schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome	2	2	4	60	60	120
F323	Schwere depressive Episode mit psychotischen Symptomen		1	1		30	30
F328	Sonstige depressive Episoden		1	1		30	30

F329	Depressive Episode, nicht näher bezeichnet	2	2	4	60	60	120
F330	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig leichte Episode		1	1		30	30
F331	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig mittelgradige Episode	2	1	3	60	30	90
F332	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode ohne psychotische Symptome	1	1	2	30	30	60
F334	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig remittiert	1		1	30		30
F339	Rezidivierende depressive Störung, nicht näher bezeichnet		1	1		30	30
F341	Dysthymia	1	1	2	30	30	60
F39	Nicht näher bezeichnete affektive Störung	1		1	30		30
F401	Soziale Phobien	2	2	4	60	60	120
F412	Angst und depressive Störung, gemischt	2	1	3	60	30	90
Gesamt Ergebnis		18	17	35	540	510	1050

3.9.16.2.6 Analyse der Diagnosen in der Off-Label-Gruppe

In der OLU-Gruppe waren 210 Diagnosen mit 21.437 Nennungen zu sichten. Von den 210 Diagnosen wurden unter der Annahme, daß es sich mit hoher Wahrscheinlichkeit um somatische Komorbiditäten ohne direkten Bezug zur Verordnung von Moclobemid handelte, nur diejenigen geprüft, die psychische und neurologische Krankheiten oder Symptome adressieren (also aus Kapitel F und G und R der ICD).

Damit verblieben aus dem Kapitel F 21 Diagnosen mit 2.323 Nennungen (bei einer Gruppengröße von n=2.394). Damit war nur ein kleiner Teil der nach ICD kodierbaren psychischen Krankheiten – abgesehen von denjenigen, die den in-label-use definieren – vertreten.

Tabelle 3.9.16.2.6.1: Verordnung von Moclobemid außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): die genannten Diagnosen aus Kapitel F (63% der Nennungen, 97% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
F03	Nicht näher bezeichnete Demenz	253	10,9%	10,6%
F432	Anpassungsstörungen	244	10,5%	10,2%

F459	Somatoforme Störung, nicht näher bezeichnet	225	9,7%	9,4%
F411	Generalisierte Angststörung	197	8,5%	8,2%
F419	Angststörung, nicht näher bezeichnet	176	7,6%	7,4%
F410	Panikstörung [episodisch paroxysmale Angst]	171	7,4%	7,1%
F480	Neurasthenie	122	5,3%	5,1%
F200	Paranoide Schizophrenie	117	5,0%	4,9%
F171	Psychische und Verhaltensstörungen durch Tabak: Schädlicher Gebrauch	109	4,7%	4,6%
F450	Somatisierungsstörung	104	4,5%	4,3%
F069	Nicht näher bezeichnete organische psychische Störung aufgrund einer Schädigung oder Funktionsstörung des Gehirns oder einer körperlichen Krankheit	89	3,8%	3,7%
F102	Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol: Abhängigkeitssyndrom	78	3,4%	3,3%
F29	Nicht näher bezeichnete nichtorganische Psychose	74	3,2%	3,1%
F070	Organische Persönlichkeitsstörung	71	3,1%	3,0%
F101	Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol: Schädlicher Gebrauch	53	2,3%	2,2%
F522	Versagen genitaler Reaktionen	48	2,1%	2,0%
F001	Demenz bei Alzheimer-Krankheit, mit spätem Beginn (Typ 1)	47	2,0%	2,0%
F900	Einfache Aktivitäts- und Aufmerksamkeitsstörung	39	1,7%	1,6%
F019	Vaskuläre Demenz, nicht näher bezeichnet	38	1,6%	1,6%
F439	Reaktion auf schwere Belastung, nicht näher bezeichnet	38	1,6%	1,6%
F430	Akute Belastungsreaktion	30	1,3%	1,3%
			2323	2394

Zu den häufigsten Diagnosen gehörten Demenzen, Anpassungsstörungen, Somatoforme Störungen, Angststörungen, Schizophrenien (Tabelle 3.9.16.2.6.1), weniger häufig Aktivitäts- und Aufmerksamkeitsstörungen und Hyperkinetische Störung (ADHS). In der Literatur werden Negativ-Symptome der Schizophrenie sowie ADHS als off-label-Indikationen für Moclobemid diskutiert.

Aus dem Kapitel G verblieben 13 Diagnosen mit 866 Nennungen (bei einer Gruppengröße von n=2.394). Unter den Diagnosen (Tabelle 3.9.16.2.6.2) fanden sich keine, die den Off-Label-Use sinnvoll hätten motiviert haben können.

Tabelle 3.9.16.2.6.2: Verordnung von Moclobemid außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): die genannten Diagnosen aus ICD-Kapitel G (100% der Nennungen aus Kapitel G, 36% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
G479	Schlafstörung, nicht näher bezeichnet	105	12,1%	4,4%

G819	Hemiparese und Hemiplegie, nicht näher bezeichnet	105	12,1%	4,4%
G629	Polyneuropathie, nicht näher bezeichnet	99	11,4%	4,1%
G409	Epilepsie, nicht näher bezeichnet	79	9,1%	3,3%
G632	Diabetische Polyneuropathie	79	9,1%	3,3%
G560	Karpaltunnel-Syndrom	75	8,7%	3,1%
G810	Schlaffe Hemiparese und Hemiplegie	69	8,0%	2,9%
G439	Migräne, nicht näher bezeichnet	53	6,1%	2,2%
G301	Alzheimer-Krankheit mit spätem Beginn	43	5,0%	1,8%
G359	Multiple Sklerose, nicht näher bezeichnet	43	5,0%	1,8%
G4731	Obstruktives Schlafapnoe-Syndrom	40	4,6%	1,7%
G309	Alzheimer-Krankheit, nicht näher bezeichnet	39	4,5%	1,6%
G4739	Schlafapnoe, nicht näher bezeichnet	37	4,3%	1,5%
			866	2394

Aus dem Kapitel R verblieben 19 Diagnosen mit 1.543 Nennungen (bei einer Gruppengröße von n=2.394). Unter den Diagnosen aus ICD-Kapitel R (Tab. 3.9.16.2.6.3) fanden sich keine, die den Off-Label-Use hätten plausibel motiviert haben können (eher solche, die Ausdruck von Nebenwirkungen von Moclobemid sein könnten).

Tabelle 3.9.16.2.6.3: Verordnung von Moclobemid außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): die genannten Diagnosen aus ICD-Kapitel R (100% der Nennungen aus Kapitel R, 49% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
R32	Nicht näher bezeichnete Harninkontinenz	259	16,8%	10,8%
R42	Schwindel und Taumel	176	11,4%	7,4%
R15	Stuhlinkontinenz	134	8,7%	5,6%
R522	Sonstiger chronischer Schmerz	115	7,5%	4,8%
R268	Sonstige und nicht näher bezeichnete Störungen des Ganges und der Mobilität	109	7,1%	4,6%
R51	Kopfschmerz	100	6,5%	4,2%
R53	Unwohlsein und Ermüdung	93	6,0%	3,9%
R11	Übelkeit und Erbrechen	87	5,6%	3,6%
R060	Dyspnoe	75	4,9%	3,1%
R55	Synkope und Kollaps	56	3,6%	2,3%
R103	Schmerzen mit Lokalisation in anderen Teilen des Unterbauches	53	3,4%	2,2%
R104	Sonstige und nicht näher bezeichnete Bauchschmerzen	50	3,2%	2,1%
R470	Dysphasie und Aphasie	39	2,5%	1,6%
R600	Umschriebenes Ödem	39	2,5%	1,6%
R05	Husten	34	2,2%	1,4%
R391	Sonstige Miktionsstörungen	32	2,1%	1,3%
R529	Schmerz, nicht näher bezeichnet	31	2,0%	1,3%
R609	Ödem, nicht näher bezeichnet	31	2,0%	1,3%
R074	Brustschmerzen, nicht näher bezeichnet	30	1,9%	1,3%

			1543	2394

Schließlich wurden die Häufigkeiten (Anteil an der Gruppe) der Nennungen aller ICD-Kodes der OLU-Gruppe mit den Häufigkeiten derselben Kodes der ILU-Gruppe verglichen. Alle Kodes der OLU-Gruppe wurden – soweit die Datenschutzregelung erlaubt - auch in der ILU-Gruppe angetroffen. Das bedeutet, daß in der ILU-Gruppe alle Diagnosen als Komorbiditäten oder Diagnosewechsel im Beobachtungszeitraum vertreten waren, die in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use hätten motiviert haben können, sofern es sich nicht um scheinbaren Off-Label-Use infolge unvollständiger Kodierung handelte. 51 Kodes waren in der OLU-Gruppe häufiger als in der ILU-Gruppe und 159 Kodes in der ILU-Gruppe (Abb. 3.9.16.2.6.1). Formallogisch kann nicht davon ausgegangen werden, nur die in der OLU-Gruppe häufigeren Diagnosen kämen als Motiv für einen Off-Label-Use in Frage, denn z.B. eine Komorbidität in der ILU-Gruppe kann sehr wohl in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use initiiert haben.

Zu den – nicht zwangsläufig disjunkten - Diagnosen mit den größten Unterschieden der Häufigkeiten gehörten Demenzen, Schizophrenien und mit Abstand Aktivitäts- und Aufmerksamkeitsstörung (Tab. 3.9.16.2.6.4).

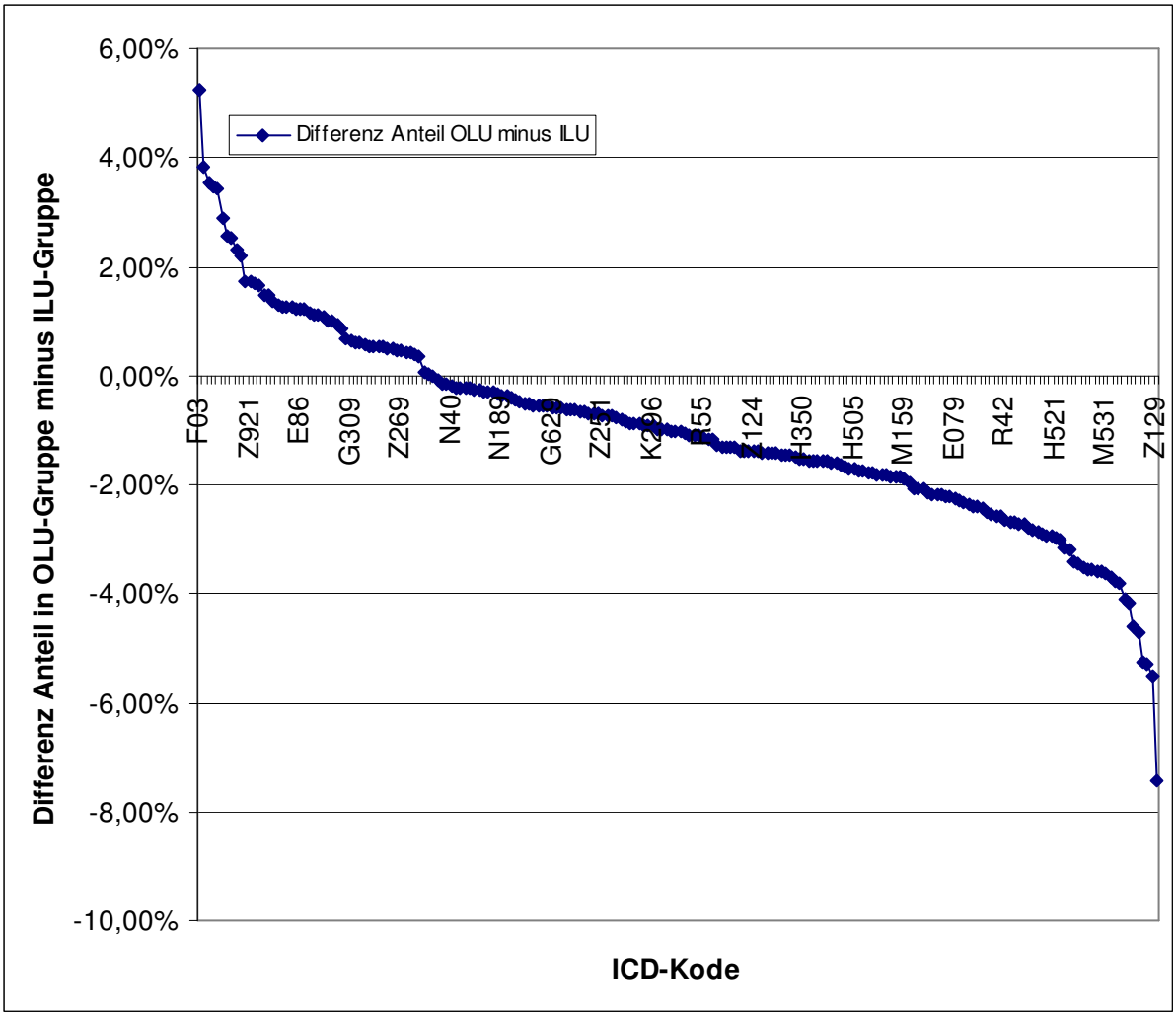


Abbildung 3.9.16.2.6.1: Verordnung von Moclobemid außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) aller Diagnosen der OLU-Gruppe

Tabelle 3.9.16.2.6.4: Verordnung von Moclobemid außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Die 20 Diagnosen mit den größten Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) aller Diagnosen (136% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	Differenz Anteil OLU minus ILU	ErsterWert von Anteil an ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an OLU-Gruppe	ErsterWert von ICD_TITEL_2010/2011
F03	5,24%	5,32%	10,57%	Nicht näher bezeichnete Demenz
R32	3,84%	6,98%	10,82%	Nicht näher bezeichnete Harninkontinenz
E1190	3,54%	13,96%	17,50%	Nicht primär insulinabhängiger Diabetes mellitus [Typ-2-Diabetes]: Ohne Komplikationen: Nicht als entgleist bezeichnet
F200	3,47%	1,42%	4,89%	Paranoide Schizophrenie
I64	3,41%	4,11%	7,52%	Schlaganfall, nicht als Blutung oder Infarkt bezeichnet
R15	2,88%	2,72%	5,60%	Stuhlinkontinenz
G819	2,55%	1,83%	4,39%	Hemiparese und Hemiplegie, nicht näher bezeichnet
I259	2,52%	9,68%	12,20%	Chronische ischämische Herzkrankheit, nicht näher bezeichnet
I693	2,31%	2,08%	4,39%	Folgen eines Hirninfarktes
I509	2,19%	5,46%	7,64%	Herzinsuffizienz, nicht näher bezeichnet
E876	1,72%	5,51%	7,23%	Hypokaliämie
Z921	1,71%	5,05%	6,77%	Dauertherapie (gegenwärtig) mit Antikoagulanzien in der Eigenanamnese
G810	1,68%	1,20%	2,88%	Schlaffe Hemiparese und Hemiplegie
F069	1,65%	2,07%	3,72%	Nicht näher bezeichnete organische psychische Störung aufgrund einer Schädigung oder Funktionsstörung des Gehirns oder einer körperlichen Krankheit
F070	1,47%	1,50%	2,97%	Organische Persönlichkeitsstörung
I4819	1,46%	3,26%	4,72%	Vorhofflimmern: Nicht näher bezeichnet
D62	1,35%	2,45%	3,80%	Akute Blutungsanämie
N183	1,30%	2,88%	4,18%	Chronische Nierenkrankheit, Stadium 3
Z741	1,27%	3,08%	4,34%	Probleme mit Bezug auf: Notwendigkeit der Hilfestellung bei der Körperpflege
E790	1,25%	8,27%	9,52%	Hyperurikämie ohne Zeichen von entzündlicher Arthritis oder tophischer Gicht

3.9.16.3 Bewertung:

Moclobemid wurde wahrscheinlich mit bis zu 9% off-label verordnet bei Indikationen aus einem breiten Spektrum psychischer Krankheiten, hier besonders nennenswert Schizophrenien und Aufmerksamkeits-Aktivitätsstörungen, wobei aber nicht zu ermessen ist, welchem Anteil eine – durch Nicht-Kodieren der eigentlich indizierenden zugelassenen Nebendiagnose - unvollständige Kodierung zugrunde liegt. Es kann nicht belastbar abgeschätzt werden, wie vollständig diese gefundenen Indikationen den Off-Label-Use aufklären.

Psychopharmaka werden – aus guten Gründen – für spezifische diagnostische Entitäten zugelassen werden, diese Entitäten stellen aber „nur“ historisch gewachsene Konstrukte ohne

objektive, externe Validierungskriterien dar. Infolge dessen wird in der Praxis die Psychopharmakotherapie durch Syndrome und Symptome indiziert, also unabhängig von der in der ICD niedergelegten und hypothetisch nosologischen Klassifikation. Dies führt – in besagter Praxis – auch dazu, daß der Arzt pflichtgemäß den zum verordneten Arzneimittel passenden ICD-Kode kodieren mag, auch wenn er „zweifelt", ob dieser Kode tatsächlich zum Patienten „passt". Das lässt sich nicht quantifizieren, spiegelt sich aber indirekt in der Dominanz unspezifischer Kodes wider.

In welchem Maße das Mindestalter unterschritten wurde, konnte infolge der Datenschutzregelung nicht belastbar quantifiziert werden.

Das weibliche Geschlecht hatte einen Anteil von etwa 59% an den Versicherten, was eher unter den Erwartungen aus etablierten epidemiologischen Befunden zur Depression liegt und einer geringeren Akzeptanz der psychostimulatorischen Wirkkomponente des Moclobemid zuzuschreiben sein könnte.

3.9.16.3.1 OLU-Relevanz aus Perspektive seltener Krankheiten

Es wurde keine seltene Krankheit identifiziert, bei der Moclobemid hätte off-label eingesetzt worden sein können.

3.9.16.3.2 OLU-Relevanz aus quantitativer Perspektive

Wahrscheinlich bei bis zu 9% (mit nicht zu ermessendem Anteil zugrunde liegender unvollständiger Kodierung) der Verordnungen (mindestens eine Dosis an eine Person) von Moclobemid gelten dem Off-Label-Use am ehesten einer Reihe psychischer Krankheiten, für die überwiegend zugelassene therapeutische Alternativen verfügbar sind, wobei hier Moclobemid möglicherweise aus Gründen der Verträglichkeit oder bei ADHS auch zur Vermeidung des Aufwandes von betäubungsmittelrechtlicher Verordnung bevorzugt wurde.

Das Mindestalter wurde selten unterschritten. In welchem Maße das Mindestalter unterschritten wurde, konnte aber infolge der Datenschutzregelung nicht belastbar quantifiziert werden.

3.9.17 Nortriptylin (N06AA10)

3.9.17.1 Anwendungsgebiete (2005/2014)

Depressive Zustandsbilder jeder Ätiologie, vor allem, wenn sie durch vitale Hemmung und Antriebsverarmung gekennzeichnet sind.

Die optimale Behandlungsdauer ist nicht formal festgeschrieben.

Das Mindestalter ist am ehesten auf 18 Jahre festgelegt („... sollte nicht zur Behandlung von Depressionen bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren angewendet werden“).

Operationalisierung der Anwendungsgebiete:

- R45.8 Sonstige Symptome, die die Stimmung betreffen - Suizidalität, Suizidgedanken
- F06.3 Organische affektive Störungen
- F25.1 Schizoaffektive 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
- F41.2 Angst und depressive Störung, gemischt

Kritik der Operationalisierung:

Die Operationalisierbarkeit wurde als sehr gut bewertet. Kontraindikationen konnten – wie generell – aus Gründen der Effizienz nicht berücksichtigt werden. Die Operationalisierung ist andererseits konservativ zugunsten eines in-label-use, indem z.B. F41.2 (Angst und depressive Störung, gemischt) als in-label-use akzeptiert wurde, um der recht allgemein gehaltenen Formulierung des Anwendungsgebietes gerecht zu werden.

3.9.17.2 Ergebnisse:

3.9.17.2.1 Übersicht: Verordnungen nach Altersgruppen

Mit Nortriptylin wurden n=31.577 (OLU + ILU) bzw. n=30.460 (ILU + IOLU) Patienten behandelt (Tab. 3.9.17.2.1.1). Bei 99,95% der Patienten standen der Auswertung ambulant und ggf. anläßlich eines stationären Aufenthaltes im Beobachtungszeitraum kodierte Diagnosen, bei dem Rest ausschließlich anläßlich eines stationären Aufenthaltes kodierte Diagnosen zur Verfügung. Patienten mit IOLU machten etwa 72% der OLU-Patienten aus, weshalb auf gesonderte Sichtung der Diagnosen in der IOLU-Gruppe verzichtet wird. In erster Betrachtung gemäß Operationalisierung betrug ILU 87%, OLU 13% bzw. IOLU 10%.

Tabelle 3.9.17.2.1.1: Verordnung von Nortriptylin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter off-label-use (OLU) und als inzidenter off-label-use (IOLU)

	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU	Anteil IOLU an OLU	Anteil ambulant
	2934	27526	4051	72,43%	
total	30460		31577		
total	9,6%	87,2%	12,8%		
ambulant	3268	27034	4528	72,17%	
	30302		31562		
	10,8%	85,7%	14,3%		99,95%

Die drei Gruppen (ILU, OLU, IOLU) wiesen – soweit die Datenschutzregelung dies ermessen lässt - grundsätzlich ähnliche Altersverteilungen auf (Tab. 3.9.17.2.1.2).

Tabelle 3.9.17.2.1.2: Verordnung von Nortriptylin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter off-label-use (OLU) und als inzidenter off-label-use (IOLU) nach Altersgruppen (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU
< 1			
1 < 14	30	30	30
14 < 18	30	34	30
18 < 30	270	1252	335
30 < 40	268	2207	331
40 < 50	442	4569	558
50 < 60	456	6065	624
60 < 70	399	4316	583
70 < 80	621	5571	856
80 < 90	394	3124	631
90 < 100	60	373	102
>= 100	30	30	
subtotal min	2913	27513	4022
subtotal max	3000	27571	4080
total min	30426		31535
total max	30571		31651
total min	9,6%	87,2%	12,8%
total max	9,8%	87,1%	12,9%

3.9.17.2.2 Übersicht: Verordnungen nach Geschlecht und Altersgruppen

Bei einem Anteil des weiblichen Geschlechts von etwa 67% („1“) lag die Quote des OLU beim männlichen Geschlecht („2“) um etwa relativ 27% höher als beim weiblichen Geschlecht (Tab. 3.9.17.2.2.1; Abb. 3.9.17.2.2.1).

Tabelle 3.9.17.2.2.1: Verordnung von Nortriptylin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter off-label-use (OLU) und als inzidenter off-label-use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht (1=w, 2=m) (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	SEX	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU	SEX	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU
< 1	1				2	0	0	0
1 < 14	1	30	30	30	2	30	30	30
14 < 18	1	30	30	30	2	30	30	30
18 < 30	1	139	709	174	2	131	543	161
30 < 40	1	156	1409	186	2	112	798	145
40 < 50	1	255	2885	321	2	187	1684	237
50 < 60	1	257	3940	369	2	199	2125	255
60 < 70	1	227	2891	324	2	172	1425	259
70 < 80	1	369	4133	512	2	252	1438	344
80 < 90	1	279	2564	462	2	115	560	169
90 < 100	1	52	345	85	2	30	30	30
>= 100	1	30	30		2	0	0	0
subtotal min		1737	18879	2435		1171	8576	1573
subtotal max		1824	18966	2493		1258	8663	1660
total min		20616		21314		9747		10149
total max		20790		21459		9921		10323
total min		8,4%	88,6%	11,4%		12,0%	84,5%	15,5%
total max		8,8%	88,4%	11,6%		12,7%	83,9%	16,1%
total min								31463
total max								31782
total min				67,7%				32,3%
total max				67,5%				32,5%

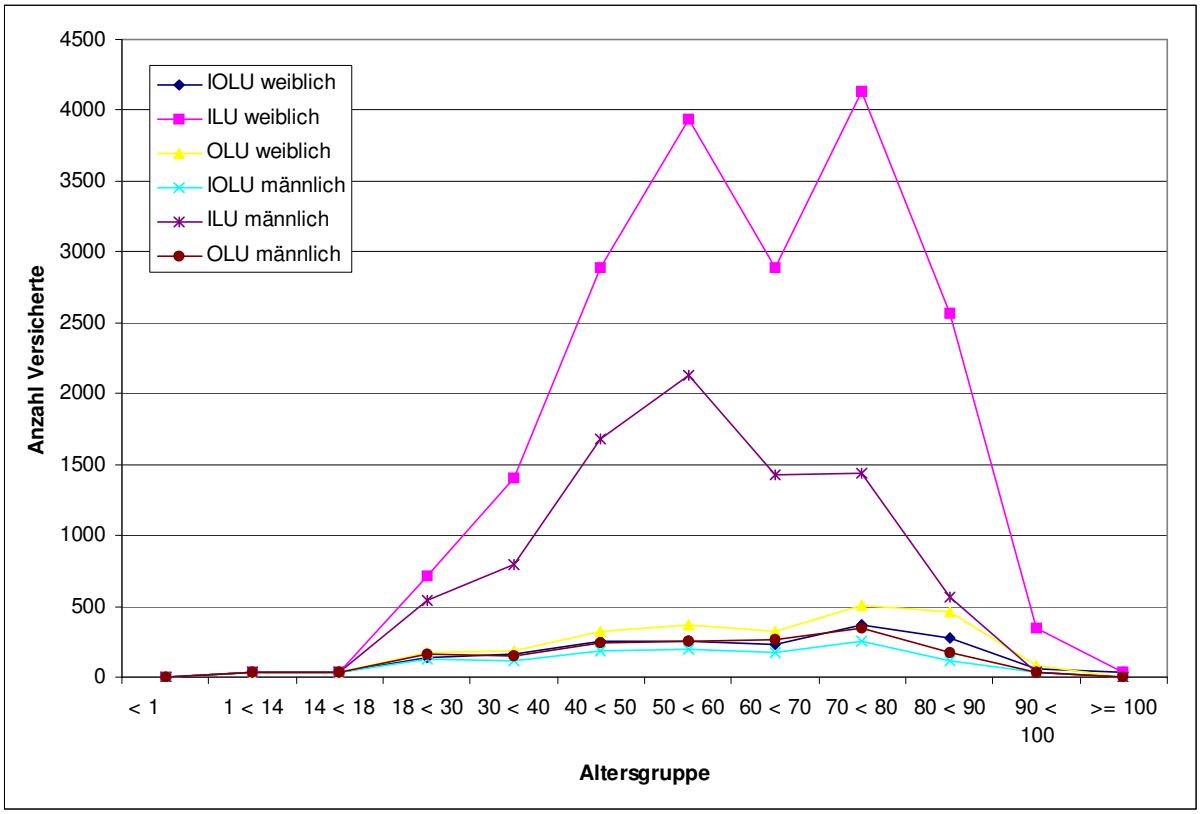


Abbildung 3.9.17.2.2.1: Verordnung von Nortriptylin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter off-label-use (OLU) und als inzidenter off-label-use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht

3.9.17.2.3 Analyse der Diagnosen in der In-Label-Gruppe

In der ILU-Gruppe fanden sich 68.853 Nennungen von 26 Kodes gemäß Operationalisierung, also mehr das Doppelte der Größe der ILU-Gruppe (Tab. 3.9.17.2.3.1). Ursachen können nur Mehrfachkodierungen sein, also Komorbiditäten und oder infolge zwischen Ärzten und über die Quartale variierender Kodiergewohnheiten wechselnde Kodes, auch unterschiedliche Kodes zum selben Sachverhalt. Dennoch ist sicher, daß jedem Versicherten der ILU-Gruppe mindestens einmal einer dieser In-Label-Kodes zugeordnet wurde.

Tabelle 3.9.17.2.3.1: Verordnung von Nortriptylin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU): Versicherte mit Nennung der Indikationen

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen	Anteil an ILU total
F063	Organische affektive Störungen	674	1,0%	2,45%
F251	Schizoaffektive Störung, gegenwärtig depressiv	593	0,9%	2,15%
F313	Bipolare affektive Störung, gegenwärtig leichte oder mittelgradige depressive Episode	611	0,9%	2,22%
F314	Bipolare affektive Störung, gegenwärtig schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome	670	1,0%	2,43%
F315	Bipolare affektive Psychose, gegenwärtig schwere depressive Episode mit psychotischen Symptomen	201	0,3%	0,73%

F316	Bipolare affektive Psychose, gegenwärtig gemischte Episode	213	0,3%	0,77%
F320	Leichte depressive Episode	2152	3,1%	7,82%
F321	Mittelgradige depressive Episode	7665	11,1%	27,85%
F322	Schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome	6295	9,1%	22,87%
F323	Schwere depressive Episode mit psychotischen Symptomen	1303	1,9%	4,73%
F328	Sonstige depressive Episoden	2842	4,1%	10,32%
F329	Depressive Episode, nicht näher bezeichnet	16947	24,6%	61,57%
F330	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig leichte Episode	1417	2,1%	5,15%
F331	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig mittelgradige Episode	6213	9,0%	22,57%
F332	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode ohne psychotische Symptome	5025	7,3%	18,26%
F333	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode mit psychotischen Symptomen	1216	1,8%	4,42%
F334	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig remittiert	716	1,0%	2,60%
F338	Sonstige rezidivierende depressive Störungen	752	1,1%	2,73%
F339	Rezidivierende depressive Störung, nicht näher bezeichnet	3457	5,0%	12,56%
F341	Dysthymia	5212	7,6%	18,93%
F380	Andere einzelne affektive Störungen	30	0,0%	0,11%
F381	Andere rezidivierende affektive Störungen	35	0,1%	0,13%
F388	Sonstige näher bezeichnete affektive Störungen	43	0,1%	0,16%
F39	Nicht näher bezeichnete affektive Störung	109	0,2%	0,40%
F412	Angst und depressive Störung, gemischt	4054	5,9%	14,73%
R458	Sonstige Symptome, die die Stimmung betreffen	408	0,6%	1,48%
			68853	
			ILU total	27526

Quantitativ führend war die „Depressive Episode, nicht näher bezeichnet“ mit etwa 62%, während die für depressive Störungen spezifischen Kodes – angeführt von der Mittelgradige depressive Episode - demgegenüber einen vergleichsweise geringen Anteil hatten. Die Dominanz der „Depressive Episode, nicht näher bezeichnet“ ist am ehesten einem Trend zu unspezifischem Kodieren zuzuschreiben.

3.9.17.2.4 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen

Das Mindestalter liegt bei 18 Jahren. Gemäß Tabellen 3.9.17.2.2.1 und 3.9.17.2.4.1 waren zwischen 0,1% und 0,4% der Patienten jünger als 18 Jahre entsprechend 37 bis 124 Patienten, ohne bedeutsame Unterschiede zwischen den Gruppen, soweit die Datenschutzregelung eine Beurteilung zuließ.

Tabelle 3.9.17.2.4.1: Verordnung von Nortriptylin im Alter von <18 Jahren (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	IOLU	ILU	OLU	ILU+OLU
< 1 min	0,00000%	0,00000%	0,00000%	0,000%
1 < 14 min	0,00329%	0,00317%	0,00317%	0,006%
14 < 18 min	0,00329%	0,10782%	0,00317%	0,111%
< 1 max	0,00000%	0,00000%	0,00000%	0,000%
1 < 14 max	0,09813%	0,09478%	0,09478%	0,190%
14 < 18 max	0,09813%	0,10742%	0,09478%	0,202%
AGEGROUP	IOLU	ILU	OLU	ILU+OLU
0 < 18 min	0,00657%	0,11099%	0,00634%	0,117%
0 < 18 max	0,19626%	0,20221%	0,18957%	0,392%

3.9.17.2.5 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen nach Geschlecht

Das Mindestalter liegt bei 18 Jahren. Gemäß Tabellen 3.9.17.2.2.1 und 3.9.17.2.5.1 lag der Anteil der männlichen Kinder und Jugendlichen unter Nortriptylin etwa doppelt so hoch wie der der weiblichen.

Tabelle 3.9.17.2.5.1: Verordnung von Nortriptylin im Alter von <18 Jahren (max/min gemäß Datenschutzregelung) nach Geschlecht (1=w, 2=m)

AGEGROUP	SEX	IOLU	ILU	OLU	SEX	IOLU	ILU	OLU
< 1 min	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%
1 < 14 min	1	0,005%	0,005%	0,005%	2	0,010%	0,010%	0,010%
14 < 18 min	1	0,005%	0,005%	0,005%	2	0,010%	0,010%	0,010%
< 1 max	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%
1 < 14 max	1	0,144%	0,140%	0,140%	2	0,302%	0,291%	0,291%
14 < 18 max	1	0,144%	0,140%	0,140%	2	0,302%	0,291%	0,291%
AGEGROUP	SEX	IOLU	ILU	OLU	SEX	IOLU	ILU	OLU
0 < 18 min	1	0,010%	0,009%	0,009%	2	0,021%	0,020%	0,020%
0 < 18 max	1	0,289%	0,280%	0,280%	2	0,605%	0,581%	0,581%

3.9.17.2.6 Analyse der Diagnosen in der Off-Label-Gruppe

In der OLU-Gruppe waren 453 Diagnosen mit 56.823 Nennungen zu sichten. An Rang 8 fand sich der Kode R522 (Sonstiger chronischer Schmerz) mit 14,9% der OLU-Gruppe, an Rang 24 der Kode F459 (Somatoforme Störung, nicht näher bezeichnet) mit 9,4% der OLU-Gruppe (Tab. 3.8.8.2.6.1) und ein breites Spektrum weiterer Kodes zu psychischen Krankheiten. Insgesamt fand sich ein breites Spektrum i.w. psychischer Krankheiten. Die Kodes konnten den Off-Label-Use nicht vollständig (etwa 70%) erklären.

Tabelle 3.9.17.2.6.1: Verordnung von Nortriptylin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als off-label-use (OLU): die genannten Diagnosen aus Kapitel F sowie ausgewählte Kodes aus Kapiteln G, M und R (100% der Nennungen, 193% der Gruppengröße)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
R522	Sonstiger chronischer Schmerz	604	7,7%	14,9%
M545	Kreuzschmerz	507	6,5%	12,5%
M544	Lumboischialgie	415	5,3%	10,2%
M542	Zervikalneuralgie	392	5,0%	9,7%
G442	Spannungskopfschmerz	385	4,9%	9,5%
F459	Somatoforme Störung, nicht näher bezeichnet	381	4,9%	9,4%
F03	Nicht näher bezeichnete Demenz	370	4,7%	9,1%
F432	Anpassungsstörungen	328	4,2%	8,1%
F4541	Chronische Schmerzstörung mit somatischen und psychischen Faktoren	294	3,8%	7,3%
G439	Migräne, nicht näher bezeichnet	275	3,5%	6,8%
F200	Paranoide Schizophrenie	235	3,0%	5,8%
F171	Psychische und Verhaltensstörungen durch Tabak: Schädlicher Gebrauch	186	2,4%	4,6%
F450	Somatisierungsstörung	179	2,3%	4,4%
G470	Ein- und Durchschlafstörungen	177	2,3%	4,4%
R529	Schmerz, nicht näher bezeichnet	170	2,2%	4,2%
F070	Organische Persönlichkeitsstörung	155	2,0%	3,8%
F480	Neurasthenie	153	2,0%	3,8%
G430	Migräne ohne Aura [Gewöhnliche Migräne]	147	1,9%	3,6%
F069	Nicht näher bezeichnete organische psychische Störung aufgrund einer Schädigung oder Funktionsstörung des Gehirns oder einer körperlichen Krankheit	146	1,9%	3,6%
F411	Generalisierte Angststörung	145	1,9%	3,6%
F29	Nicht näher bezeichnete nichtorganische Psychose	138	1,8%	3,4%
F900	Einfache Aktivitäts- und Aufmerksamkeitsstörung	130	1,7%	3,2%
R521	Chronischer unbeeinflussbarer Schmerz	129	1,7%	3,2%
F209	Schizophrenie, nicht näher bezeichnet	127	1,6%	3,1%
F419	Angststörung, nicht näher bezeichnet	119	1,5%	2,9%
F410	Panikstörung [episodisch paroxysmale Angst]	102	1,3%	2,5%
F205	Schizophrenes Residuum	93	1,2%	2,3%
F430	Akute Belastungsreaktion	93	1,2%	2,3%
F019	Vaskuläre Demenz, nicht näher bezeichnet	90	1,2%	2,2%
G2581	Syndrom der unruhigen Beine [Restless-Legs-Syndrom]	86	1,1%	2,1%
F102	Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol: Abhängigkeitssyndrom	78	1,0%	1,9%
F001	Demenz bei Alzheimer-Krankheit, mit spätem Beginn (Typ 1)	77	1,0%	1,9%
G301	Alzheimer-Krankheit mit spätem Beginn	72	0,9%	1,8%
G431	Migräne mit Aura [Klassische Migräne]	69	0,9%	1,7%
G309	Alzheimer-Krankheit, nicht näher bezeichnet	67	0,9%	1,7%
F4540	Anhaltende somatoforme Schmerzstörung	65	0,8%	1,6%

F522	Versagen genitaler Reaktionen	60	0,8%	1,5%
F458	Sonstige somatoforme Störungen	56	0,7%	1,4%
F439	Reaktion auf schwere Belastung, nicht näher bezeichnet	48	0,6%	1,2%
F101	Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol: Schädlicher Gebrauch	47	0,6%	1,2%
F009	Demenz bei Alzheimer-Krankheit, nicht näher bezeichnet	46	0,6%	1,1%
F172	Psychische und Verhaltensstörungen durch Tabak: Abhängigkeitssyndrom	42	0,5%	1,0%
F192	Psychische und Verhaltensstörungen durch multiplen Substanzgebrauch und Konsum anderer psychotroper Substanzen: Abhängigkeitssyndrom	42	0,5%	1,0%
F259	Schizoaffektive Störung, nicht näher bezeichnet	40	0,5%	1,0%
F220	Wahnhafte Störung	38	0,5%	0,9%
F018	Sonstige vaskuläre Demenz	36	0,5%	0,9%
F451	Undifferenzierte Somatisierungsstörung	35	0,4%	0,9%
F452	Hypochondrische Störung	34	0,4%	0,8%
F6280	Andauernde Persönlichkeitsänderung bei chronischem Schmerzsyndrom	33	0,4%	0,8%
F99	Psychische Störung ohne nähere Angabe	33	0,4%	0,8%
F6031	Emotional instabile Persönlichkeitsstörung: Borderline-Typ	32	0,4%	0,8%

Beim Vergleich der Häufigkeiten (Anteil an der Gruppe) der Nennungen der ICD-Kodes der OLU-Gruppe mit den Häufigkeiten derselben Kodes der ILU-Gruppe wurden alle Kodes der OLU-Gruppe auch in der ILU-Gruppe angetroffen. Das bedeutet, daß in der ILU-Gruppe alle Diagnosen als Komorbiditäten oder Diagnosewechsel im Beobachtungszeitraum vertreten waren, die in der OLU-Gruppe den off-label-use hätten motiviert haben können, sofern es sich nicht um scheinbaren off-label-use infolge unvollständiger Kodierung handelte. 98 Kodes waren in der OLU-Gruppe häufiger als in der ILU-Gruppe, 355 Kodes in der ILU-Gruppe (Abb. 3.9.17.2.6.1). Formallogisch kann nicht davon ausgegangen werden, nur die in der OLU-Gruppe häufigeren Diagnosen kämen als Motiv für einen off-label-use in Frage, denn z.B. eine Komorbidität in der ILU-Gruppe kann sehr wohl in der OLU-Gruppe den off-label-use initiiert haben. Zu den – nicht zwangsläufig disjunkten - Diagnosen mit den größten Unterschieden der Häufigkeiten gehörten Schizophrenien und Spannungskopfschmerz und weitere Schmerzsyndrome (Tab. 3.9.17.2.6.2). Grundsätzlich bei all diesen Krankheiten ist eine komorbide Depression denkbar.

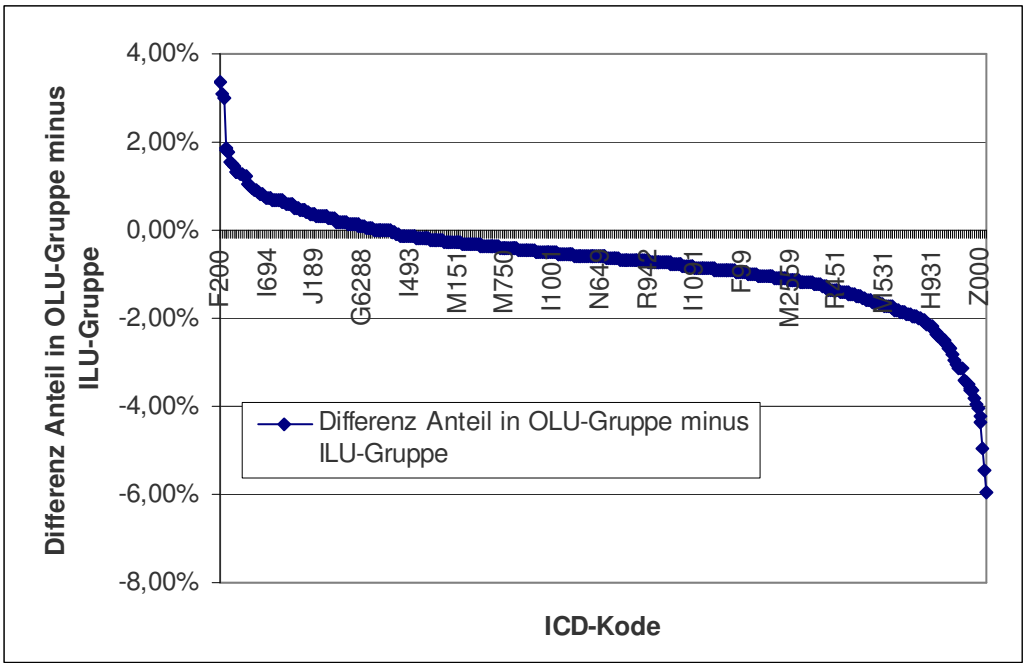


Abbildung 3.21.2.6.1: Verordnung von Nortriptylin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als off-label-use (OLU): Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) der Diagnosen

Tabelle 3.21.2.6.2: Verordnung von Nortriptylin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als off-label-use (OLU): Die 10 Diagnosen mit den größten Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) der Diagnosen (54% der ILU-Gruppe, 75% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	Differenz Anteil in OLU-Gruppe minus ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an OLU-Gruppe	ErsterWert von ICD_TITEL_2010
F200	3,37%	2,43%	5,80%	Paranoide Schizophrenie
G442	3,11%	6,39%	9,50%	Spannungskopfschmerz
R522	2,98%	11,93%	14,91%	Sonstiger chronischer Schmerz
I64	1,87%	4,42%	6,29%	Schlaganfall, nicht als Blutung oder Infarkt bezeichnet
G629	1,83%	7,13%	8,96%	Polyneuropathie, nicht näher bezeichnet
F4541	1,78%	5,48%	7,26%	Chronische Schmerzstörung mit somatischen und psychischen Faktoren
I259	1,53%	10,42%	11,95%	Chronische ischämische Herzkrankheit, nicht näher bezeichnet
F205	1,50%	0,80%	2,30%	Schizophrenes Residuum
F070	1,46%	2,37%	3,83%	Organische Persönlichkeitsstörung
M4806	1,33%	2,94%	4,27%	Spinal(kanal)stenose: Lumbalbereich

Wahrscheinlich galt der off-label-use also einer Reihe von psychischen Krankheiten und Schmerz-Syndromen, für die überwiegend zugelassene Alternativen (keine expliziten Zulassungen für Anpassungsstörungen, Schizophrenes Residuum, Akute Belastungsreaktion) zur Verfügung

stehen, wobei Nortriptylin z.B. bei den Schmerz-Syndromen als off-label-use möglicherweise gegenüber der zugelassenen Alternative Amitriptylin aus Gründen besserer Verträglichkeit bevorzugt oder gerade wegen Unverträglichkeit gewählt wurde.

Eine seltene Krankheit als spezifische Indikation für einen off-label-use von Nortriptylin konnte nicht erkannt werden.

3.9.17.3 Bewertung:

Die Güte der Operationalisierung als sehr gut hat sich bestätigt.

Nortriptylin wurde bei etwa 13% off-label verordnet bei Indikationen fast aus dem gesamten Spektrum psychischer Krankheiten und Schmerz-Syndromen. Dabei aber ist nicht zu ermessen, welchem Anteil eine – durch Nicht-Kodieren der eigentlich indizierenden zugelassenen Nebendiagnose - unvollständige Kodierung zugrunde liegt. Zwar gehören dazu auch psychische Krankheiten, für die formal keine explizit zugelassenen Arzneimittel zur Verfügung stehen (z.B. Anpassungsstörungen, Wahnhafte Störung). Weit überwiegend stehen aber zugelassene Alternativen zur Verfügung.

Nortriptylin exemplifiziert als historisches Arzneimittel das grundsätzliche Problem, daß Psychopharmaka – aus guten Gründen – zwar heute für spezifische diagnostische Entitäten zugelassen werden, daß diese Entitäten aber „nur“ historisch gewachsene Konstrukte ohne objektive, externe Validierungskriterien darstellen und infolge dessen in der Praxis die Psychopharmakotherapie durch Syndrome und Symptome indiziert wird, also unabhängig von der in der ICD niedergelegten und hypothetisch nosologischen Klassifikation.

Das Ausmaß von off-label-use durch Unterschreiten des Mindestalters lag zwischen 0,1% und 0,4% entsprechend 37 bis 124 Patienten.

Das weibliche Geschlecht hatte einen Anteil von etwa 67% an den Versicherten, was epidemiologischen Befunden bei den zugelassenen Anwendungsgebieten entsprechen kann.

3.9.17.3.1 OLU-Relevanz aus Perspektive seltener Krankheiten

Es wurde keine seltene Krankheit als möglicher Grund für einen off-label-use von Nortriptylin entdeckt.

3.9.17.3.2 OLU-Relevanz aus quantitativer Perspektive

Nortriptylin wurde bei etwa 13% off-label verordnet bei Indikationen fast aus dem gesamten Spektrum psychischer Krankheiten und Schmerz-Syndromen, für die überwiegend zugelassene Alternativen bestehen, denen gegenüber Nortriptylin aber Vorteile in der Verträglichkeit haben könnte.

3.9.18 Opipramol (N06AA05)

3.9.18.1 Anwendungsgebiete (2006/2015)

Generalisierte Angststörung

Somatoforme Störungen

Die optimale Behandlungsdauer ist nicht formal festgeschrieben.

Die Vorgaben zum Mindestalter variieren zwischen verschiedenen Fertigarzneimitteln: 6 Jahre oder 17 Jahre („Kinder ab 6 Jahren erhalten etwa 3 mg Opipramoldihydrochlorid/kg Körpergewicht, entsprechend 50 - 100 mg Opipramoldihydrochlorid (1 - 2 Filmtabletten) täglich. Da die Erfahrungen mit Opipramol in der Pädiatrie begrenzt sind, stellt diese Dosierungsempfehlung nur eine Rahmenrichtlinie dar." versus „Opipramol AL wird nicht empfohlen für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen bis 17 Jahren aufgrund des Fehlens von Daten zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit")

Operationalisierung der Anwendungsgebiete:

- F41.1 Generalisierte Angststörung
- F45.- Somatoforme Störungen

Kritik der Operationalisierung:

Die Operationalisierbarkeit wurde als sehr gut bewertet. Kontraindikationen konnten – wie generell – aus Gründen der Effizienz nicht berücksichtigt werden.

3.9.18.2 Ergebnisse:

3.9.18.2.1 Übersicht: Verordnungen nach Altersgruppen

Mit Opipramol wurden n=1.328.150 (OLU + ILU) bzw. n= 1.189.440 (ILU + IOLU) Patienten behandelt (Tab. 3.9.18.2.1.1). Bei 99,95% der Patienten standen der Auswertung ambulant und ggf. anläßlich eines stationären Aufenthaltes im Beobachtungszeitraum kodierte Diagnosen, bei dem Rest ausschließlich anläßlich eines stationären Aufenthaltes kodierte Diagnosen zur Verfügung. Patienten mit IOLU machten etwa 83% der OLU-Patienten aus, weshalb auf gesonderte Sichtung der Diagnosen in der IOLU-Gruppe verzichtet wird. In erster Betrachtung gemäß Operationalisierung betrug ILU 39%, OLU 61% bzw. IOLU 57%.

Tabelle 3.9.18.2.1.1: Verordnung von Opipramol im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU)

	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU	Anteil IOLU an OLU	Anteil ambulant
	672842	516598	811552	82,91%	
total	1189440		1328150		
total	56,6%	38,9%	61,1%		
ambulant	681079	505820	821719	82,88%	
	1186899		1327539		
	57,4%	38,1%	61,9%		99,95%

Die drei Gruppen (ILU, OLU, IOLU) wiesen – soweit die Datenschutzregelung dies ermessen lässt - grundsätzlich ähnliche Altersverteilungen auf (Tab. 3.9.18.2.1.2).

Tabelle 3.9.18.2.1.2: Verordnung von Opipramol im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU
< 1	30		30
1 < 14	317	145	367
14 < 18	2322	1542	2646
18 < 30	51075	37115	59460
30 < 40	70646	56663	82989
40 < 50	132377	110447	156841
50 < 60	146610	125955	175509
60 < 70	107188	85435	131630
70 < 80	107663	73638	132612
80 < 90	49121	23912	62435
90 < 100	5440	1728	6960
>= 100	80	30	100
subtotal min	672840	516581	811550
subtotal max	672869	516610	811579
total min	1189421		1328131
total max	1189479		1328189
total min	56,6%	38,9%	61,1%
total max	56,6%	38,9%	61,1%

3.9.18.2.2 Übersicht: Verordnungen nach Geschlecht und Altersgruppen

Bei einem Anteil des weiblichen Geschlechts von etwa 73% („1“) lag die Quote des OLU beim männlichen Geschlecht („2“) um etwa relativ 5% höher als beim weiblichen Geschlecht (Tab. 3.9.18.2.2.1; Abb. 3.9.18.2.2.1).

Tabelle 3.9.18.2.2.1: Verordnung von Opipramol im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht (1=w, 2=m) (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	SEX	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU	SEX	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU
< 1	1	30		30	2	30	0	30
1 < 14	1	152	72	175	2	165	73	192
14 < 18	1	1680	1109	1911	2	642	433	735
18 < 30	1	35707	26257	41495	2	15368	10858	17965
30 < 40	1	48507	39500	56902	2	22139	17163	26087
40 < 50	1	92120	79556	108956	2	40257	30891	47885
50 < 60	1	103669	93275	123872	2	42941	32680	51637
60 < 70	1	78432	65947	96056	2	28756	19488	35574
70 < 80	1	82448	59292	101503	2	25215	14346	31109
80 < 90	1	39277	19885	50193	2	9844	4027	12242

90 < 100	1	4720	1532	6056	2	720	196	904
>= 100	1	74	30	93	2	30	30	30
subtotal min		486787	386426	587213		186049	130156	224332
subtotal max		486816	386455	587242		186107	130185	224390
total min		873213		973639		316205		354488
total max		873271		973697		316292		354575
total min		55,7%	39,7%	60,3%		58,8%	36,7%	63,3%
total max		55,7%	39,7%	60,3%		58,8%	36,7%	63,3%
total min								1328127
total max								1328272
total min				73,3%				26,7%
total max				73,3%				26,7%

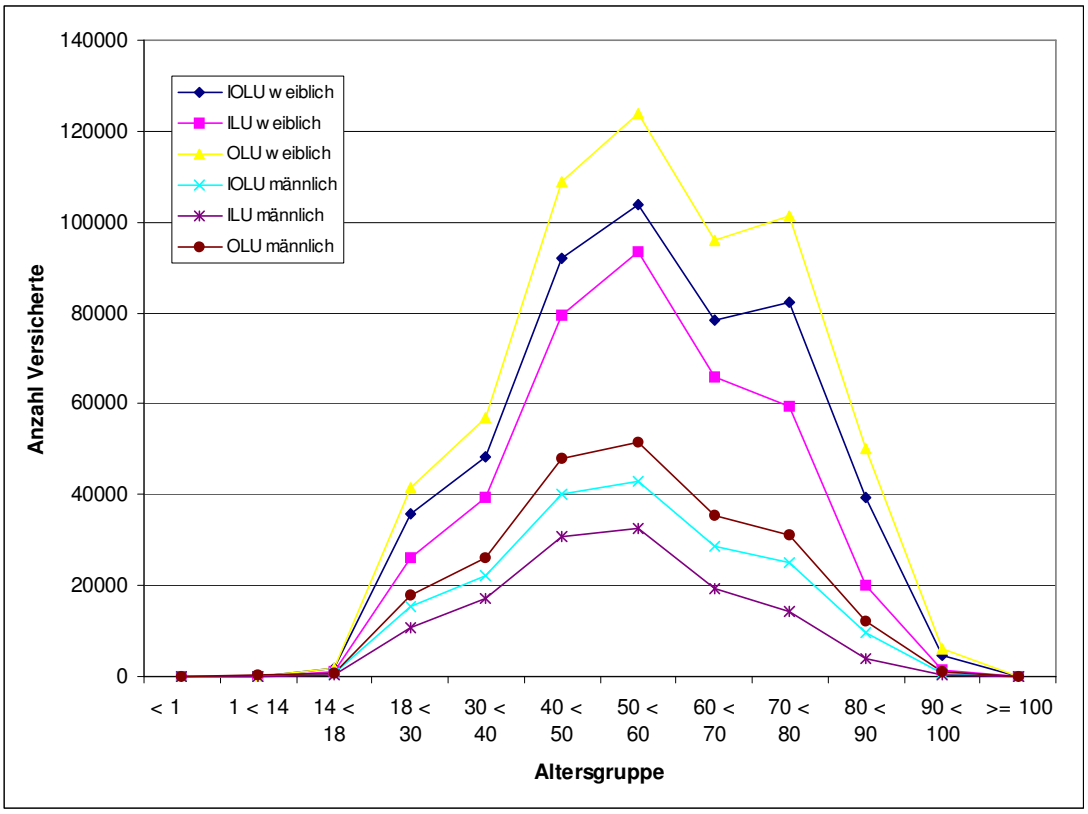


Abbildung 3.9.18.2.2.1: Verordnung von Opipramol im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht

3.9.18.2.3 Analyse der Diagnosen in der In-Label-Gruppe

In der ILU-Gruppe fanden sich 703.424 Nennungen von Kodes gemäß Operationalisierung, also das 1,4fache der Größe der ILU-Gruppe (Tab. 3.9.18.2.3.1). Ursachen können nur Mehrfachkodierungen sein, also Komorbiditäten und oder infolge zwischen Ärzten und über die Quartale variierender Kodiergewohnheiten wechselnde Kodes, auch unterschiedliche Kodes zum selben Sachverhalt. Dennoch ist sicher, daß jedem Versicherten der ILU-Gruppe mindestens einmal einer dieser In-Label-Kodes zugeordnet wurde.

Tabelle 3.9.18.2.3.1: Verordnung von Opipramol im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU): Versicherte mit Nennung der Indikationen

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen	Anteil an ILU total
F411	Generalisierte Angststörung	117715	16,7%	22,79%
F450	Somatisierungsstörung	93252	13,3%	18,05%
F451	Undifferenzierte Somatisierungsstörung	27619	3,9%	5,35%
F452	Hypochondrische Störung	29232	4,2%	5,66%
F453	Somatoforme autonome Funktionsstörung	8495	1,2%	1,64%
F4530	Somatoforme autonome Funktionsstörung: Herz und Kreislaufsystem	16760	2,4%	3,24%
F4531	Somatoforme autonome Funktionsstörung: Oberes Verdauungssystem	8022	1,1%	1,55%
F4532	Somatoforme autonome Funktionsstörung: Unteres Verdauungssystem	3907	0,6%	0,76%
F4533	Somatoforme autonome Funktionsstörung: Atmungssystem	7966	1,1%	1,54%
F4534	Somatoforme autonome Funktionsstörung: Urogenitalsystem	1526	0,2%	0,30%
F4537	Somatoforme autonome Funktionsstörung: Mehrere Organe und Systeme	7123	1,0%	1,38%
F4538	Somatoforme autonome Funktionsstörung: Sonstige Organe und Systeme	2236	0,3%	0,43%
F4539	Somatoforme autonome Funktionsstörung: Nicht näher bezeichnetes Organ oder System	15367	2,2%	2,97%
F454	Anhaltende Schmerzstörung	8043	1,1%	1,56%
F4540	Anhaltende somatoforme Schmerzstörung	20019	2,8%	3,88%
F4541	Chronische Schmerzstörung mit somatischen und psychischen Faktoren	26669	3,8%	5,16%
F458	Sonstige somatoforme Störungen	49407	7,0%	9,56%
F459	Somatoforme Störung, nicht näher bezeichnet	260066	37,0%	50,34%
			703424	
			ILU total	516598

Quantitativ führend war die „Somatoforme Störung, nicht näher bezeichnet“, während die für somatoforme Störungen spezifischen Kodes – angeführt von der Somatisierungsstörung - demgegenüber einen vergleichsweise geringen Anteil hatten. Die Dominanz der „Somatoforme Störung, nicht näher bezeichnet“ ist am ehesten einem Trend zu unspezifischem Kodieren zuzuschreiben.

3.9.18.2.4 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen

Das Mindestalter gemäß zugelassenen Anwendungsgebieten variiert zwischen verschiedenen Fertigarzneimitteln mit dem Wirkstoff Opipramol (6 Jahre versus 17 Jahre). Da die Standardabfrage diese Altersgrenzen aus Effizienzgründen nicht enthielt, kann der Off-Label-Use durch Unterschreiten des Mindestalters nicht ermittelt werden. Gemäß Tabellen 3.9.18.2.2.1 und 3.9.18.2.4.1 waren nur etwa 3,5%o der Patienten jünger als 18 Jahre.

Tabelle 3.9.18.2.4.1: Verordnung von Opipramol im Alter von <18 Jahren (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU	ILU+OLU
0 < 18 min	0,22196%	0,12702%	0,22694%	0,354%
0 < 18 max	0,22438%	0,12702%	0,22911%	0,356%

3.9.18.2.5 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen nach Geschlecht

Das Mindestalter gemäß zugelassenen Anwendungsgebieten variiert zwischen verschiedenen Fertigarzneimitteln mit dem Wirkstoff Opipramol (6 Jahre versus 17 Jahre). Da die Standardabfrage diese Altersgrenzen aus Effizienzgründen nicht enthielt, kann der Off-Label-Use durch Unterschreiten des Mindestalters nicht ermittelt werden. Gemäß Tabellen 3.9.18.2.2.1 und 3.9.18.2.5.1 waren etwa 4%o der männliche und etwa 3,5%o der weiblichen Patienten unter Opipramol Kinder oder Jugendliche, wobei der Off-Label-Use gemäß Anwendungsgebieten beim männlichen Geschlecht etwas häufiger als beim weiblichen war.

Tabelle 3.9.18.2.5.1: Verordnung von Opipramol im Alter von <18 Jahren (max/min gemäß Datenschutzregelung) nach Geschlecht

AGEGROUP	SEX	IOLU	ILU	OLU	SEX	IOLU	ILU	OLU
< 1 min	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%
1 < 14 min	1	0,017%	0,007%	0,018%	2	0,052%	0,021%	0,054%
14 < 18 min	1	0,192%	0,114%	0,196%	2	0,203%	0,122%	0,207%
< 1 max	1	0,003%	0,000%	0,003%	2	0,009%	0,000%	0,008%
1 < 14 max	1	0,017%	0,007%	0,018%	2	0,052%	0,021%	0,054%
14 < 18 max	1	0,192%	0,114%	0,196%	2	0,203%	0,122%	0,207%
AGEGROUP	SEX	IOLU	ILU	OLU	SEX	IOLU	ILU	OLU
0 < 18 min	1	0,210%	0,121%	0,214%	2	0,256%	0,143%	0,262%
0 < 18 max	1	0,213%	0,121%	0,217%	2	0,265%	0,143%	0,270%

3.9.18.2.6 Analyse der Diagnosen in der Off-Label-Gruppe

In der OLU-Gruppe waren 6.593 Diagnosen mit 15.427.520 Nennungen zu sichten. Von den 6.593 Diagnosen wurden unter der Annahme, daß es sich mit hoher Wahrscheinlichkeit um somatische Komorbiditäten ohne direkten Bezug zur Verordnung von Opipramol handelte, nur diejenigen geprüft, die psychische und neurologische Krankheiten oder Symptome adressieren (also aus Kapitel F und G und R der ICD).

Damit verblieben aus dem Kapitel F 308 Diagnosen mit 1.586.011 Nennungen (bei einer Gruppengröße von n=811.552). Damit waren fast alle nach ICD kodierbaren psychischen Krankheiten – abgesehen von denjenigen, die den in-label-use definieren – vertreten. Indem die Zahl der Nennungen die Gruppengröße 2fach überstieg, widerspiegeln zahlreiche Kodes vermutlich die bei psychischen Krankheiten nach derzeitigen Krankheitskonzepten häufigen Komorbiditäten mit mehreren psychischen Krankheiten (z.B. Substanzabhängigkeiten mit Angststörungen) und Diagnose-Wechsel im Beobachtungszeitraum.

Der Kode F329 (Depressive Episode, nicht näher bezeichnet) führte mit 17,6% der Nennungen (34,5% der Patienten). Tabelle 3.9.18.2.6.1 gibt einen Überblick über die 50 am häufigsten genannten Diagnosen, mit denen bereits 88% der Nennungen erfasst sind entsprechend 172% der Gruppengröße; bereits zwischen diesen 50 Diagnosen fanden im Beobachtungszeitraum also Diagnosewechsel statt.

Tabelle 3.9.18.2.6.1: Verordnung von Opipramol außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): die 50 am häufigsten genannten Diagnosen aus ICD-Kapitel F (88% der Nennungen, 172% der Gruppengröße)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
F329	Depressive Episode, nicht näher bezeichnet	279623	17,6%	34,5%
F321	Mittelgradige depressive Episode	100055	6,3%	12,3%
F432	Anpassungsstörungen	91617	5,8%	11,3%
F419	Angststörung, nicht näher bezeichnet	71474	4,5%	8,8%
F412	Angst und depressive Störung, gemischt	71223	4,5%	8,8%
F480	Neurasthenie	67345	4,2%	8,3%
F430	Akute Belastungsreaktion	57210	3,6%	7,0%
F410	Panikstörung [episodisch paroxysmale Angst]	50812	3,2%	6,3%
F322	Schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome	48591	3,1%	6,0%
F171	Psychische und Verhaltensstörungen durch Tabak: Schädlicher Gebrauch	45974	2,9%	5,7%
F331	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig mittelgradige Episode	39913	2,5%	4,9%
F341	Dysthymia	39018	2,5%	4,8%
F439	Reaktion auf schwere Belastung, nicht näher bezeichnet	38301	2,4%	4,7%
F328	Sonstige depressive Episoden	34626	2,2%	4,3%
F320	Leichte depressive Episode	32055	2,0%	3,9%
F339	Rezidivierende depressive Störung, nicht näher bezeichnet	31760	2,0%	3,9%
F332	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode ohne psychotische Symptome	24275	1,5%	3,0%
F03	Nicht näher bezeichnete Demenz	22125	1,4%	2,7%
F102	Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol: Abhängigkeitssyndrom	21177	1,3%	2,6%
F101	Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol: Schädlicher Gebrauch	14643	0,9%	1,8%
F172	Psychische und Verhaltensstörungen durch Tabak: Abhängigkeitssyndrom	14106	0,9%	1,7%
F431	Posttraumatische Belastungsstörung	13922	0,9%	1,7%
F519	Nichtorganische Schlafstörung, nicht näher bezeichnet	12526	0,8%	1,5%
F99	Psychische Störung ohne nähere Angabe	10984	0,7%	1,4%
F510	Nichtorganische Insomnie	10529	0,7%	1,3%
F330	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig leichte Episode	10153	0,6%	1,3%
F438	Sonstige Reaktionen auf schwere Belastung	9235	0,6%	1,1%
F522	Versagen genitaler Reaktionen	8405	0,5%	1,0%
F069	Nicht näher bezeichnete organische psychische Störung aufgrund einer Schädigung oder Funktionsstörung des Gehirns oder einer körperlichen Krankheit	7617	0,5%	0,9%
F409	Phobische Störung, nicht näher bezeichnet	7414	0,5%	0,9%

F100	Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol: Akute Intoxikation [akuter Rausch]	6746	0,4%	0,8%
F6031	Emotional instabile Persönlichkeitsstörung: Borderline-Typ	6406	0,4%	0,8%
F323	Schwere depressive Episode mit psychotischen Symptomen	6200	0,4%	0,8%
F338	Sonstige rezidivierende depressive Störungen	5653	0,4%	0,7%
F29	Nicht näher bezeichnete nichtorganische Psychose	5638	0,4%	0,7%
F489	Neurotische Störung, nicht näher bezeichnet	5500	0,3%	0,7%
F609	Persönlichkeitsstörung, nicht näher bezeichnet	5483	0,3%	0,7%
F103	Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol: Entzugssyndrom	5462	0,3%	0,7%
F606	Ängstliche (vermeidende) Persönlichkeitsstörung	5263	0,3%	0,6%
F402	Spezifische (isolierte) Phobien	5244	0,3%	0,6%
F4001	Agoraphobie: Mit Panikstörung	5239	0,3%	0,6%
F401	Soziale Phobien	5108	0,3%	0,6%
F001	Demenz bei Alzheimer-Krankheit, mit spätem Beginn (Typ 1)	5056	0,3%	0,6%
F067	Leichte kognitive Störung	4857	0,3%	0,6%
F192	Psychische und Verhaltensstörungen durch multiplen Substanzgebrauch und Konsum anderer psychotroper Substanzen: Abhängigkeitssyndrom	4851	0,3%	0,6%
F54	Psychologische Faktoren oder Verhaltensfaktoren bei anderenorts klassifizierten Krankheiten	4713	0,3%	0,6%
F070	Organische Persönlichkeitsstörung	4649	0,3%	0,6%
F200	Paranoide Schizophrenie	4546	0,3%	0,6%
F132	Psychische und Verhaltensstörungen durch Sedativa oder Hypnotika: Abhängigkeitssyndrom	4505	0,3%	0,6%
F019	Vaskuläre Demenz, nicht näher bezeichnet	4460	0,3%	0,5%

Aus dem Kapitel G verblieben 346 Diagnosen mit 578.525 Nennungen (bei einer Gruppengröße von n=811.552). Unter den Diagnosen aus ICD-Kapitel G (Tabelle 3.9.18.2.6.2) führten Schlafstörungen, die auch am ehesten als eigenständige Indikationen für den Off-Label-Use von Opipramol in Frage kommen. Bei den zahlreichen weiteren Diagnosen dürfte es sich eher um akzidentelle Komorbiditäten handeln.

Tabelle 3.9.18.2.6.2: Verordnung von Opipramol außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): die 10 am häufigsten genannten Diagnosen aus ICD-Kapitel G (49,6% der Nennungen, 35,3% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
G479	Schlafstörung, nicht näher bezeichnet	71434	12,3%	8,8%
G470	Ein- und Durchschlafstörungen	46958	8,1%	5,8%
G439	Migräne, nicht näher bezeichnet	42439	7,3%	5,2%

G560	Karpaltunnel-Syndrom	29988	5,2%	3,7%
G629	Polyneuropathie, nicht näher bezeichnet	24363	4,2%	3,0%
G442	Spannungskopfschmerz	18853	3,3%	2,3%
G632	Diabetische Polyneuropathie	14540	2,5%	1,8%
G2581	Syndrom der unruhigen Beine [Restless-Legs-Syndrom]	13709	2,4%	1,7%
G4739	Schlafapnoe, nicht näher bezeichnet	13294	2,3%	1,6%
G4731	Obstruktives Schlafapnoe-Syndrom	11104	1,9%	1,4%

Aus dem Kapitel R verblieben 258 Diagnosen mit 938.944 Nennungen (bei einer Gruppengröße von n=811.552). Zu den häufigsten Nennungen gehörten Kodes für Schmerzsyndrome (Tabelle 3.9.18.2.6.3), so daß es sich um in-label-use handeln könnte. Ob von diesen Diagnosen einige (z.B. R53 Unwohlsein und Ermüdung) den Off-Label-Use von Opipramol spezifisch motiviert haben mögen, lässt sich nicht objektivieren.

Tabelle 3.9.18.2.6.3: Verordnung von Opipramol außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): die 10 am häufigsten genannten Diagnosen aus ICD-Kapitel R (39% der Nennungen, 45% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
R42	Schwindel und Taumel	61693	6,6%	7,6%
R51	Kopfschmerz	40542	4,3%	5,0%
R53	Unwohlsein und Ermüdung	37922	4,0%	4,7%
R104	Sonstige und nicht näher bezeichnete Bauchschmerzen	36396	3,9%	4,5%
R32	Nicht näher bezeichnete Harninkontinenz	34857	3,7%	4,3%
R103	Schmerzen mit Lokalisation in anderen Teilen des Unterbauches	33238	3,5%	4,1%
R522	Sonstiger chronischer Schmerz	32764	3,5%	4,0%
R451	Ruhelosigkeit und Erregung	31935	3,4%	3,9%
R11	Übelkeit und Erbrechen	28762	3,1%	3,5%
R060	Dyspnoe	26622	2,8%	3,3%

Wahrscheinlich galt der Off-Label-Use also einer Reihe von psychischen Krankheiten und Schmerz-Syndromen, für die überwiegend zugelassene Alternativen zur Verfügung stehen, nicht aber z.B. für Anpassungsstörungen, Neurasthenie, Akute Belastungsreaktion, Dysthymia, Emotional instabile Persönlichkeitsstörung: Borderline-Typ, Emotional instabile Persönlichkeitsstörung: Impulsiver Typ, Anankastische [zwanghafte] Persönlichkeitsstörung (u.a. Persönlichkeitsstörungen), Agoraphobie, Schizotype Störung, Zyklothymia, Wahnhafte Störung, Schizophrenes Residuum.

Beim Vergleich der Häufigkeiten (Anteil an der Gruppe) der Nennungen der ICD-Kodes aus den ICD-Kapiteln F und G der OLU-Gruppe mit den Häufigkeiten derselben Kodes der ILU-Gruppe wurden - bis auf 49 Kodes - alle Kodes der OLU-Gruppe auch in der ILU-Gruppe angetroffen. Das bedeutet, daß in der ILU-Gruppe alle Diagnosen als Komorbiditäten oder Diagnosewechsel im Beobachtungszeitraum vertreten waren, die in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use hätten motiviert haben können, sofern es sich nicht um scheinbaren Off-Label-Use infolge unvollständiger Kodierung handelte. 142 Kodes waren in der OLU-Gruppe häufiger als in der ILU-

Gruppe, 357 Kodes in der ILU-Gruppe, 155 in beiden Gruppen gleich häufig (Abb. 3.9.18.2.6.1). Formallogisch kann nicht davon ausgegangen werden, nur die in der OLU-Gruppe häufigeren Diagnosen kämen als Motiv für einen Off-Label-Use in Frage, denn z.B. eine Komorbidität in der ILU-Gruppe kann sehr wohl in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use initiiert haben. Zu den – nicht zwangsläufig disjunkten - Diagnosen mit den größten Unterschieden der Häufigkeiten gehörten Demenzen und andere hirnorganische Affektionen sowie Schizophrenien (Tab. 3.9.18.2.6.4). Grundsätzlich bei all diesen Krankheiten ist eine komorbide Depression denkbar. Unter den 49 Kodes, die ausschließlich in der OLU-Gruppe genannt waren, fand sich keine Krankheit, die plausibel den Off-Label-Use hätte erklären können.

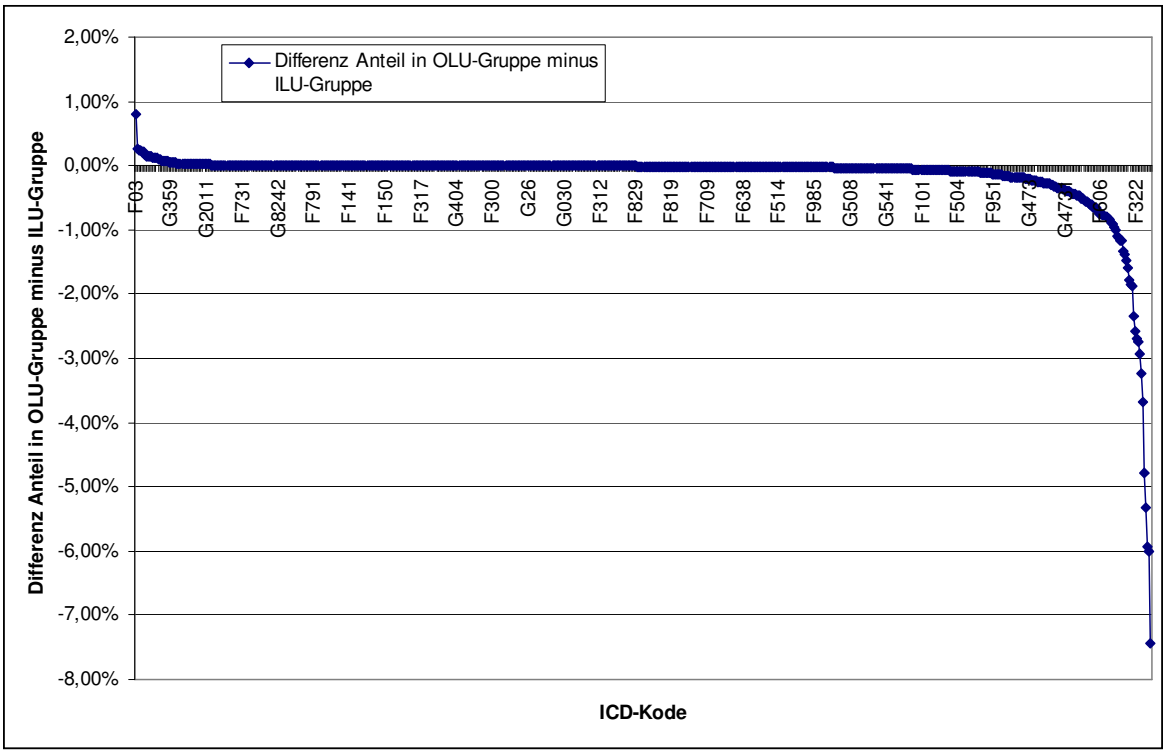


Abbildung 3.9.18.2.6.1: Verordnung von Opipramol außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) der Diagnosen aus den ICD-Kapitel F und G

Tabelle 3.9.18.2.6.4: Verordnung von Opipramol außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Die 20 Diagnosen mit den größten Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) der Diagnosen aus ICD-Kapitel F und G (16% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	Differenz Anteil in OLU-Gruppe minus ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an OLU-Gruppe	ErsterWert von ICD_TITEL_2010/2011
F03	0,80%	1,93%	2,73%	Nicht näher bezeichnete Demenz
G819	0,26%	0,59%	0,85%	Hemiparese und Hemiplegie, nicht näher bezeichnet
F001	0,23%	0,39%	0,62%	Demenz bei Alzheimer-Krankheit, mit spätem Beginn (Typ 1)

G301	0,23%	0,39%	0,62%	Alzheimer-Krankheit mit spätem Beginn
G810	0,22%	0,47%	0,70%	Schlaffe Hemiparese und Hemiplegie
F019	0,20%	0,35%	0,55%	Vaskuläre Demenz, nicht näher bezeichnet
G309	0,16%	0,27%	0,43%	Alzheimer-Krankheit, nicht näher bezeichnet
F102	0,15%	2,46%	2,61%	Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol: Abhängigkeitssyndrom
G811	0,15%	0,24%	0,40%	Spastische Hemiparese und Hemiplegie
F100	0,15%	0,68%	0,83%	Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol: Akute Intoxikation [akuter Rausch]
G632	0,14%	1,65%	1,79%	Diabetische Polyneuropathie
F103	0,13%	0,54%	0,67%	Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol: Entzugssyndrom
F051	0,13%	0,14%	0,27%	Delir bei Demenz
F018	0,13%	0,18%	0,30%	Sonstige vaskuläre Demenz
F009	0,11%	0,19%	0,30%	Demenz bei Alzheimer-Krankheit, nicht näher bezeichnet
G2090	0,11%	0,85%	0,96%	Primäres Parkinson-Syndrom, nicht näher bezeichnet: Ohne Wirkungsfluktuation
F070	0,10%	0,47%	0,57%	Organische Persönlichkeitsstörung
F002	0,09%	0,13%	0,22%	Demenz bei Alzheimer-Krankheit, atypische oder gemischte Form
F013	0,08%	0,17%	0,25%	Gemischte kortikale und subkortikale vaskuläre Demenz
G308	0,08%	0,11%	0,19%	Sonstige Alzheimer-Krankheit

Eine seltene Krankheit als spezifische Indikation für einen Off-Label-Use von Opipramol konnte nicht erkannt werden.

3.9.18.3 Bewertung:

Die Güte der Operationalisierung des Off-Label-Use von Opipramol als sehr gut hat sich bestätigt.

Opipramol wurde wahrscheinlich mit etwa 60% off-label verordnet bei Indikationen aus dem gesamten Spektrum psychischer Krankheiten – hier insbesondere bei Depressionen - und bei Schlafstörungen, wobei aber nicht zu ermessen ist, welchem Anteil eine – durch Nicht-Kodieren der eigentlich indizierenden zugelassenen Nebendiagnose - unvollständige Kodierung zugrunde liegt. Zwar gehören dazu auch psychische Krankheiten, für die formal keine explizit zugelassenen Arzneimittel zur Verfügung stehen (z.B. Anpassungsstörungen, Schizophrenes Residuum, Angst und depressive Störung, gemischt, Wahnhafte Störung). Weit überwiegend stehen aber zugelassene Alternativen zur Verfügung.

Opipramol exemplifiziert als historisches Arzneimittel in besonderer Deutlichkeit das grundsätzliche Problem, daß Psychopharmaka – aus guten Gründen – zwar für spezifische diagnostische Entitäten zugelassen werden, daß diese Entitäten aber „nur“ historisch gewachsene Konstrukte ohne objektive, externe Validierungskriterien darstellen und infolge dessen in der

Praxis die Psychopharmakotherapie durch Syndrome und Symptome indiziert wird, also unabhängig von der in der ICD niedergelegten und hypothetisch nosologischen Klassifikation.

Das Ausmaß von Off-Label-Use durch Unterschreiten des Mindestalters ließ sich aus methodischen Gründen und wegen Inkonsistenzen der Zulassungen nicht ermitteln.

Das weibliche Geschlecht hatte einen Anteil von etwa 73% an den Versicherten, was epidemiologischen Befunden bei den zugelassenen Anwendungsgebieten entsprechen kann. Der apparente Off-Label-Use war beim männlichen Geschlecht wenig häufiger, wofür aus den Daten keine Erklärung abgeleitet werden kann.

Angesichts des beachtlichen Umfangs des Off-Label-Use sollen die Daten ausnahmsweise in Bezug zu den verordneten Tagesdosen (DDD) gemäß Arzneiverordnungsreport (Abb. 3.9.18.3.1) gesetzt werden. Im Jahr 2010 wurden 78,3 Mio. DDD und im Jahr 2011 77,9 Mio. DDD Opipramol gesetzlich krankversicherten Personen verordnet, in der hier berücksichtigten Beobachtungsperiode also 156,2 Mio. DDD. Demnach wären in dieser Periode 1.328.150 Personen nominal jeweils an 118 Tagen (etwa 4 Monate) mit Opipramol behandelt worden, davon 811.552 (61%) Personen im Wege eines apparenten Off-Label-Use, also entweder ohne daß eine der beiden zugelassenen Indikationen vorgelegen hätte oder ohne daß die zugelassene Indikation dokumentiert worden wäre (unvollständige Kodierung).

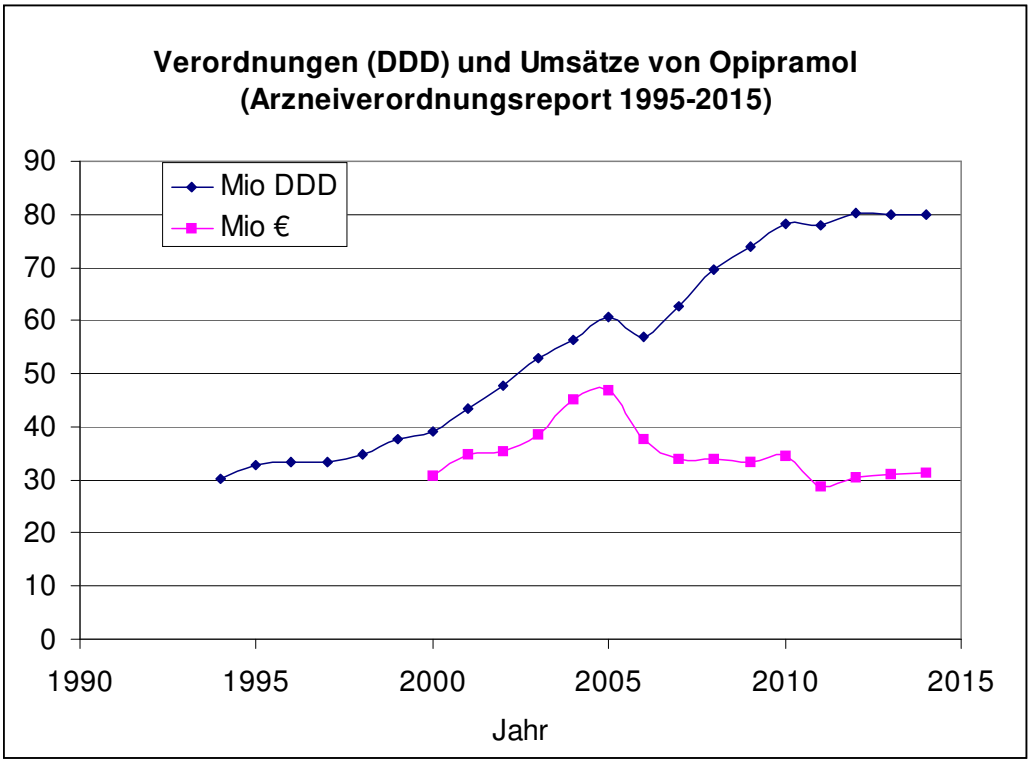


Abbildung 3.9.18.3.1: Verordnungen (Tagesdosen, DDD) von Opipramol zu Lasten der GKV und damit verbundene Umsätze (Arzneiverordnungsreport 1995 bis 2015)

3.9.18.3.1 OLU-Relevanz aus Perspektive seltener Krankheiten

Es wurde keine seltene Krankheit als möglicher Grund für einen Off-Label-Use von Opipramol entdeckt.

3.9.18.3.2 OLU-Relevanz aus quantitativer Perspektive

Wahrscheinlich etwa 60% (was bei weitem nicht durch unvollständige Kodierung erklärbar sein kann) der Verordnungen (mindestens eine Dosis an eine Person) gelten dem Off-Label-Use bei Indikationen aus dem gesamten Spektrum psychischer Krankheiten, für die weit überwiegend zugelassene Arzneimittel zur Verfügung stehen. Den Daten konnte nicht entnommen werden, ob dieser Off-Label-Use substitutiv zu Lasten einer Therapie mit einem spezifisch zugelassenen Wirkstoff erfolgte, oder ob Opipramol additiv verordnet wurde. Die Datenbasis würde solche Analysen aber zulassen. Es drängt sich der Eindruck auf, daß Opipramol off-label gegen jedwede Form von Unwohlsein eingesetzt wird, sei es Unwohlsein im Rahmen einer spezifischen Krankheit oder auch unabhängig davon. Die regulatorischen Implikationen zu diskutieren, kann nicht Aufgabe dieses Projektes sein.

3.9.19 Paroxetin (N06AB05)

3.9.19.1 Anwendungsgebiete (2010/2015)

Paroxetin ist indiziert zur Behandlung von:

- depressiven Erkrankungen (Episoden einer Major Depression)
- Zwangsstörung
- Panikstörung mit oder ohne Agoraphobie
- sozialer Angststörung/sozialer Phobie
- generalisierter Angststörung
- posttraumatischer Belastungsstörung

Die optimale Behandlungsdauer ist nicht formal festgeschrieben.

Mindestalter beträgt 17 Jahre.

Operationalisierung der Anwendungsgebiete:

- 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
- F41.0 Panikstörung [episodisch paroxysmale Angst]
- F40.01 Agoraphobie, mit Panikstörung
- F40.1 Soziale Phobien
- F42.- Zwangsstörung
- F43.1 Posttraumatische Belastungsstörung

Kritik der Operationalisierung:

Die Operationalisierbarkeit wurde nur als sehr gut bewertet, auch wenn Kontraindikationen – wie generell – aus Gründen der Effizienz nicht berücksichtigt werden konnten.

3.9.19.2 Ergebnisse:

3.9.19.2.1 Übersicht: Verordnungen nach Altersgruppen

Mit Paroxetin wurden n=233.058 (OLU + ILU) bzw. n=226.919 (ILU + IOLU) behandelt (Tab. 3.9.19.2.1.1). Bei 99,95% der Patienten standen der Auswertung ambulant und ggf. anläßlich eines stationären Aufenthaltes im Beobachtungszeitraum kodierte Diagnosen, bei dem Rest ausschließlich anläßlich eines stationären Aufenthaltes kodierte Diagnosen zur Verfügung. Patienten mit IOLU machten etwa 82% der OLU-Patienten aus, weshalb auf gesonderte Sichtung der Diagnosen in der IOLU-Gruppe verzichtet wird. In erster Betrachtung gemäß Operationalisierung betrug ILU 84%, OLU 16% bzw. IOLU 14%.

Tabelle 3.9.19.2.1.1: Verordnung von Paroxetin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU)

	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU	Anteil IOLU an OLU	Anteil ambulant
	28211	198708	34350	82,13%	
total	226919		233058		
total	12,4%	85,3%	14,7%		
ambulant	30966	195142	37791	81,94%	
	226108	98,21%	232933		99,95%
	13,7%	83,8%	16,2%		

Die drei Gruppen (ILU, OLU, IOLU) wiesen – soweit die Datenschutzregelung dies ermessen lässt - grundsätzlich ähnliche Altersverteilungen mit Häufungen in der 4. bis 7. Dekade auf (Tab. 3.9.19.2.1.2, Abb. 3.9.19.2.2.1).

Tabelle 3.9.19.2.1.2: Verordnung von Paroxetin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU
< 1	30		30
1 < 14	39	30	44
14 < 18	125	495	156
18 < 30	2553	20345	3076
30 < 40	3680	30612	4463
40 < 50	6139	48882	7450
50 < 60	5635	44550	6793
60 < 70	4226	26488	5148
70 < 80	3722	18926	4568
80 < 90	1810	7492	2284
90 < 100	275	882	360
>= 100	30	30	30
subtotal min	28206	198674	34344
subtotal max	28264	198732	34402
total min	226880		233018
total max	226996		233134
total min	12,4%	85,3%	14,7%
total max	12,5%	85,2%	14,8%

3.9.19.2.2 Übersicht: Verordnungen nach Geschlecht und Altersgruppen

Bei einem Anteil von etwa 67% Frauen („1“) lag die Quote des OLU bei Männern („2“) um etwa relativ 19% höher als bei Frauen (Tab. 3.9.19.2.2.1, Abb. 3.9.19.2.2.1).

Tabelle 3.9.19.2.2.1: Verordnung von Paroxetin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht (1=w, 2=m) (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	SEX	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU	SEX	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU
< 1	1	30		30	2	0	0	0
1 < 14	1	30	30	30	2	30	30	30
14 < 18	1	79	295	101	2	46	200	55
18 < 30	1	1438	12688	1735	2	1115	7657	1341
30 < 40	1	2053	19114	2479	2	1627	11498	1984
40 < 50	1	3619	32023	4367	2	2520	16859	3083
50 < 60	1	3405	29944	4133	2	2230	14606	2660
60 < 70	1	2717	18790	3285	2	1509	7698	1863
70 < 80	1	2475	14255	3042	2	1247	4671	1526
80 < 90	1	1344	6012	1691	2	466	1480	593
90 < 100	1	242	781	320	2	33	101	40
>= 100	1	30	30	30	2	0	0	0
subtotal min		17375	133904	21156		10794	64771	13146
subtotal max		17462	133962	21243		10823	64800	13175
total min		151279		155060		75565		77917
total max		151424		155205		75623		77975
total min		11,5%	86,4%	13,6%		14,3%	83,1%	16,9%
total max		11,5%	86,3%	13,7%		14,3%	83,1%	16,9%
total min								232977
total max								233180
total min				66,6%				33,4%
total max				66,6%				33,4%

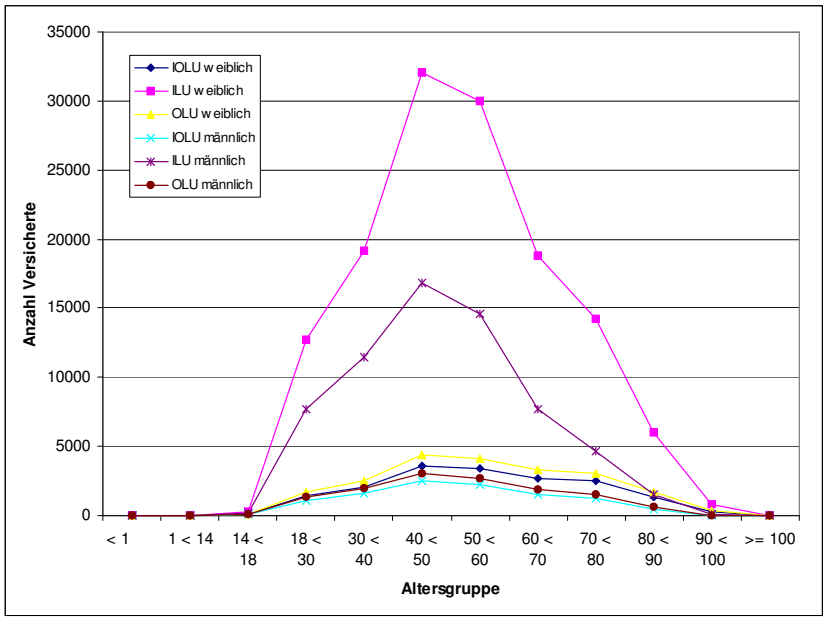


Abbildung 3.9.19.2.2.1: Verordnung von Paroxetin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht

3.9.19.2.3 Analyse der Diagnosen in der In-Label-Gruppe

In der ILU-Gruppe fanden sich 527.564 Nennungen von Kodes gemäß Operationalisierung, also mehr als das Doppelte der Größe der ILU-Gruppe (Tab. 3.9.19.2.3.1). Ursachen können nur

Mehrfachkodierungen sein, also Komorbiditäten und oder infolge zwischen Ärzten und über die Quartale variierender Kodiergewohnheiten wechselnde Kodes, auch unterschiedliche Kodes zum selben Sachverhalt. Dennoch ist sicher, daß jedem Versicherten der ILU-Gruppe mindestens einmal einer dieser In-Label-Kodes zugeordnet wurde.

Tabelle 3.9.19.2.3.1: Verordnung von Paroxetin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU): Versicherte mit Nennung der Indikationen

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen	Anteil an ILU total
F313	Bipolare affektive Störung, gegenwärtig leichte oder mittelgradige depressive Episode	1605	0,4%	0,81%
F314	Bipolare affektive Störung, gegenwärtig schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome	1086	0,3%	0,55%
F315	Bipolare affektive Psychose, gegenwärtig schwere depressive Episode mit psychotischen Symptomen	277	0,1%	0,14%
F316	Bipolare affektive Psychose, gegenwärtig gemischte Episode	613	0,1%	0,31%
F320	Leichte depressive Episode	13210	3,1%	6,65%
F321	Mittelgradige depressive Episode	47135	10,9%	23,72%
F322	Schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome	28031	6,5%	14,11%
F323	Schwere depressive Episode mit psychotischen Symptomen	4469	1,0%	2,25%
F328	Sonstige depressive Episoden	15533	3,6%	7,82%
F329	Depressive Episode, nicht näher bezeichnet	111431	25,8%	56,08%
F330	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig leichte Episode	7665	1,8%	3,86%
F331	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig mittelgradige Episode	29496	6,8%	14,84%
F332	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode ohne psychotische Symptome	18323	4,2%	9,22%
F333	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode mit psychotischen Symptomen	3097	0,7%	1,56%
F334	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig remittiert	3514	0,8%	1,77%
F338	Sonstige rezidivierende depressive Störungen	3263	0,8%	1,64%
F339	Rezidivierende depressive Störung, nicht näher bezeichnet	17694	4,1%	8,90%
F4001	Agoraphobie: Mit Panikstörung	8335	1,9%	4,19%
F401	Soziale Phobien	7732	1,8%	3,89%
F410	Panikstörung [episodisch paroxysmale Angst]	49207	11,4%	24,76%
F411	Generalisierte Angststörung	38047	8,8%	19,15%
F420	Vorwiegend Zwangsgedanken oder Grübelzwang	4036	0,9%	2,03%
F421	Vorwiegend Zwangshandlungen [Zwangsrituale]	4082	0,9%	2,05%

F422	Zwangsgedanken und -handlungen, gemischt	6696	1,6%	3,37%
F428	Sonstige Zwangsstörungen	701	0,2%	0,35%
F429	Zwangsstörung, nicht näher bezeichnet	5984	1,4%	3,01%
F431	Posttraumatische Belastungsstörung	9548	2,2%	4,81%
		431262	100,0%	217,03%
	ILU total			198708

Quantitativ führend war die „Depressive Episode, nicht näher bezeichnet", während die rezidivierenden depressiven Episoden demgegenüber einen vergleichsweise geringen Anteil hatten. Die Dominanz der „Depressiven Episode, nicht näher bezeichnet" ist am ehesten einem Trend zu unspezifischem Kodieren zuzuschreiben.

3.9.19.2.4 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen

Das Mindestalter gemäß zugelassenen Anwendungsgebieten liegt bei 17 Jahren. Aus Effizienzgründen wurde diese Altersgrenze in die Standard-Datenbankabfrage nicht aufgenommen. Folglich erlauben die vorliegenden Daten nur, Patienten jünger als 18 Jahre abzugrenzen. Gemäß Tabellen 3.9.19.2.2.1 und 3.9.19.2.4.1 waren etwa 3%o der Patienten jünger als 18 Jahre, immerhin mindestens 0,2%o jünger als 14 Jahre.

Tabelle 3.9.19.2.4.1: Verordnung von Paroxetin im Alter von <18 Jahren (max/min gemäß Datenschutzregelung)

	IOLU	ILU	OLU	
< 1 min	0,00044%	0,00000%	0,00043%	
1 < 14 min	0,01719%	0,00043%	0,01888%	
14 < 18 min	0,05510%	0,21243%	0,06695%	
< 1 max	0,01322%	0,00000%	0,01287%	
1 < 14 max	0,01718%	0,01287%	0,01887%	
14 < 18 max	0,05507%	0,21232%	0,06691%	
AGEGROUP	IOLU	ILU	OLU	ILU+OLU
0 < 18 min	0,07273%	0,21286%	0,08626%	0,299%
0 < 18 max	0,08546%	0,22519%	0,09866%	0,324%

3.9.19.2.5 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen nach Geschlecht

Das Mindestalter gemäß zugelassenen Anwendungsgebieten liegt bei 17 Jahren. Aus Effizienzgründen wurde diese Altersgrenze in die Standard-Datenbankabfrage nicht aufgenommen und nicht zwischen den verschiedenen zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden. Folglich erlauben die vorliegenden Daten nur, Patienten jünger als 18 Jahre abzugrenzen (Tab. 3.9.19.2.5.1).

In der Häufigkeit des Off-Label-Use durch Einsatz in der Altersgruppe < 18 Jahre unterschieden sich die Geschlechter leicht (Tab. 3.9.19.2.5.1) zugunsten des männlichen Geschlechts.

Tabelle 3.9.19.2.5.1: Verordnung von Paroxetin bei Kindern und Jugendlichen als Anteil aller Verordnungen gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU), differenziert nach Geschlecht (max/min gemäß

Datenschutzregelung; 1=w, 2=m). Da das zugelassene Mindestalter von 17 Jahren in der Standard-Datenbankabfrage nicht berücksichtigt wurde, ist nur für die Altersgrenze von unter 18 Jahren ein Off-Label-Use sicher erfasst

	SEX	IOLU	ILU	OLU	SEX	IOLU	ILU	OLU
< 1 min	1	0,001%	0,000%	0,001%	2	0,000%	0,000%	0,000%
1 < 14 min	1	0,001%	0,001%	0,001%	2	0,001%	0,001%	0,001%
14 < 18 min	1	0,052%	0,190%	0,065%	2	0,061%	0,257%	0,071%
< 1 max	1	0,020%	0,000%	0,019%	2	0,000%	0,000%	0,000%
1 < 14 max	1	0,020%	0,019%	0,019%	2	0,040%	0,038%	0,038%
14 < 18 max	1	0,052%	0,190%	0,065%	2	0,061%	0,256%	0,071%
AGEGROUP	SEX	IOLU	ILU	OLU	SEX	IOLU	ILU	OLU
0 < 18 min	1	0,054%	0,191%	0,066%	2	0,062%	0,258%	0,072%
0 < 18 max	1	0,092%	0,209%	0,104%	2	0,100%	0,295%	0,109%

Die Verteilung der Häufigkeiten der Anwendung gemäß Operationalisierung (ILU) bei Patienten jünger als 18 Jahre war der Verteilung im Gesamtkollektiv grundsätzlich vergleichbar (Tab. 3.9.19.2.5.2), soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung erlaubte. Eine analoge Betrachtung von Patienten dieser Altersgruppe ohne Anwendung gemäß Operationalisierung (OLU) scheiterte daran, daß infolge der Datenschutzregelung keine Daten zur Verfügung standen. Es konnte also der Frage, in welchen Indikationen (Diagnosen) bei Kindern und Jugendlichen entgegen der Zulassung Paroxetin verordnet wurde, nicht nachgegangen werden.

Tabelle 3.9.19.2.5.2: Verordnung von Paroxetin an Patienten jünger als 18 Jahre mit Diagnosen (Nennungen) gemäß Operationalisierung (ILU) (max/min gemäß Datenschutzregelung)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	weiblich min	männlich min	gesamt min	weiblich max	männlich max	gesamt max
F313	Bipolare affektive Störung, gegenwärtig leichte oder mittelgradige depressive Episode	1		1	30		30
F314	Bipolare affektive Störung, gegenwärtig schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome	1		1	30		30
F320	Leichte depressive Episode	39	1	40	39	30	69
F321	Mittelgradige depressive Episode	107	61	168	136	90	226
F322	Schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome	35	1	36	64	30	94
F323	Schwere depressive Episode mit psychotischen Symptomen	1	1	2	30	30	60
F328	Sonstige depressive Episoden	1	1	2	30	30	60
F329	Depressive Episode, nicht näher bezeichnet	129	64	193	158	93	251
F330	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig leichte Episode	1	1	2	30	30	60

F331	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig mittelgradige Episode	1	1	2	30	30	60
F332	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode ohne psychotische Symptome	1	1	2	30	30	60
F333	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode mit psychotischen Symptomen	1		1	30		30
F334	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig remittiert		1	1		30	30
F338	Sonstige rezidivierende depressive Störungen	1		1	30		30
F339	Rezidivierende depressive Störung, nicht näher bezeichnet	2	1	3	60	30	90
F4001	Agoraphobie: Mit Panikstörung	1	1	2	30	30	60
F401	Soziale Phobien	37	39	76	66	68	134
F410	Panikstörung [episodisch paroxysmale Angst]	62	39	101	91	68	159
F411	Generalisierte Angststörung	53	43	96	82	72	154
F420	Vorwiegend Zwangsgedanken oder Grübelzwang	1	2	3	30	60	90
F421	Vorwiegend Zwangshandlungen [Zwangsrituale]	2	2	4	60	60	120
F422	Zwangsgedanken und -handlungen, gemischt	2	2	4	60	60	120
F428	Sonstige Zwangsstörungen	1		1	30		30
F429	Zwangsstörung, nicht näher bezeichnet	2	2	4	60	60	120
F431	Posttraumatische Belastungsstörung	34	1	35	63	30	93

3.9.19.2.6 Analyse der Diagnosen in der Off-Label-Gruppe

In der OLU-Gruppe waren 1.855 Diagnosen mit 553.579 Nennungen zu sichten. Von den 1.855 Diagnosen wurden unter der Annahme, daß es sich mit hoher Wahrscheinlichkeit um somatische Komorbiditäten ohne direkten Bezug zur Verordnung von Paroxetin handelte, nur diejenigen geprüft, die psychische und neurologische Krankheiten oder Symptome adressieren (also aus Kapitel F und G und R der ICD).

Damit verblieben aus dem Kapitel F 140 Diagnosen mit 55.365 Nennungen (bei einer Gruppengröße von n=34.350). Damit war ein erheblicher Teil der nach ICD kodierbaren psychischen Krankheiten – abgesehen von denjenigen, die den in-label-use definieren – vertreten. Indem die Zahl der Nennungen die Gruppengröße fast doppelt überstieg, widerspiegeln zahlreiche Kodes vermutlich die bei psychischen Krankheiten nach derzeitigen Krankheitskonzepten häufigen Komorbiditäten mit mehreren psychischen Krankheiten (z.B. Substanzabhängigkeiten mit Angststörungen).

Nicht prüfbar ist, ob für den kodierenden Arzt derartige Komorbiditäten derart den Behandlungsprozess dominierten, daß er die mit Paroxetin behandelte komorbide Depression

nicht kodierte (was einen nur scheinbaren Off-Label-Use bedeuten würde). Für eine solche Interpretation, also „nur“ scheinbaren, wohlgemerkt hier nicht quantifizierbaren Off-Label-Use infolge unscharfer – unvollständiger - Kodierung, könnte sprechen, daß der Kode F412 (Angst und depressive Störung, gemischt) mit 6.053 Nennungen Rang 1 einnahm. An Rang 2 fand sich der unspezifische Kode F419 (Angststörung, nicht näher bezeichnet), formal ein Off-Label-Use, was aber dem Trend zu unspezifischer Kodierung zuzuschreiben sein könnte: dahinter könnten sich zum Beispiel Panikstörungen und soziale Phobien verbergen, so daß es sich bei spezifischer Kodierung um in-label-use handeln würde. Tabelle 3.9.19.2.6.1 gibt einen Überblick über die 50 am häufigsten genannten Diagnosen.

Tabelle 3.9.19.2.6.1: Verordnung von Paroxetin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): die 50 am häufigsten genannten Diagnosen aus ICD-Kapitel F (83% der Nennungen aus Kapitel F, 135% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
F412	Angst und depressive Störung, gemischt	6053	10,9%	17,6%
F419	Angststörung, nicht näher bezeichnet	5032	9,1%	14,6%
F459	Somatoforme Störung, nicht näher bezeichnet	4224	7,6%	12,3%
F432	Anpassungsstörungen	2899	5,2%	8,4%
F171	Psychische und Verhaltensstörungen durch Tabak: Schädlicher Gebrauch	2050	3,7%	6,0%
F341	Dysthymia	1994	3,6%	5,8%
F480	Neurasthenie	1734	3,1%	5,0%
F450	Somatisierungsstörung	1526	2,8%	4,4%
F03	Nicht näher bezeichnete Demenz	1502	2,7%	4,4%
F430	Akute Belastungsreaktion	1244	2,2%	3,6%
F200	Paranoide Schizophrenie	1232	2,2%	3,6%
F102	Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol: Abhängigkeitssyndrom	972	1,8%	2,8%
F29	Nicht näher bezeichnete nichtorganische Psychose	903	1,6%	2,6%
F439	Reaktion auf schwere Belastung, nicht näher bezeichnet	871	1,6%	2,5%
F458	Sonstige somatoforme Störungen	851	1,5%	2,5%
F209	Schizophrenie, nicht näher bezeichnet	718	1,3%	2,1%
F101	Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol: Schädlicher Gebrauch	645	1,2%	1,9%
F172	Psychische und Verhaltensstörungen durch Tabak: Abhängigkeitssyndrom	616	1,1%	1,8%
F069	Nicht näher bezeichnete organische psychische Störung aufgrund einer Schädigung oder Funktionsstörung des Gehirns oder einer körperlichen Krankheit	607	1,1%	1,8%
F409	Phobische Störung, nicht näher bezeichnet	605	1,1%	1,8%
F452	Hypochondrische Störung	556	1,0%	1,6%
F522	Versagen genitaler Reaktionen	517	0,9%	1,5%
F799	Nicht näher bezeichnete Intelligenzminderung: Ohne Angabe einer Verhaltensstörung	468	0,8%	1,4%

F99	Psychische Störung ohne nähere Angabe	464	0,8%	1,4%
F205	Schizophrenes Residuum	454	0,8%	1,3%
F070	Organische Persönlichkeitsstörung	434	0,8%	1,3%
F402	Spezifische (isolierte) Phobien	418	0,8%	1,2%
F4541	Chronische Schmerzstörung mit somatischen und psychischen Faktoren	404	0,7%	1,2%
F451	Undifferenzierte Somatisierungsstörung	398	0,7%	1,2%
F6031	Emotional instabile Persönlichkeitsstörung: Borderline-Typ	359	0,6%	1,0%
F001	Demenz bei Alzheimer-Krankheit, mit spätem Beginn (Typ 1)	354	0,6%	1,0%
F220	Wahnhafte Störung	338	0,6%	1,0%
F192	Psychische und Verhaltensstörungen durch multiplen Substanzgebrauch und Konsum anderer psychotroper Substanzen: Abhängigkeitssyndrom	318	0,6%	0,9%
F4539	Somatoforme autonome Funktionsstörung: Nicht näher bezeichnetes Organ oder System	299	0,5%	0,9%
F413	Andere gemischte Angststörungen	296	0,5%	0,9%
F4540	Anhaltende somatoforme Schmerzstörung	292	0,5%	0,9%
F259	Schizoaffektive Störung, nicht näher bezeichnet	284	0,5%	0,8%
F019	Vaskuläre Demenz, nicht näher bezeichnet	282	0,5%	0,8%
F609	Persönlichkeitsstörung, nicht näher bezeichnet	281	0,5%	0,8%
F606	Ängstliche (vermeidende) Persönlichkeitsstörung	276	0,5%	0,8%
F489	Neurotische Störung, nicht näher bezeichnet	270	0,5%	0,8%
F510	Nichtorganische Insomnie	266	0,5%	0,8%
F063	Organische affektive Störungen	265	0,5%	0,8%
F4530	Somatoforme autonome Funktionsstörung: Herz und Kreislaufsystem	261	0,5%	0,8%
F251	Schizoaffektive Störung, gegenwärtig depressiv	249	0,4%	0,7%
F438	Sonstige Reaktionen auf schwere Belastung	232	0,4%	0,7%
F100	Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol: Akute Intoxikation [akuter Rausch]	231	0,4%	0,7%
F524	Ejaculatio praecox	221	0,4%	0,6%
F418	Sonstige spezifische Angststörungen	217	0,4%	0,6%
F4000	Agoraphobie: Ohne Angabe einer Panikstörung	216	0,4%	0,6%

Diese Art der Analyse erlaubt letztlich kaum, weitere Schlußfolgerungen zu ziehen. Deshalb wurden – zweifellos nicht ohne subjektives Ermessen – solche Diagnosen extrahiert, die mit Wahrscheinlichkeit eigenständiges Motiv für einen off-label-Einsatz von Paroxetin gegeben haben konnten (Tab. 3.9.19.2.6.2). Hier finden sich formal etwa 25 Diagnosen, für die keine explizit zugelassenen Arzneimittel verfügbar sind.

Tabelle 3.9.19.2.6.2: Verordnung von Paroxetin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): ausgewählte Diagnosen aus ICD-Kapitel F, für die keine explizit zugelassenen Arzneimittel verfügbar sind (26% der Nennungen aus Kapitel F, 42% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
F412	Angst und depressive Störung, gemischt	6053	10,9%	17,6%
F341	Dysthymia	1994	3,6%	5,8%
F480	Neurasthenie	1734	3,1%	5,0%
F430	Akute Belastungsreaktion	1244	2,2%	3,6%
F205	Schizophrenes Residuum	454	0,8%	1,3%
F6031	Emotional instabile Persönlichkeitsstörung: Borderline-Typ	359	0,6%	1,0%
F220	Wahnhafte Störung	338	0,6%	1,0%
F413	Andere gemischte Angststörungen	296	0,5%	0,9%
F606	Ängstliche (vermeidende) Persönlichkeitsstörung	276	0,5%	0,8%
F251	Schizoaffektive Störung, gegenwärtig depressiv	249	0,4%	0,7%
F4000	Agoraphobie: Ohne Angabe einer Panikstörung	216	0,4%	0,6%
F6030	Emotional instabile Persönlichkeitsstörung: Impulsiver Typ	158	0,3%	0,5%
F013	Gemischte kortikale und subkortikale vaskuläre Demenz	145	0,3%	0,4%
F605	Anankastische [zwanghafte] Persönlichkeitsstörung	125	0,2%	0,4%
F204	Postschizophrene Depression	118	0,2%	0,3%
F607	Abhängige (asthenische) Persönlichkeitsstörung	118	0,2%	0,3%
F603	Emotional instabile Persönlichkeitsstörung	109	0,2%	0,3%
F500	Anorexia nervosa	74	0,1%	0,2%
F21	Schizotype Störung	73	0,1%	0,2%
F840	Frühkindlicher Autismus	55	0,1%	0,2%
F230	Akute polymorphe psychotische Störung ohne Symptome einer Schizophrenie	48	0,1%	0,1%
F630	Pathologisches Spielen	42	0,1%	0,1%
F340	Zyklothymia	40	0,1%	0,1%
F604	Histrionische Persönlichkeitsstörung	40	0,1%	0,1%
			55365	34350

Aus dem Kapitel G verblieben 91 Diagnosen mit 21.501 Nennungen (bei einer Gruppengröße von n=34.350). Am häufigsten wurde G439 (Migräne, nicht näher bezeichnet) genannt (Tab. 3.9.19.2.6.3).

Tabelle 3.9.19.2.6.3: Verordnung von Paroxetin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): die 50 am häufigsten genannten Diagnosen aus ICD-Kapitel G (88% der Nennungen aus Kapitel G, 55% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
G439	Migräne, nicht näher bezeichnet	1527	7,1%	4,4%
G479	Schlafstörung, nicht näher bezeichnet	1260	5,9%	3,7%
G560	Karpaltunnel-Syndrom	1179	5,5%	3,4%
G629	Polyneuropathie, nicht näher bezeichnet	1014	4,7%	3,0%
G470	Ein- und Durchschlafstörungen	950	4,4%	2,8%
G409	Epilepsie, nicht näher bezeichnet	940	4,4%	2,7%
G442	Spannungskopfschmerz	831	3,9%	2,4%
G4739	Schlafapnoe, nicht näher bezeichnet	647	3,0%	1,9%
G819	Hemiparese und Hemiplegie, nicht näher bezeichnet	635	3,0%	1,8%
G632	Diabetische Polyneuropathie	625	2,9%	1,8%
G4731	Obstruktives Schlafapnoe-Syndrom	549	2,6%	1,6%
G2090	Primäres Parkinson-Syndrom, nicht näher bezeichnet: Ohne Wirkungsfluktuation	467	2,2%	1,4%
G2581	Syndrom der unruhigen Beine [Restless-Legs-Syndrom]	460	2,1%	1,3%
G551	Kompression von Nervenwurzeln und Nervenplexus bei Bandscheibenschäden	410	1,9%	1,2%
G431	Migräne mit Aura [Klassische Migräne]	398	1,9%	1,2%
G359	Multiple Sklerose, nicht näher bezeichnet	389	1,8%	1,1%
G430	Migräne ohne Aura [Gewöhnliche Migräne]	384	1,8%	1,1%
G810	Schlaffe Hemiparese und Hemiplegie	384	1,8%	1,1%
G301	Alzheimer-Krankheit mit spätem Beginn	349	1,6%	1,0%
G811	Spastische Hemiparese und Hemiplegie	340	1,6%	1,0%
G402	Lokalisationsbezogene (fokale) (partielle) symptomatische Epilepsie und epileptische Syndrome mit komplexen fokalen Anfällen	329	1,5%	1,0%
G580	Interkostalneuropathie	328	1,5%	1,0%
G510	Fazialisparese	289	1,3%	0,8%
G309	Alzheimer-Krankheit, nicht näher bezeichnet	286	1,3%	0,8%
G4592	Zerebrale transitorische Ischämie, nicht näher bezeichnet: Komplette Rückbildung innerhalb von 1 bis 24 Stunden	274	1,3%	0,8%
G473	Schlafapnoe	262	1,2%	0,8%
G403	Generalisierte idiopathische Epilepsie und epileptische Syndrome	199	0,9%	0,6%
G406	Grand-mal-Anfälle, nicht näher bezeichnet (mit oder ohne Petit mal)	191	0,9%	0,6%
G562	Läsion des N. ulnaris	191	0,9%	0,6%
G250	Essentieller Tremor	190	0,9%	0,6%
G401	Lokalisationsbezogene (fokale) (partielle) symptomatische Epilepsie und epileptische Syndrome mit einfachen fokalen Anfällen	186	0,9%	0,5%
G500	Trigeminusneuralgie	182	0,8%	0,5%

G448	Sonstige näher bezeichnete Kopfschmerzsyndrome	173	0,8%	0,5%
G319	Degenerative Krankheit des Nervensystems, nicht näher bezeichnet	163	0,8%	0,5%
G3510	Multiple Sklerose mit vorherrschend schubförmigem Verlauf: Ohne Angabe einer akuten Exazerbation oder Progression	150	0,7%	0,4%
G573	Läsion des N. fibularis (peronaeus) communis	143	0,7%	0,4%
G2010	Primäres Parkinson-Syndrom mit mäßiger bis schwerer Beeinträchtigung: Ohne Wirkungsfluktuation	142	0,7%	0,4%
G408	Sonstige Epilepsien	137	0,6%	0,4%
G4599	Zerebrale transitorische Ischämie, nicht näher bezeichnet: Verlauf der Rückbildung nicht näher bezeichnet	135	0,6%	0,4%
G249	Dystonie, nicht näher bezeichnet	134	0,6%	0,4%
G478	Sonstige Schlafstörungen	130	0,6%	0,4%
G934	Enzephalopathie, nicht näher bezeichnet	130	0,6%	0,4%
G9388	Sonstige näher bezeichnete Krankheiten des Gehirns	127	0,6%	0,4%
G258	Sonstige näher bezeichnete extrapyramidale Krankheiten und Bewegungsstörungen	125	0,6%	0,4%
G939	Krankheit des Gehirns, nicht näher bezeichnet	122	0,6%	0,4%
G8249	Spastische Tetraparese und Tetraplegie: Nicht näher bezeichnet	119	0,6%	0,3%
G438	Sonstige Migräne	118	0,5%	0,3%
G931	Anoxische Hirnschädigung, anderenorts nicht klassifiziert	110	0,5%	0,3%
G2000	Primäres Parkinson-Syndrom mit fehlender oder geringer Beeinträchtigung: Ohne Wirkungsfluktuation	109	0,5%	0,3%
G459	Zerebrale transitorische Ischämie, nicht näher bezeichnet	98	0,5%	0,3%

Unter den häufigsten Diagnosen aus ICD-Kapitel G findet sich keine, die überzeugend als primäre Indikation für die Verordnung von Paroxetin geeignet erscheinen könnte.

Bei vollständiger Sichtung könnten allenfalls G93.3 (Chronisches Müdigkeitssyndrom, chronic fatigue syndrome, CFS; n=78, 0,2%/0,2%) für einen beabsichtigten Off-Label-Use (es gibt kein für CFS explizit zugelassenes Arzneimittel) in Frage kommen.

Aus dem Kapitel R verblieben 215 Diagnosen mit 38.094 Nennungen (bei einer Gruppengröße von n=34.350). Am häufigsten wurde R42 (Schwindel und Taumel) genannt. Unter den Diagnosen aus ICD-Kapitel R findet sich keine, die überzeugend als primäre Indikation die Verordnung von Paroxetin motiviert haben könnte, wenn auch die verschiedenen Schmerzsyndrome (Tab. 3.9.19.2.6.4) in Frage kommen könnten, wofür aber zugelassene Alternativen zur Verfügung stehen.

Tabelle 3.9.19.2.6.4: Verordnung von Paroxetin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): die 20 am häufigsten genannten Diagnosen aus ICD-Kapitel R (60% der Nennungen aus Kapitel R, 66% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
R42	Schwindel und Taumel	2871	7,5%	8,4%
R32	Nicht näher bezeichnete Harninkontinenz	2076	5,4%	6,0%
R51	Kopfschmerz	1678	4,4%	4,9%
R104	Sonstige und nicht näher bezeichnete Bauchschmerzen	1497	3,9%	4,4%
R522	Sonstiger chronischer Schmerz	1369	3,6%	4,0%
R103	Schmerzen mit Lokalisation in anderen Teilen des Unterbauches	1253	3,3%	3,6%
R53	Unwohlsein und Ermüdung	1239	3,3%	3,6%
R11	Übelkeit und Erbrechen	1189	3,1%	3,5%
R060	Dyspnoe	1034	2,7%	3,0%
R55	Synkope und Kollaps	927	2,4%	2,7%
R05	Husten	923	2,4%	2,7%
R15	Stuhlinkontinenz	914	2,4%	2,7%
R101	Schmerzen im Bereich des Oberbauches	889	2,3%	2,6%
R074	Brustschmerzen, nicht näher bezeichnet	791	2,1%	2,3%
R268	Sonstige und nicht näher bezeichnete Störungen des Ganges und der Mobilität	787	2,1%	2,3%
R451	Ruhelosigkeit und Erregung	712	1,9%	2,1%
R000	Tachykardie, nicht näher bezeichnet	659	1,7%	1,9%
R529	Schmerz, nicht näher bezeichnet	641	1,7%	1,9%
R31	Nicht näher bezeichnete Hämaturie	635	1,7%	1,8%
R391	Sonstige Miktionsstörungen	594	1,6%	1,7%

Schließlich wurden die Häufigkeiten (Anteil an der Gruppe) der Nennungen aller ICD-Kodes der OLU-Gruppe mit den Häufigkeiten derselben Kodes der ILU-Gruppe verglichen. Alle Kodes der OLU-Gruppe wurden auch in der ILU-Gruppe angetroffen. Das bedeutet, daß in der ILU-Gruppe alle Diagnosen als Komorbiditäten oder Diagnosewechsel im Beobachtungszeitraum vertreten waren, die in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use hätten motiviert haben können, sofern es sich nicht um scheinbaren Off-Label-Use infolge unvollständiger Kodierung handelte. 375 Kodes waren in der OLU-Gruppe häufiger als in der ILU-Gruppe und 1.436 Kodes in der ILU-Gruppe (Abb. 3.9.19.2.6.1). Formallogisch kann nicht davon ausgegangen werden, nur die in der OLU-Gruppe häufigeren Diagnosen kämen als Motiv für einen Off-Label-Use in Frage, denn z.B. eine Komorbidität in der ILU-Gruppe kann sehr wohl in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use initiiert haben. Zu den – nicht zwangsläufig disjunkten - Diagnosen mit den größten Unterschieden der Häufigkeiten gehörten Demenzen und andere hirnorganische Affektionen sowie Schizophrenien (Tab. 3.9.19.2.6.5). Bei all diesen Krankheiten ist eine komorbide, aber nicht explizit kodierte, Depression denkbar.

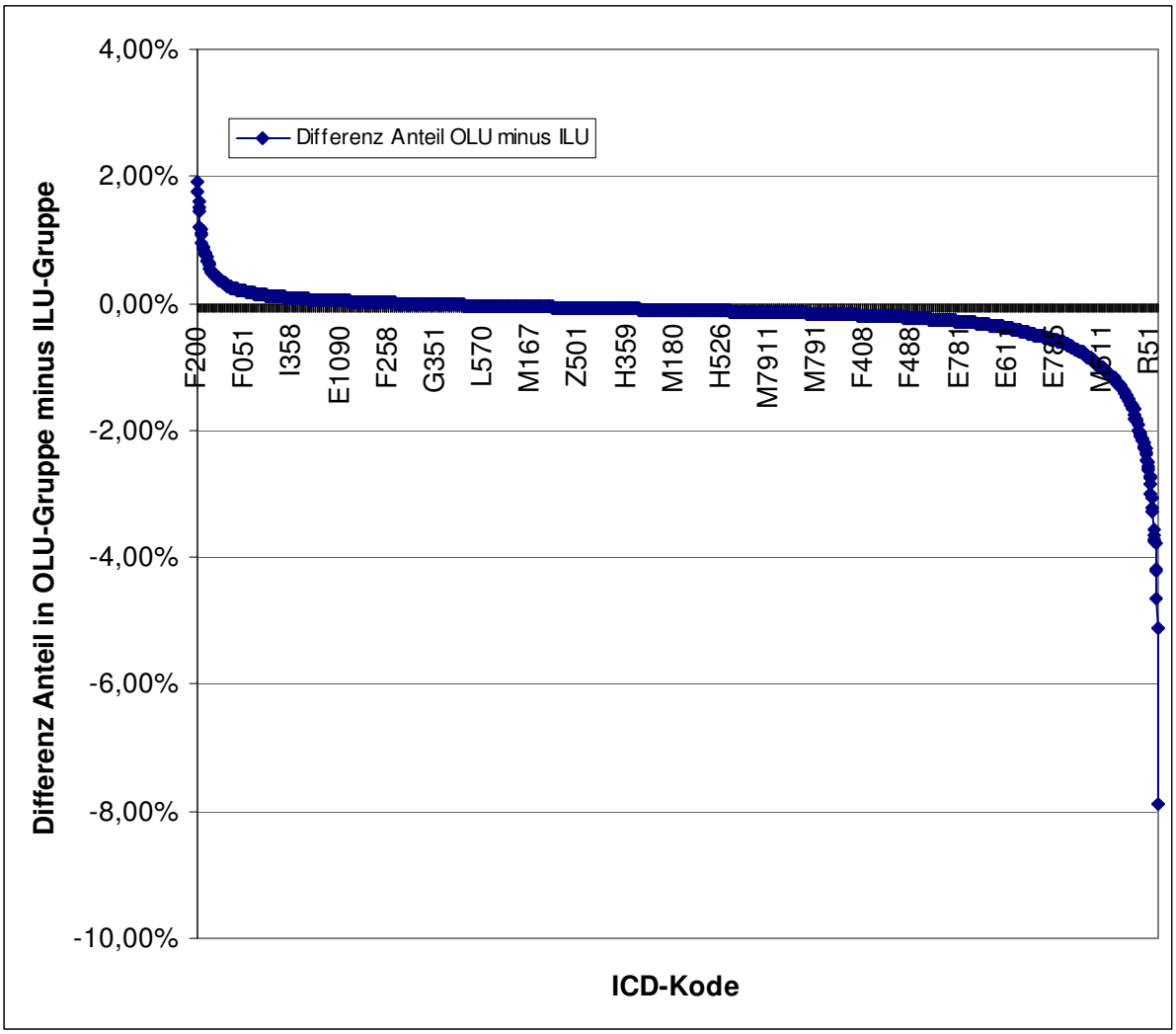


Abbildung 3.9.19.2.6.1: Verordnung von Paroxetin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) aller Diagnosen der OLU-Gruppe

Tabelle 3.9.19.2.6.5: Verordnung von Paroxetin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Die 10 Diagnosen mit den größten Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) aller Diagnosen (85% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	Differenz Anteil OLU minus ILU	ErsterWert von Anteil an ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an OLU-Gruppe	ErsterWert von ICD_TITEL_2010/2011
F200	1,92%	1,66%	3,59%	Paranoide Schizophrenie
F03	1,76%	2,62%	4,37%	Nicht näher bezeichnete Demenz
I1090	1,60%	35,14%	36,74%	Essentielle Hypertonie, nicht näher bezeichnet: Ohne Angabe einer hypertensiven Krise
I64	1,50%	2,30%	3,80%	Schlaganfall, nicht als Blutung oder Infarkt bezeichnet

E1190	1,44%	11,74%	13,18%	Nicht primär insulinabhängiger Diabetes mellitus [Typ-2-Diabetes]: Ohne Komplikationen: Nicht als entgleist bezeichnet
R32	1,21%	4,84%	6,04%	Nicht näher bezeichnete Harninkontinenz
I259	1,16%	6,93%	8,09%	Chronische ischämische Herzkrankheit, nicht näher bezeichnet
R15	1,12%	1,54%	2,66%	Stuhlinkontinenz
F209	1,07%	1,02%	2,09%	Schizophrenie, nicht näher bezeichnet
Z921	0,96%	3,13%	4,08%	Dauertherapie (gegenwärtig) mit Antikoagulanzien in der Eigenanamnese

G93.3 (Chronisches Müdigkeitssyndrom, chronic fatigue syndrome, CFS) war in der ILU-Gruppe mit 0,39% häufiger als in der OLU-Gruppe mit 0,23%, was nicht ausschließt, daß CFS den Off-Label-Use von Paroxetin motiviert haben könnte, während in der ILU-Gruppe zusätzlich eine Komorbidität, also zum Beispiel eine Depression, kodiert wurde.

3.9.19.3 Bewertung:

Paroxetin wurde wahrscheinlich mit etwa 15% off-label verordnet bei einer Vielzahl von Indikationen, die ein weites Spektrum psychischer Krankheiten umfassen, wobei aber nicht zu ermessen ist, welchem Anteil eine – durch Nicht-Kodieren der eigentlich indizierenden zugelassenen Nebendiagnose - unvollständige Kodierung zugrunde liegt. Dazu gehören psychische Krankheiten, für die keine zugelassenen Arzneimittel zur Verfügung stehen. Dahinter verbirgt sich das grundsätzliche Problem, daß Psychopharmaka – aus guten Gründen – für spezifische diagnostische Entitäten zugelassen werden, daß diese Entitäten aber „nur" historisch gewachsene Konstrukte ohne objektive, externe Validierungskriterien darstellen und infolge dessen in der Praxis die Psychopharmakotherapie durch Syndrome und Symptome indiziert wird, also unabhängig von der in der ICD niedergelegten und hypothetisch nosologischen Klassifikation. Dies führt – in besagter Praxis – auch dazu, daß der Arzt pflichtgemäß den zum verordneten Arzneimittel passenden ICD-Kode kodiert, auch wenn er „zweifelt", ob dieser Kode tatsächlich zum Patienten „passt". Das lässt sich nicht quantifizieren, spiegelt sich aber indirekt in der Dominanz unspezifischer Kodes wider.

Aus methodischen Gründen konnte das Ausmaß von Off-Label-Use durch Unterschreiten des Mindestalters nur näherungsweise quantifiziert werden; es ergaben sich aber Hinweise, daß dieses Ausmaß gering ist.

Das weibliche Geschlecht hatte einen Anteil von etwa 67% an den Versicherten, was etablierten epidemiologischen Befunden zur Depression, Panikstörung und sozialen Phobie entspricht. Der apparente Off-Label-Use war beim männlichen Geschlecht häufiger, wofür aus den Daten keine Erklärung abgeleitet werden kann.

3.9.19.3.1 OLU-Relevanz aus Perspektive seltener Krankheiten

Da psychische Krankheiten historisch gewachsene Konstrukte und Konventionen darstellen, die bisher nicht durch eindeutige – z.B. biologische – Marker abschließend definiert werden können, ist es bisher letztlich kaum möglich, seltene psychische Krankheiten entsprechend internationalen Definitionen von anderen Krankheiten abschließend abzugrenzen, soweit die psychische Störung nicht als Symptom einer anderen Krankheit erkannt wurde. Wurde aber die psychische Störung als Symptom einer anderen – somatischen - Krankheit erkannt, dann wird diese Krankheit und die psychische Störung allenfalls syndromal als Komorbidität kodiert (und die Zuständigkeit

wechselt vom Fachgebiet der Psychiatrie in das jeweils zuständige somatische Fachgebiet). Folglich gibt es bisher keine psychische Krankheit, die aus sich selbst heraus die Kriterien einer seltenen Krankheit erfüllen würde. Das kann sich ändern, wenn sich durch Biomarker, z.B. molekulargenetische Biomarker, spezifische Entitäten von den hochprävalenten psychischen Krankheiten nach derzeitiger rein phänomenologischer Klassifikation abgrenzen lassen.

Abgesehen davon könnten Antidepressiva wie Paroxetin auch bei Fehlen einer zugelassenen Indikation zur Behandlung singulärer Symptome einer seltenen Krankheit eingesetzt werden. Hierzu wurde für Paroxetin kein Beispiel gefunden.

3.9.19.3.2 OLU-Relevanz aus quantitativer Perspektive

Wahrscheinlich etwa 16% (mit nicht zu ermessendem Anteil zugrunde liegender unvollständiger Kodierung) der Verordnungen (mindestens eine Dosis an eine Person) gelten dem Off-Label-Use bei einer Vielzahl von Krankheiten, darunter auch Krankheiten, für die keine zugelassenen Arzneimittel zur Verfügung stehen.

3.9.20 Reboxetin (N06AX18)

3.9.20.1 Anwendungsgebiete (2007/2016)

Behandlung akuter depressiver Erkrankungen/Major-Depression

Die optimale Behandlungsdauer ist nicht formal festgeschrieben.

Das Mindestalter beträgt 18 Jahre („Reboxetin sollte nicht zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren angewendet werden“)

Operationalisierung der Anwendungsgebiete:

- 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

Kritik der Operationalisierung:

Die Operationalisierbarkeit wurde als sehr gut bewertet, auch wenn Kontraindikationen – wie generell – aus Gründen der Effizienz nicht berücksichtigt werden konnten. Allerdings könnte Unsicherheit bestehen, ob die bipolaren Störungen tatsächlich zum Anwendungsgebiet gehören. Dies wurde aus der Formulierung „depressiver Erkrankungen/Major-Depression“ insbesondere im Vergleich zur Formulierung „Episoden einer depressiven Erkrankung (Episoden einer Major Depression)“ bei Bupropion geschlussfolgert. Bei Reboxetin wurde also der „/“ nicht – wie bei Bupropion - als Ausdruck einer Einschränkung auf „Major-Depression“ interpretiert.

3.9.20.2 Ergebnisse:

3.9.20.2.1 Übersicht: Verordnungen nach Altersgruppen

Mit Reboxetin wurden n=42.789 (OLU + ILU) bzw. n=40.494 (ILU + IOLU) behandelt (Tab. 3.9.20.2.1.1). Bei 99,92% der Patienten standen der Auswertung ambulant und ggf. anläßlich eines stationären Aufenthaltes im Beobachtungszeitraum kodierte Diagnosen, bei dem Rest ausschließlich anläßlich eines stationären Aufenthaltes kodierte Diagnosen zur Verfügung. Patienten mit IOLU machten nur etwa 60% der OLU-Patienten aus; dennoch wurde auf gesonderte Sichtung der Diagnosen in der IOLU-Gruppe verzichtet, weil in erster Betrachtung gemäß Operationalisierung ILU 87%, OLU 13% und IOLU immerhin noch 9% betrug.

Tabelle 3.9.20.2.1.1: Verordnung von Reboxetin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU)

	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU	Anteil IOLU an OLU	Anteil ambulant
	3459	37035	5754	60,11%	
total	40494		42789		
total	8,5%	86,6%	13,4%		
ambulant	3986	36099	6657	59,88%	
	40085	97,47%	42756		99,92%
	9,9%	84,4%	15,6%		

Die drei Gruppen (ILU, OLU, IOLU) wiesen – soweit die Datenschutzregelung dies ermessen lässt – ähnliche Altersverteilungen mit Häufungen in der 4. bis 7. Dekade auf (Tab. 3.9.20.2.1.2, Abb. 3.9.20.2.2.1).

Tabelle 3.9.20.2.1.2: Verordnung von Reboxetin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU
< 1			
1 < 14	30	30	30
14 < 18	30	33	35
18 < 30	458	2781	749
30 < 40	458	3976	769
40 < 50	661	7889	1096
50 < 60	602	8682	989
60 < 70	362	5236	633
70 < 80	493	5278	791
80 < 90	327	2828	588
90 < 100	54	326	86
>= 100		30	
subtotal min	3417	37031	5737
subtotal max	3475	37089	5766
total min	40448		42768
total max	40564		42855
total min	8,4%	86,6%	13,4%
total max	8,6%	86,5%	13,5%

3.9.20.2.2 Übersicht: Verordnungen nach Geschlecht und Altersgruppen

Bei einem Anteil von etwa 66% Frauen („1“) lag die Quote des OLU bei Männern („2“) um etwa relativ 37% höher als bei Frauen (Tab. 3.9.20.2.2.1, Abb. 3.9.20.2.2.1).

Tabelle 3.9.20.2.2.1: Verordnung von Reboxetin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht (1=w, 2=m) (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	SEX	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU	SEX	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU
< 1	1				2	0	0	0
1 < 14	1	30		30	2	30	30	30
14 < 18	1	30	30	30	2	30	30	30
18 < 30	1	148	1540	262	2	310	1241	487
30 < 40	1	233	2570	386	2	225	1406	383
40 < 50	1	399	5375	640	2	262	2514	456
50 < 60	1	342	5787	567	2	260	2895	422
60 < 70	1	192	3531	331	2	170	1705	302
70 < 80	1	286	3809	462	2	207	1469	329
80 < 90	1	244	2286	441	2	83	542	147
90 < 100	1	45	298	71	2	30	30	30
>= 100	1		30		2	0	0	0
subtotal min		1891	25198	3162		1520	11775	2529
subtotal max		1949	25256	3220		1607	11862	2616
total min		27089		28360		13295		14304
total max		27205		28476		13469		14478
total min		7,0%	88,9%	11,1%		11,4%	82,3%	17,7%
total max		7,2%	88,7%	11,3%		11,9%	81,9%	18,1%
total min								42664
total max								42954
total min				66,5%				33,5%
total max				66,3%				33,7%

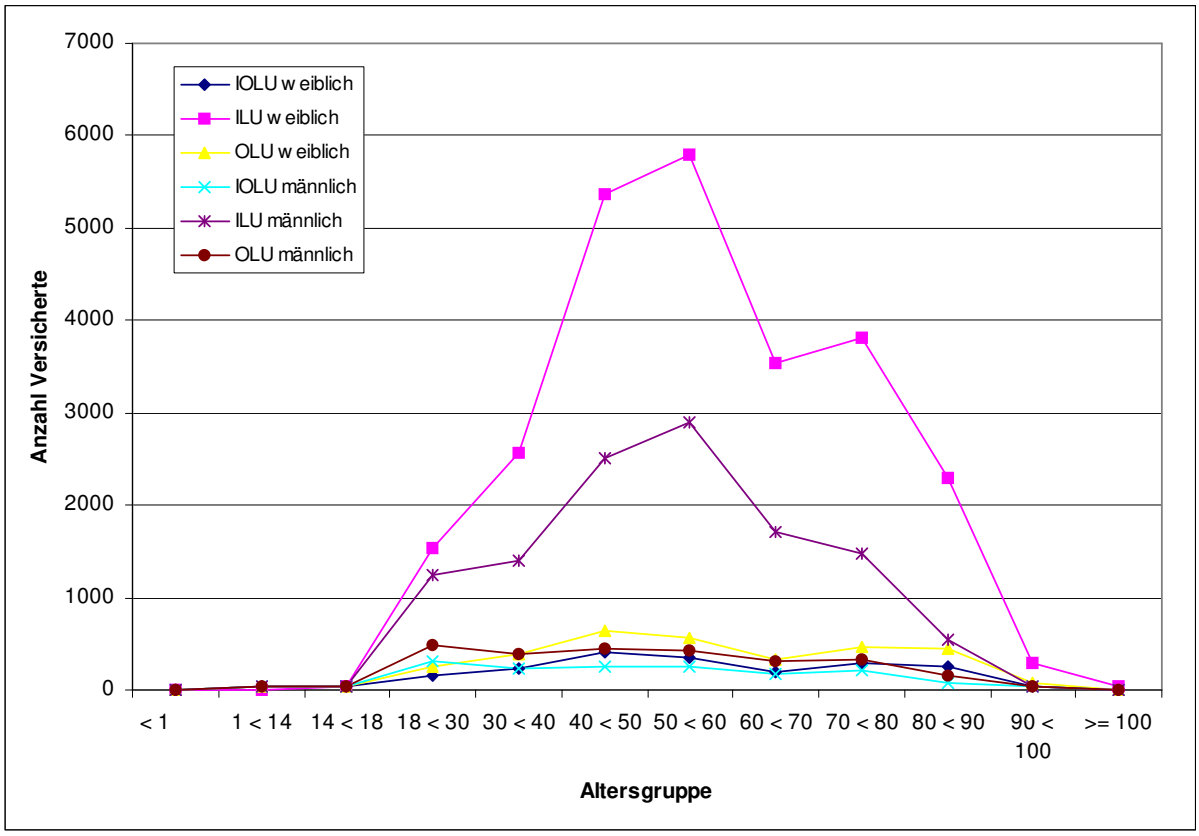


Abbildung 3.9.20.2.2.1: Verordnung von Reboxetin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht

3.9.20.2.3 Analyse der Diagnosen in der In-Label-Gruppe

In der ILU-Gruppe fanden sich 82.486 Nennungen von Kodes gemäß Operationalisierung, also mehr als das Doppelte der Größe der ILU-Gruppe (Tab. 3.9.20.2.3.1). Ursachen können nur Mehrfachkodierungen sein, also Komorbiditäten und oder infolge zwischen Ärzten und über die Quartale variierender Kodiergewohnheiten wechselnde Kodes, auch unterschiedliche Kodes zum selben Sachverhalt. Dennoch ist sicher, daß jedem Versicherten der ILU-Gruppe mindestens einmal einer dieser In-Label-Kodes zugeordnet wurde.

Tabelle 3.9.20.2.3.1: Verordnung von Reboxetin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU): Versicherte mit Nennung der Indikationen

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen	Anteil an ILU total
F313	Bipolare affektive Störung, gegenwärtig leichte oder mittelgradige depressive Episode	1085	1,3%	2,93%
F314	Bipolare affektive Störung, gegenwärtig schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome	989	1,2%	2,67%
F315	Bipolare affektive Psychose, gegenwärtig schwere depressive Episode mit psychotischen Symptomen	279	0,3%	0,75%
F316	Bipolare affektive Psychose, gegenwärtig gemischte Episode	390	0,5%	1,05%
F320	Leichte depressive Episode	2803	3,4%	7,57%
F321	Mittelgradige depressive Episode	11166	13,5%	30,15%
F322	Schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome	8741	10,6%	23,60%
F323	Schwere depressive Episode mit psychotischen Symptomen	1712	2,1%	4,62%
F328	Sonstige depressive Episoden	3683	4,5%	9,94%
F329	Depressive Episode, nicht näher bezeichnet	23866	28,9%	64,44%
F330	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig leichte Episode	2288	2,8%	6,18%
F331	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig mittelgradige Episode	9439	11,4%	25,49%
F332	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode ohne psychotische Symptome	7311	8,9%	19,74%
F333	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode mit psychotischen Symptomen	1698	2,1%	4,58%
F334	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig remittiert	1194	1,4%	3,22%
F338	Sonstige rezidivierende depressive Störungen	1057	1,3%	2,85%
F339	Rezidivierende depressive Störung, nicht näher bezeichnet	4785	5,8%	12,92%

		82486	100,0%	222,72%
	ILU total			37035

Quantitativ führend war die „Depressive Episode, nicht näher bezeichnet“, gefolgt von „Mittelgradige depressive Episode“. Die Dominanz der „Depressiven Episode, nicht näher bezeichnet“ signalisiert einen Trend zu unspezifischem Kodieren.

3.9.20.2.4 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen

Das Mindestalter gemäß zugelassenen Anwendungsgebieten liegt bei 18 Jahren. Gemäß Tabellen 3.9.20.2.2.1 und 3.9.20.2.4.1 waren, soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung zulässt, etwa 1,6%o bis 3%o der Patienten jünger als 18 Jahre. Es handelte sich gemäß Datenschutzregelung um 70 bis 128 Patienten.

Tabelle 3.9.20.2.4.1: Verordnung von Reboxetin im Alter von <18 Jahren (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	IOLU	ILU	OLU	ILU+OLU
< 1 min	0,00000%	0,00000%	0,00000%	
1 < 14 min	0,00247%	0,00234%	0,00234%	0,00468%
14 < 18 min	0,00247%	0,07716%	0,08184%	
< 1 max	0,00000%	0,00000%	0,00000%	
1 < 14 max	0,07396%	0,07000%	0,07000%	0,14001%
14 < 18 max	0,07396%	0,07700%	0,08167%	
AGEGROUP	IOLU	ILU	OLU	ILU+OLU
0 < 18 min	0,00494%	0,07950%	0,08418%	0,164%
0 < 18 max	0,14791%	0,14701%	0,15167%	0,299%

3.9.20.2.5 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen nach Geschlecht

Das Mindestalter gemäß zugelassenen Anwendungsgebieten liegt bei 18 Jahren. Gemäß Tab. 3.9.20.2.2.1 und Tab. 3.9.20.2.5.1 war der Off-Label-Use durch Unterschreiten des Mindestalters beim männlichen Geschlcht etwa doppelt so hoch wie beim weiblichen.

Tabelle 3.9.20.2.5.1: Verordnung von Reboxetin bei Kindern und Jugendlichen als Anteil aller Verordnungen gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU), differenziert nach Geschlecht (max/min gemäß Datenschutzregelung; 1=w, 2=m).

AGEGROUP	SEX	IOLU	ILU	OLU	SEX	IOLU	ILU	OLU
< 1 min	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%
1 < 14 min	1	0,004%	0,000%	0,004%	2	0,008%	0,007%	0,007%
14 < 18 min	1	0,004%	0,004%	0,004%	2	0,008%	0,007%	0,007%
< 1 max	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%
1 < 14 max	1	0,110%	0,000%	0,105%	2	0,223%	0,207%	0,207%
14 < 18 max	1	0,110%	0,105%	0,105%	2	0,223%	0,207%	0,207%
AGEGROUP	SEX	IOLU	ILU	OLU	SEX	IOLU	ILU	OLU
0 < 18 min	1	0,007%	0,004%	0,007%	2	0,015%	0,014%	0,014%
0 < 18 max	1	0,221%	0,105%	0,211%	2	0,445%	0,414%	0,414%

Die Verteilung der Häufigkeiten der Anwendung gemäß Operationalisierung (ILU) bei Patienten jünger als 18 Jahre (Tab. 3.27.2.5.2) konnte mit der Verteilung im Gesamtkollektiv infolge der Datenschutzregelung nicht sinnvoll verglichen werden. Eine analoge Betrachtung von Patienten dieser Altersgruppe ohne Anwendung gemäß Operationalisierung (OLU) scheiterte daran, daß infolge der Datenschutzregelung keine Daten zur Verfügung standen. Es konnte hier also der Frage, in welchen Indikationen (Diagnosen) bei Kindern und Jugendlichen entgegen der Zulassung Reboxetin verordnet wurde, nicht nachgegangen werden.

Tabelle 3.9.20.2.5.2: Verordnung von Reboxetin an Patienten jünger als 18 Jahre mit Diagnosen (Nennungen) gemäß Operationalisierung (ILU) (max/min gemäß Datenschutzregelung)

		GESCHLECHT			GESCHLECHT		
ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	weiblich min	männlich min	gesamt min	weiblich max	männlich max	gesamt max
F320	Leichte depressive Episode	1	1	2	30	30	60
F321	Mittelgradige depressive Episode	1	1	2	30	30	60
F322	Schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome	1	2	3	30	60	90
F323	Schwere depressive Episode mit psychotischen Symptomen	1		1	30		30
F328	Sonstige depressive Episoden		1	1		30	30
F329	Depressive Episode, nicht näher bezeichnet	1	2	3	30	60	90
F330	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig leichte Episode	1		1	30		30
F331	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig mittelgradige Episode	1		1	30		30
F332	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode ohne psychotische Symptome	1	1	2	30	30	60
F333	Rezidivierende depressive Störung,	1	1	2	30	30	60

	gegenwärtig schwere Episode mit psychotischen Symptomen						
F339	Rezidivierende depressive Störung, nicht näher bezeichnet	1		1	30		30
Gesamt Ergebnis		10	9	19	300	270	570

3.9.20.2.6 Analyse der Diagnosen in der Off-Label-Gruppe

In der OLU-Gruppe waren 508 Diagnosen mit 67.619 Nennungen zu sichten. Von den 508 Diagnosen wurden unter der Annahme, daß es sich mit hoher Wahrscheinlichkeit um somatische Komorbiditäten ohne direkten Bezug zur Verordnung von Reboxetin handelte, nur diejenigen geprüft, die psychische und neurologische Krankheiten oder Symptome adressieren (also aus Kapitel F und G und R der ICD).

Damit verblieben aus dem Kapitel F 78 Diagnosen mit 11.831 Nennungen (bei einer Gruppengröße von n=5.754). Damit war ein beträchtlicher Teil der nach ICD kodierbaren psychischen Krankheiten – abgesehen von denjenigen, die den in-label-use definieren – vertreten.

Zu den häufigsten Diagnosen gehörten Schizophrenien, Dysthymia, Angst und depressive Störung, gemischt, Anpassungsstörungen, Einfache Aktivitäts- und Aufmerksamkeitsstörung (Tabelle 3.9.20.2.6.1), weniger häufig die Kodes Sonstige näher bezeichnete Verhaltens- und emotionale Störungen mit Beginn in der Kindheit und Jugend, Hyperkinetische Störung, nicht näher bezeichnet, Hyperkinetische Störung des Sozialverhaltens. In der Fachliteratur wird Reboxetin (wie auch andere Antidepressiva) wegen seiner psychostimulatorischen Wirkkomponente als Therapie der Negativ-Symptome der Schizophrenie diskutiert; entsprechendes gilt für Aktivitäts- und Aufmerksamkeitsstörung und Hyperkinetische Störung.(ADHS).

Tabelle 3.9.20.2.6.1: Verordnung von Reboxetin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): die 20 am häufigsten genannten Diagnosen aus ICD-Kapitel F (63% der Nennungen aus Kapitel F, 129% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
F200	Paranoide Schizophrenie	688	5,8%	12,0%
F341	Dysthymia	621	5,2%	10,8%
F412	Angst und depressive Störung, gemischt	619	5,2%	10,8%
F432	Anpassungsstörungen	561	4,7%	9,7%
F03	Nicht näher bezeichnete Demenz	547	4,6%	9,5%
F459	Somatoforme Störung, nicht näher bezeichnet	457	3,9%	7,9%
F900	Einfache Aktivitäts- und Aufmerksamkeitsstörung	427	3,6%	7,4%
F209	Schizophrenie, nicht näher bezeichnet	355	3,0%	6,2%
F29	Nicht näher bezeichnete nichtorganische Psychose	355	3,0%	6,2%

F171	Psychische und Verhaltensstörungen durch Tabak: Schädlicher Gebrauch	351	3,0%	6,1%
F102	Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol: Abhängigkeitssyndrom	299	2,5%	5,2%
F205	Schizophrenes Residuum	274	2,3%	4,8%
F069	Nicht näher bezeichnete organische psychische Störung aufgrund einer Schädigung oder Funktionsstörung des Gehirns oder einer körperlichen Krankheit	252	2,1%	4,4%
F410	Panikstörung [episodisch paroxysmale Angst]	251	2,1%	4,4%
F411	Generalisierte Angststörung	243	2,1%	4,2%
F419	Angststörung, nicht näher bezeichnet	235	2,0%	4,1%
F063	Organische affektive Störungen	225	1,9%	3,9%
F070	Organische Persönlichkeitsstörung	220	1,9%	3,8%
F101	Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol: Schädlicher Gebrauch	212	1,8%	3,7%
F251	Schizoaffektive Störung, gegenwärtig depressiv	203	1,7%	3,5%

Aus dem Kapitel G verblieben 30 Diagnosen mit 3.475 Nennungen (bei einer Gruppengröße von n=5.754). Unter den Diagnosen (Tabelle 3.9.20.2.6.2) fand sich nur eine, die den Off-Label-Use hätte plausibel motiviert haben können (G474 Narkolepsie und Kataplexie).

Tabelle 3.9.20.2.6.2: Verordnung von Reboxetin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): die 10 am häufigsten genannten Diagnosen aus ICD-Kapitel G (58% der Nennungen aus Kapitel G, 35% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
G819	Hemiparese und Hemiplegie, nicht näher bezeichnet	263	7,6%	4,6%
G409	Epilepsie, nicht näher bezeichnet	248	7,1%	4,3%
G439	Migräne, nicht näher bezeichnet	246	7,1%	4,3%
G479	Schlafstörung, nicht näher bezeichnet	220	6,3%	3,8%
G2090	Primäres Parkinson-Syndrom, nicht näher bezeichnet: Ohne Wirkungsfluktuation	197	5,7%	3,4%
G629	Polyneuropathie, nicht näher bezeichnet	197	5,7%	3,4%
G470	Ein- und Durchschlafstörungen	168	4,8%	2,9%
G810	Schlaffe Hemiparese und Hemiplegie	167	4,8%	2,9%
G560	Karpaltunnel-Syndrom	158	4,5%	2,7%
G301	Alzheimer-Krankheit mit spätem Beginn	154	4,4%	2,7%

Aus dem Kapitel R verblieben 38 Diagnosen mit 5.378 Nennungen (bei einer Gruppengröße von n=5.754). Unter den Diagnosen aus ICD-Kapitel R (Tab. 3.9.20.2.6.3) fanden sich keine, die den Off-Label-Use hätten plausibel motiviert haben können (eher solche, die Ausdruck von Nebenwirkungen von Reboxetin sein könnten).

Tabelle 3.9.20.2.6.3: Verordnung von Reboxetin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): die 10 am häufigsten genannten Diagnosen aus ICD-Kapitel R (53% der Nennungen aus Kapitel R, 49% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
R32	Nicht näher bezeichnete Harninkontinenz	690	12,8%	12,0%
R15	Stuhlinkontinenz	384	7,1%	6,7%
R42	Schwindel und Taumel	288	5,4%	5,0%
R51	Kopfschmerz	260	4,8%	4,5%
R522	Sonstiger chronischer Schmerz	223	4,1%	3,9%
R53	Unwohlsein und Ermüdung	211	3,9%	3,7%
R11	Übelkeit und Erbrechen	209	3,9%	3,6%
R104	Sonstige und nicht näher bezeichnete Bauchschmerzen	203	3,8%	3,5%
R268	Sonstige und nicht näher bezeichnete Störungen des Ganges und der Mobilität	186	3,5%	3,2%
R470	Dysphasie und Aphasie	173	3,2%	3,0%

Schließlich wurden die Häufigkeiten (Anteil an der Gruppe) der Nennungen aller ICD-Kodes der OLU-Gruppe mit den Häufigkeiten derselben Kodes der ILU-Gruppe verglichen. Alle Kodes der OLU-Gruppe wurden – soweit die Datenschutzregelung erlaubt - auch in der ILU-Gruppe angetroffen. Das bedeutet, daß in der ILU-Gruppe alle Diagnosen als Komorbiditäten oder Diagnosewechsel im Beobachtungszeitraum vertreten waren, die in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use hätten motiviert haben können, sofern es sich nicht um scheinbaren Off-Label-Use infolge unvollständiger Kodierung handelte. 104 Kodes waren in der OLU-Gruppe häufiger als in der ILU-Gruppe und 404 Kodes in der ILU-Gruppe (Abb. 3.9.20.2.6.1). Formallogisch kann nicht davon ausgegangen werden, nur die in der OLU-Gruppe häufigeren Diagnosen kämen als Motiv für einen Off-Label-Use in Frage, denn z.B. eine Komorbidität in der ILU-Gruppe kann sehr wohl in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use initiiert haben.

Zu den – nicht zwangsläufig disjunkten - Diagnosen mit den größten Unterschieden der Häufigkeiten gehörten Schizophrenien und Aktivitäts- und Aufmerksamkeitsstörung (Tab. 3.9.20.2.6.4). In der Literatur werden Negativ-Symptome der Schizophrenie sowie ADHS als off-label-Indikation für Reboxetin diskutiert.

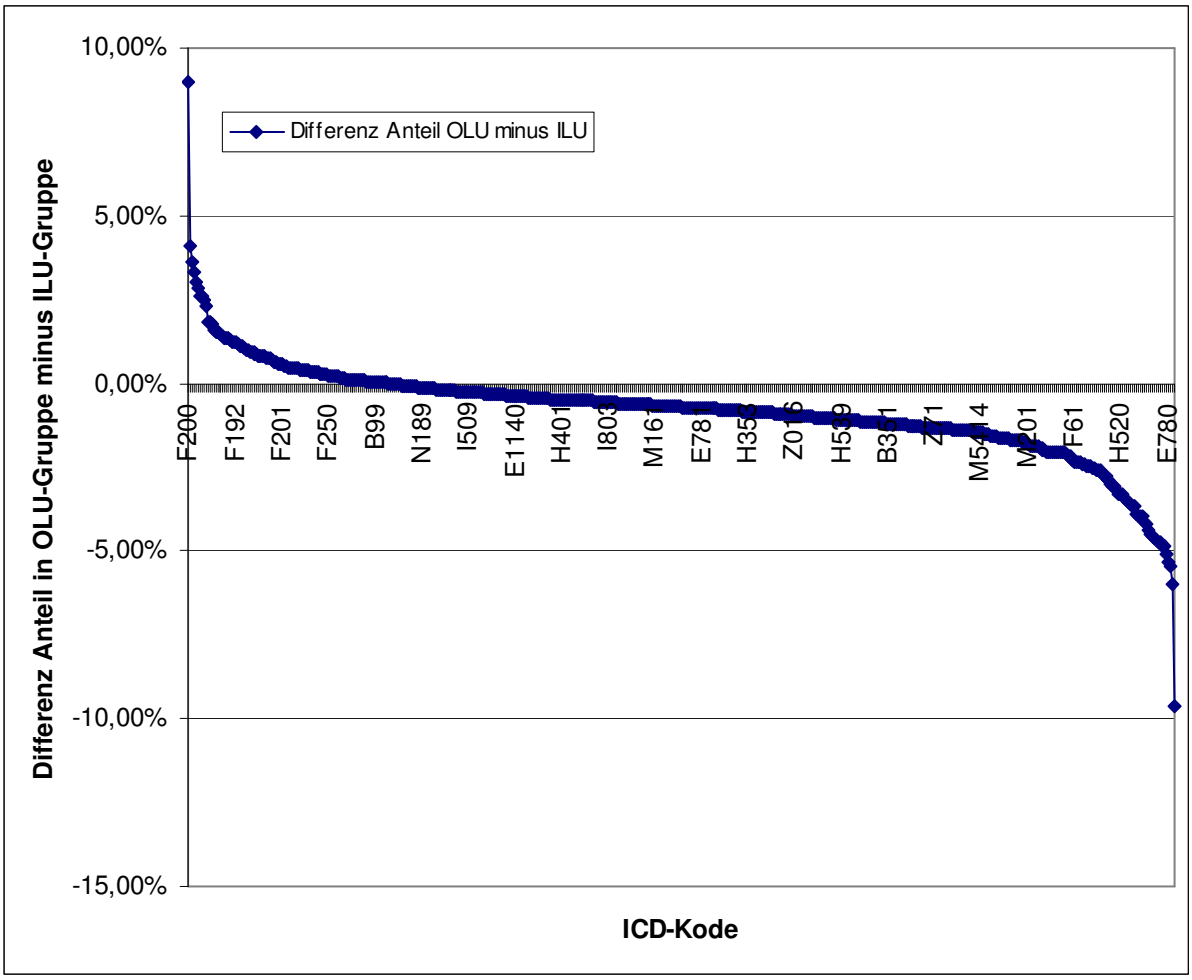


Abbildung 3.9.20.2.6.1: Verordnung von Reboxetin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) aller Diagnosen der OLU-Gruppe

Tabelle 3.9.20.2.6.4: Verordnung von Reboxetin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Die 20 Diagnosen mit den größten Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) aller Diagnosen (111% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	Differenz Anteil OLU minus ILU	ErsterWert von Anteil an ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an OLU-Gruppe	ErsterWert von ICD_TITEL_2010/2011
F200	8,97%	2,99%	11,96%	Paranoide Schizophrenie
F209	4,06%	2,11%	6,17%	Schizophrenie, nicht näher bezeichnet
F205	3,64%	1,12%	4,76%	Schizophrenes Residuum
F900	3,34%	4,08%	7,42%	Einfache Aktivitäts- und Aufmerksamkeitsstörung
R32	3,03%	8,96%	11,99%	Nicht näher bezeichnete Harninkontinenz
R15	2,85%	3,83%	6,67%	Stuhlinkontinenz
F29	2,62%	3,55%	6,17%	Nicht näher bezeichnete nichtorganische Psychose
F03	2,59%	6,92%	9,51%	Nicht näher bezeichnete Demenz
I64	2,48%	4,34%	6,81%	Schlaganfall, nicht als Blutung oder Infarkt bezeichnet
G819	2,32%	2,25%	4,57%	Hemiparese und Hemiplegie, nicht näher bezeichnet
F063	1,82%	2,09%	3,91%	Organische affektive Störungen
F069	1,82%	2,56%	4,38%	Nicht näher bezeichnete organische psychische Störung aufgrund einer Schädigung oder Funktionsstörung des Gehirns oder einer körperlichen Krankheit
F070	1,77%	2,05%	3,82%	Organische Persönlichkeitsstörung
R470	1,61%	1,39%	3,01%	Dysphasie und Aphasie
I693	1,51%	2,34%	3,86%	Folgen eines Hirninfarktes
F259	1,50%	1,58%	3,08%	Schizoaffektive Störung, nicht näher bezeichnet
F251	1,46%	2,07%	3,53%	Schizoaffektive Störung, gegenwärtig depressiv
G810	1,41%	1,49%	2,90%	Schlaffe Hemiparese und Hemiplegie
G811	1,38%	1,18%	2,55%	Spastische Hemiparese und Hemiplegie
G409	1,37%	2,94%	4,31%	Epilepsie, nicht näher bezeichnet

3.9.20.3 Bewertung:

Reboxetin wurde wahrscheinlich mit bis zu 13% off-label verordnet bei Indikationen aus dem gesamten Spektrum psychischer Krankheiten, hier insbesondere Schizophrenien und Aufmerksamkeits-Aktivitätsstörungen, sowie bei Narkolepsie, wobei aber nicht zu ermessen ist, welchem Anteil eine – durch Nicht-Kodieren der eigentlich indizierenden zugelassenen Nebendiagnose - unvollständige Kodierung zugrunde liegt. Es kann nicht belastbar abgeschätzt werden, wie vollständig diese Indikationen den Off-Label-Use aufklären.

Narkolepsie gilt als seltene Krankheit (ORPHA2073).

Psychopharmaka werden – aus guten Gründen – für spezifische diagnostische Entitäten zugelassen werden, diese Entitäten stellen aber „nur“ historisch gewachsene Konstrukte ohne objektive, externe Validierungskriterien dar. Infolge dessen wird in der Praxis die

Psychopharmakotherapie durch Syndrome und Symptome indiziert, also unabhängig von der in der ICD niedergelegten und hypothetisch nosologischen Klassifikation. Dies führt – in besagter Praxis – auch dazu, daß der Arzt pflichtgemäß den zum verordneten Arzneimittel passenden ICD-Kode kodieren mag, auch wenn er „zweifelt", ob dieser Kode tatsächlich zum Patienten „passt". Das lässt sich nicht quantifizieren, spiegelt sich aber indirekt in der Dominanz unspezifischer Kodes wider.

In welchem Maße das Mindestalter unterschritten wurde, konnte infolge der Datenschutzregelung nicht belastbar quantifiziert werden.

Das weibliche Geschlecht hatte einen Anteil von etwa 66% an den Versicherten, was den Erwartungen aus etablierten epidemiologischen Befunden zur Depression entspricht.

3.9.20.3.1 OLU-Relevanz aus Perspektive seltener Krankheiten

Narkolepsie wurde als seltene Krankheit identifiziert, bei der Reboxetin off-label eingesetzt zu werden scheint. Reboxetin wird in manchen Leitlinien für die Behandlung der Narkolepsie empfohlen.

3.9.20.3.2 OLU-Relevanz aus quantitativer Perspektive

Wahrscheinlich bei bis zu 13% (mit nicht zu ermessendem Anteil zugrunde liegender unvollständiger Kodierung) der Verordnungen (mindestens eine Dosis an eine Person) von Reboxetin gelten dem Off-Label-Use am ehesten einer Reihe psychischer Krankheiten, für die überwiegend zugelassene therapeutische Alternativen verfügbar sind, wobei hier Reboxetin möglicherweise aus Gründen der Verträglichkeit oder bei ADHS auch zur Vermeidung des Aufwandes von betäubungsmittelrechtlicher Verordnung bevorzugt wurde.

Das Mindestalter wurde selten unterschritten. In welchem Maße das Mindestalter unterschritten wurde, konnte aber infolge der Datenschutzregelung nicht belastbar quantifiziert werden.

3.9.21 Sertralin (N06AB06)

3.9.21.1 Anwendungsgebiete (2010/2015)

Sertralin ist indiziert zur Behandlung von:

- Episoden einer Major-Depression
- Rezidivprophylaxe von Episoden einer Major Depression
- Panikstörung, mit oder ohne Agoraphobie
- Zwangsstörung bei Erwachsenen und pädiatrischen Patienten im Alter von 6 bis 17 Jahren
- sozialer Angststörung
- posttraumatischer Belastungsstörung (PTBS)

Die optimale Behandlungsdauer ist nicht formal festgeschrieben; nur für die Rezidivprophylaxe von Episoden einer Major Depression ist eine unbefristete Behandlung explizit zugelassen.

Mindestalter beträgt 18 Jahre, nur für die Zwangsstörungen 6 Jahre, was nicht spezifisch gewürdigt werden konnte, weshalb ein Mindestalter von 6 Jahren zugrundegelegt wurde.

Operationalisierung der Anwendungsgebiete:

- 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
- F41.0 Panikstörung [episodisch paroxysmale Angst]
- F40.01 Agoraphobie, mit Panikstörung
- F40.1 Soziale Phobien
- F42.- Zwangsstörung
- F43.1 Posttraumatische Belastungsstörung

Kritik der Operationalisierung:

Die Operationalisierbarkeit wurde nur als gut bewertet, weil das nur für die Zwangsstörung zugelassene Mindestalter aus Effizienzgründen auch allen anderen Anwendungsgebieten zugrunde gelegt werden musste (auch wenn eine differenzierte Datenbankabfrage möglich wäre) und Kontraindikationen – wie generell – aus Gründen der Effizienz nicht berücksichtigt werden konnten.

3.9.21.2 Ergebnisse:

3.9.21.2.1 Übersicht: Verordnungen nach Altersgruppen

Mit Sertralin wurden n=295.057 (OLU + ILU) bzw. n=286.208 (ILU + IOLU) behandelt (Tab. 3.9.21.2.1.1). Bei 99,93% der Patienten standen der Auswertung ambulant und ggf. anläßlich eines stationären Aufenthaltes im Beobachtungszeitraum kodierte Diagnosen, bei dem Rest

ausschließlich anläßlich eines stationären Aufenthaltes kodierte Diagnosen zur Verfügung. Patienten mit IOLU machten etwa 81% der OLU-Patienten aus, weshalb auf gesonderte Sichtung der Diagnosen in der IOLU-Gruppe verzichtet wird. In erster Betrachtung gemäß Operationalisierung betrug ILU 84%, OLU 16% bzw. IOLU 13%.

Tabelle 3.9.21.2.1.1: Verordnung von Sertralin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU)

	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU	Anteil IOLU an OLU	Anteil ambulant
	37371	248837	46220	80,85%	
total	286208		295057		
total	13,1%	84,3%	15,7%		
ambulant	42695	242132	52710	81,00%	
	284827	97,31%	294842		99,93%
	15,0%	82,1%	17,9%		

Die drei Gruppen (ILU, OLU, IOLU) wiesen – soweit die Datenschutzregelung dies ermessen lässt - grundsätzlich ähnliche Altersverteilungen mit Häufungen in der 4. bis 7. Dekade auf (Tab. 3.9.21.2.1.2, Abb. 3.9.21.2.2.1).

Tabelle 3.9.21.2.1.2: Verordnung von Sertralin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU
< 1	30		30
1 < 14	78	139	95
14 < 18	154	860	185
18 < 30	2749	21322	3338
30 < 40	3844	30566	4688
40 < 50	6276	52539	7665
50 < 60	6699	56745	8173
60 < 70	5424	34776	6645
70 < 80	6463	30966	7958
80 < 90	4736	18246	6257
90 < 100	928	2644	1189
>= 100	30	34	30
subtotal min	37353	248837	46195
subtotal max	37411	248837	46253
total min	286190		295032
total max	286248		295090
total min	13,1%	84,3%	15,7%
total max	13,1%	84,3%	15,7%

3.9.21.2.2 Übersicht: Verordnungen nach Geschlecht und Altersgruppen

Bei einem Anteil von etwa 70% Frauen („1“) lag die Quote des OLU bei Männern („2“) um etwa relativ 25% höher als bei Frauen (Tab. 3.9.21.2.2.1, Abb. 3.9.21.2.2.1).

Tabelle 3.9.21.2.2.1: Verordnung von Sertralin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht (1=w, 2=m) (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	SEX	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU	SEX	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU
< 1	1	30		30	2	30	0	30
1 < 14	1	30	57	30	2	56	82	69
14 < 18	1	95	562	108	2	59	298	77
18 < 30	1	1605	14324	1924	2	1144	6998	1414
30 < 40	1	2275	20859	2751	2	1569	9707	1937
40 < 50	1	3775	35737	4593	2	2501	16802	3072
50 < 60	1	4041	38808	4918	2	2658	17937	3255
60 < 70	1	3197	23930	3921	2	2227	10846	2724
70 < 80	1	3848	22290	4729	2	2615	8676	3229
80 < 90	1	3450	14563	4610	2	1286	3683	1647
90 < 100	1	804	2316	1043	2	124	328	146
>= 100	1	30	32	30	2	30	30	30
subtotal min		23093	173478	28600		14241	75358	17572
subtotal max		23180	173478	28687		14299	75387	17630
total min		196571		202078		89599		92930
total max		196658		202165		89686		93017
total min		11,7%	85,8%	14,2%		15,9%	81,1%	18,9%
total max		11,8%	85,8%	14,2%		15,9%	81,0%	19,0%
total min								295008
total max								295182
total min				68,5%				31,5%
total max				68,5%				31,5%

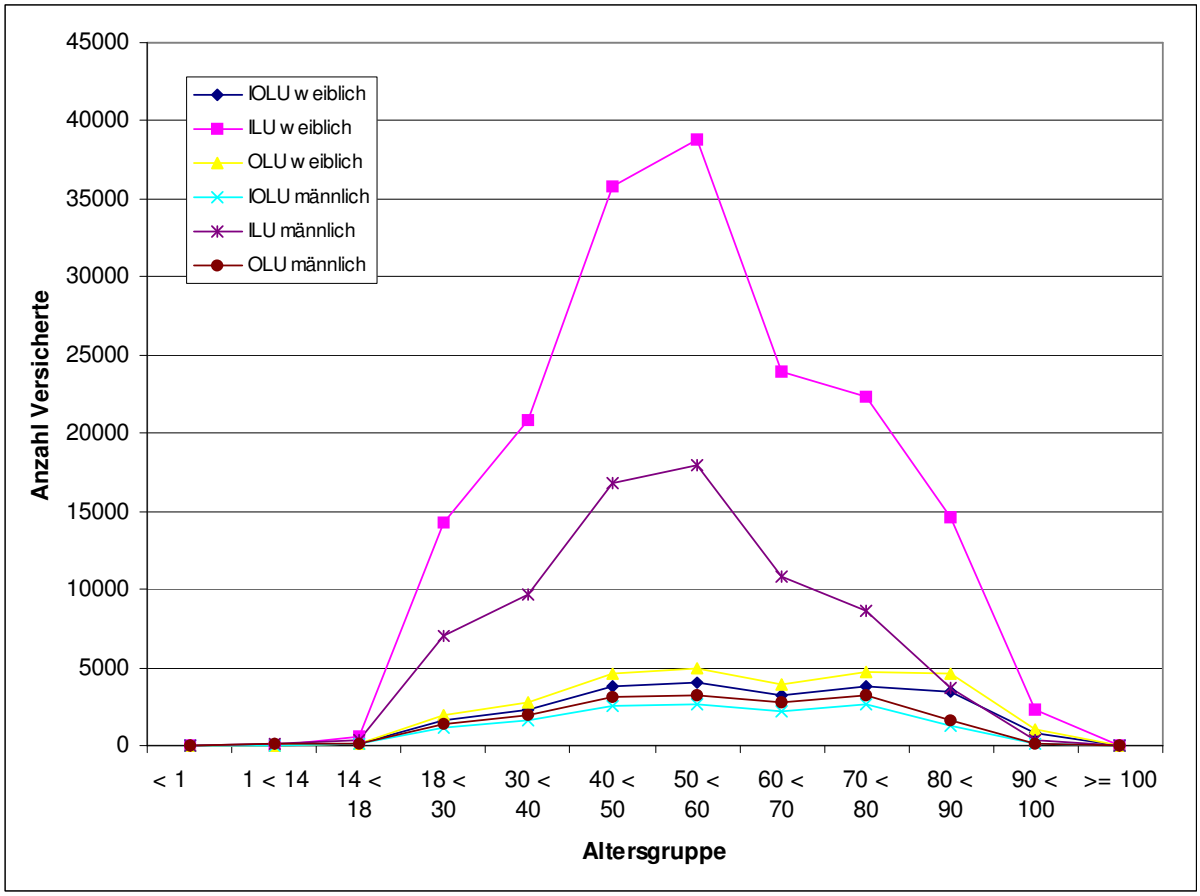


Abbildung 3.9.21.2.2.1: Verordnung von Sertralin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht

3.9.21.2.3 Analyse der Diagnosen in der In-Label-Gruppe

In der ILU-Gruppe fanden sich 527.564 Nennungen von Kodes gemäß Operationalisierung, also mehr als das Doppelte der Größe der ILU-Gruppe (Tab. 3.9.21.2.3.1). Ursachen können nur Mehrfachkodierungen sein, also Komorbiditäten und oder infolge zwischen Ärzten und über die Quartale variierender Kodiergewohnheiten wechselnde Kodes, auch unterschiedliche Kodes zum selben Sachverhalt. Dennoch ist sicher, daß jedem Versicherten der ILU-Gruppe mindestens einmal einer dieser In-Label-Kodes zugeordnet wurde.

Tabelle 3.9.21.2.3.1: Verordnung von Sertralin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU): Versicherte mit Nennung der Indikationen

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen	Anteil an ILU total
F313	Bipolare affektive Störung, gegenwärtig leichte oder mittelgradige depressive Episode	3250	0,6%	1,31%
F314	Bipolare affektive Störung, gegenwärtig schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome	2514	0,5%	1,01%

F315	Bipolare affektive Psychose, gegenwärtig schwere depressive Episode mit psychotischen Symptomen	654	0,1%	0,26%
F316	Bipolare affektive Psychose, gegenwärtig gemischte Episode	1299	0,2%	0,52%
F320	Leichte depressive Episode	19540	3,7%	7,85%
F321	Mittelgradige depressive Episode	74462	14,1%	29,92%
F322	Schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome	44931	8,5%	18,06%
F323	Schwere depressive Episode mit psychotischen Symptomen	7072	1,3%	2,84%
F328	Sonstige depressive Episoden	22203	4,2%	8,92%
F329	Depressive Episode, nicht näher bezeichnet	154726	29,3%	62,18%
F330	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig leichte Episode	12148	2,3%	4,88%
F331	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig mittelgradige Episode	49023	9,3%	19,70%
F332	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode ohne psychotische Symptome	29994	5,7%	12,05%
F333	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode mit psychotischen Symptomen	5587	1,1%	2,25%
F334	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig remittiert	5818	1,1%	2,34%
F338	Sonstige rezidivierende depressive Störungen	5459	1,0%	2,19%
F339	Rezidivierende depressive Störung, nicht näher bezeichnet	25557	4,8%	10,27%
F4001	Agoraphobie: Mit Panikstörung	5031	1,0%	2,02%
F401	Soziale Phobien	5987	1,1%	2,41%
F410	Panikstörung [episodisch paroxysmale Angst]	27259	5,2%	10,95%
F420	Vorwiegend Zwangsgedanken oder Grübelzwang	2830	0,5%	1,14%
F421	Vorwiegend Zwangshandlungen [Zwangsrituale]	2650	0,5%	1,06%
F422	Zwangsgedanken und -handlungen, gemischt	4322	0,8%	1,74%
F428	Sonstige Zwangsstörungen	459	0,1%	0,18%
F429	Zwangsstörung, nicht näher bezeichnet	3303	0,6%	1,33%
F431	Posttraumatische Belastungsstörung	11486	2,2%	4,62%
		527564		
	ILU total			248837

Quantitativ führend war die „Depressive Episode, nicht näher bezeichnet“, während die rezidivierenden depressiven Episoden demgegenüber einen vergleichsweise geringen Anteil hatten, der sich aber immerhin auf etwa 25% belief, was der besondere Zulassung für rezidivierende Depressionen entspricht. Die Dominanz der „Depressiven Episode, nicht näher bezeichnet“ ist am ehesten einem Trend zu unspezifischem Kodieren zuzuschreiben.

3.9.21.2.4 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen

Das Mindestalter gemäß zugelassenen Anwendungsgebieten liegt bei 18 Jahren, nur für die Zwangsstörungen aber bei 6 Jahren. Aus Effizienzgründen wurde diese Altersgrenze in die

Standard-Datenbankabfrage nicht aufgenommen und nicht zwischen den verschiedenen zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden. Folglich erlauben die vorliegenden Daten nur, Patienten jünger als 1 Jahr abzugrenzen. Infolge der Datenschutzregelung fanden sich zu den wenigen (n=1 bis maximal n=30) Patienten bezüglich der Diagnosen keine Daten.

3.9.21.2.5 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen nach Geschlecht

Das Mindestalter gemäß zugelassenen Anwendungsgebieten liegt bei 18 Jahren, nur für die Zwangsstörungen aber bei 6 Jahren. Aus Effizienzgründen wurde diese Altersgrenze in die Standard-Datenbankabfrage nicht aufgenommen und nicht zwischen den verschiedenen zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden. Folglich erlauben die vorliegenden Daten nur, Patienten jünger als 1 Jahr abzugrenzen (Tab. 3.9.21.2.5.1). Infolge der Datenschutzregelung standen für diese Altersgruppen keine Diagnosedaten zur Verfügung.

In der Häufigkeit des Off-Label-Use durch Einsatz in der Altersgruppe < 1 Jahr unterschieden sich die Geschlechter nicht (Tab. 3.9.21.2.5.1). Die Anteile der Verordnungen im Alter unter 18 Jahren sind so gering, daß eine beträchtliche Wahrung der Beschränkung des Mindestalters von 6 Jahren auf Zwangsstörungen vermutet werden darf. Dafür spricht auch, daß Jungen einen höheren Anteil aufweisen – konform mit dem jüngeren Alter des männlichen Geschlechts bei Ersterkrankung an einer Zwangsstörung.

Tabelle 3.9.21.2.5.1: Verordnung von Sertralin bei Kindern und Jugendlichen als Anteil aller Verordnungen gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU), differenziert nach Geschlecht (max/min gemäß Datenschutzregelung; 1=w, 2=m). Da das zugelassene Mindestalter von 6 Jahren in der Standard-Datenbankabfrage nicht berücksichtigt wurde, ist nur für die Altersgrenze von unter einem Jahr ein Off-Label-Use sicher erfasst

	SEX	IOLU	ILU	OLU	SEX	IOLU	ILU	OLU
< 1 min	1	0,001%	0,000%	0,000%	2	0,001%	0,000%	0,001%
1 < 14 min	1	0,001%	0,028%	0,000%	2	0,063%	0,088%	0,074%
14 < 18 min	1	0,048%	0,278%	0,053%	2	0,066%	0,321%	0,083%
< 1 max	1	0,015%	0,000%	0,015%	2	0,033%	0,000%	0,032%
1 < 14 max	1	0,015%	0,028%	0,015%	2	0,062%	0,088%	0,074%
14 < 18 max	1	0,048%	0,278%	0,053%	2	0,066%	0,320%	0,083%

3.9.21.2.6 Analyse der Diagnosen in der Off-Label-Gruppe

In der OLU-Gruppe waren 2.400 Diagnosen mit 907.372 Nennungen zu sichten. Von den 2.400 Diagnosen wurden unter der Annahme, daß es sich mit hoher Wahrscheinlichkeit um somatische Komorbiditäten ohne direkten Bezug zur Verordnung von Sertralin handelte, nur diejenigen geprüft, die psychische und neurologische Krankheiten oder Symptome adressieren (also aus Kapitel F und G und R der ICD).

Damit verblieben aus dem Kapitel F 184 Diagnosen mit 86.180 Nennungen (bei einer Gruppengröße von n=46.220). Damit war ein erheblicher Teil der nach ICD kodierbaren psychischen Krankheiten – abgesehen von denjenigen, die den in-label-use definieren – vertreten. Indem die Zahl der Nennungen die Gruppengröße fast doppelt überstieg, widerspiegeln zahlreiche Kodes vermutlich die bei psychischen Krankheiten nach derzeitigen Krankheitskonzepten häufigen Komorbiditäten mit mehreren psychischen Krankheiten (z.B. Substanzabhängigkeiten mit Angststörungen).

Nicht prüfbar ist, ob für den kodierenden Arzt derartige Komorbiditäten derart den Behandlungsprozess dominierten, daß er die mit Sertralin behandelte komorbide Depression nicht kodierte (was einen nur scheinbaren Off-Label-Use bedeuten würde). Für eine solche Interpretation, also „nur“ scheinbaren, wohlgemerkt hier nicht quantifizierbaren Off-Label-Use infolge unscharfer – unvollständiger - Kodierung, könnte sprechen, daß der unspezifische Kode F03 (Nicht näher bezeichnete Demenz) mit 4.936 Nennungen Rang 2 einnahm, jedoch kein vernünftiger Mensch eine solche „Krankheit“ F03 mit einem Antidepressivum – hier Sertralin – behandeln wollte, jedenfalls wenn nicht gleichzeitig eine – hier aber nicht kodierte – Depression besteht. An Rang 7 findet sich F419 (Angststörung, nicht näher bezeichnet), formal ein Off-Label-Use, was aber dem Trend zu unspezifischer Kodierung zuzuschreiben sein könnte: dahinter könnten sich zum Beispiel Panikstörungen und soziale Phobien verbergen, so daß es sich bei spezifischer Kodierung um in-label-use handeln würde. An Rang 9 findet sich F411 (Generalisierte Angststörung); einige Antidepressiva mit Sertralin vergleichbarem Wirkmechanismus sind in dieser Indikation zugelassen, kamen aber bei diesen Patienten möglicherweise zum Beispiel aus Gründen der Unverträglichkeit nicht in Frage. Tabelle 3.9.21.2.6.1 gibt einen Überblick über die 50 am häufigsten genannten Diagnosen.

Tabelle 3.9.21.2.6.1: Verordnung von Sertralin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): die 50 am häufigsten genannten Diagnosen aus ICD-Kapitel F (78% der Nennungen aus Kapitel F, 146% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
F412	Angst und depressive Störung, gemischt	5157	6,0%	11,2%
F03	Nicht näher bezeichnete Demenz	4936	5,7%	10,7%
F432	Anpassungsstörungen	4636	5,4%	10,0%
F459	Somatoforme Störung, nicht näher bezeichnet	4361	5,1%	9,4%
F341	Dysthymia	3518	4,1%	7,6%
F200	Paranoide Schizophrenie	2678	3,1%	5,8%
F419	Angststörung, nicht näher bezeichnet	2408	2,8%	5,2%
F171	Psychische und Verhaltensstörungen durch Tabak: Schädlicher Gebrauch	2396	2,8%	5,2%
F411	Generalisierte Angststörung	2249	2,6%	4,9%
F480	Neurasthenie	2145	2,5%	4,6%
F450	Somatisierungsstörung	1618	1,9%	3,5%
F001	Demenz bei Alzheimer-Krankheit, mit spätem Beginn (Typ 1)	1591	1,8%	3,4%
F29	Nicht näher bezeichnete nichtorganische Psychose	1589	1,8%	3,4%
F102	Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol: Abhängigkeitssyndrom	1554	1,8%	3,4%
F069	Nicht näher bezeichnete organische psychische Störung aufgrund einer Schädigung oder Funktionsstörung des Gehirns oder einer körperlichen Krankheit	1541	1,8%	3,3%
F070	Organische Persönlichkeitsstörung	1413	1,6%	3,1%
F430	Akute Belastungsreaktion	1396	1,6%	3,0%
F209	Schizophrenie, nicht näher bezeichnet	1358	1,6%	2,9%
F063	Organische affektive Störungen	1271	1,5%	2,7%
F019	Vaskuläre Demenz, nicht näher bezeichnet	1089	1,3%	2,4%

F101	Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol: Schädlicher Gebrauch	1086	1,3%	2,3%
F205	Schizophrenes Residuum	973	1,1%	2,1%
F439	Reaktion auf schwere Belastung, nicht näher bezeichnet	947	1,1%	2,0%
F458	Sonstige somatoforme Störungen	922	1,1%	2,0%
F172	Psychische und Verhaltensstörungen durch Tabak: Abhängigkeitssyndrom	857	1,0%	1,9%
F009	Demenz bei Alzheimer-Krankheit, nicht näher bezeichnet	730	0,8%	1,6%
F251	Schizoaffektive Störung, gegenwärtig depressiv	716	0,8%	1,5%
F799	Nicht näher bezeichnete Intelligenzminderung: Ohne Angabe einer Verhaltensstörung	687	0,8%	1,5%
F259	Schizoaffektive Störung, nicht näher bezeichnet	672	0,8%	1,5%
F4541	Chronische Schmerzstörung mit somatischen und psychischen Faktoren	659	0,8%	1,4%
F220	Wahnhafte Störung	653	0,8%	1,4%
F002	Demenz bei Alzheimer-Krankheit, atypische oder gemischte Form	633	0,7%	1,4%
F018	Sonstige vaskuläre Demenz	600	0,7%	1,3%
F6031	Emotional instabile Persönlichkeitsstörung: Borderline-Typ	592	0,7%	1,3%
F99	Psychische Störung ohne nähere Angabe	583	0,7%	1,3%
F451	Undifferenzierte Somatisierungsstörung	569	0,7%	1,2%
F013	Gemischte kortikale und subkortikale vaskuläre Demenz	567	0,7%	1,2%
F452	Hypochondrische Störung	545	0,6%	1,2%
F051	Delir bei Demenz	542	0,6%	1,2%
F522	Versagen genitaler Reaktionen	541	0,6%	1,2%
F067	Leichte kognitive Störung	529	0,6%	1,1%
F079	Nicht näher bezeichnete organische Persönlichkeits- und Verhaltensstörung aufgrund einer Krankheit, Schädigung oder Funktionsstörung des Gehirns	504	0,6%	1,1%
F192	Psychische und Verhaltensstörungen durch multiplen Substanzgebrauch und Konsum anderer psychotroper Substanzen: Abhängigkeitssyndrom	481	0,6%	1,0%
F609	Persönlichkeitsstörung, nicht näher bezeichnet	478	0,6%	1,0%
F252	Gemischte schizoaffektive Störung	452	0,5%	1,0%
F011	Multiinfarkt-Demenz	430	0,5%	0,9%
F510	Nichtorganische Insomnie	414	0,5%	0,9%
F4540	Anhaltende somatoforme Schmerzstörung	391	0,5%	0,8%
F062	Organische wahnhafte [schizophreniforme] Störung	378	0,4%	0,8%
F068	Sonstige näher bezeichnete organische psychische Störungen aufgrund einer Schädigung oder Funktionsstörung des Gehirns oder einer körperlichen Krankheit	367	0,4%	0,8%

Diese Art der Analyse erlaubt letztlich kaum, weitere Schlußfolgerungen zu ziehen. Deshalb wurden – zweifellos nicht ohne subjektives Ermessen – solche Diagnosen extrahiert, die mit Wahrscheinlichkeit eigenständiges Motiv für einen off-label-Einsatz von Sertralin gegeben haben konnten (Tab. 3.9.21.2.6.2). Hier finden sich formal etwa 30 Diagnosen, für die keine zugelassenen Arzneimittel verfügbar sind.

Tabelle 3.9.21.2.6.2: Verordnung von Sertralin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): ausgewählte Diagnosen aus ICD-Kapitel F, für die keine explizit zugelassenen Arzneimittel verfügbar sind (24% der Nennungen aus Kapitel F, 45% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
F412	Angst und depressive Störung, gemischt	5157	6,0%	11,2%
F432	Anpassungsstörungen	4636	5,4%	10,0%
F341	Dysthymia	3518	4,1%	7,6%
F430	Akute Belastungsreaktion	1396	1,6%	3,0%
F205	Schizophrenes Residuum	973	1,1%	2,1%
F251	Schizoaffektive Störung, gegenwärtig depressiv	716	0,8%	1,5%
F4541	Chronische Schmerzstörung mit somatischen und psychischen Faktoren	659	0,8%	1,4%
F6031	Emotional instabile Persönlichkeitsstörung: Borderline-Typ	592	0,7%	1,3%
F6030	Emotional instabile Persönlichkeitsstörung: Impulsiver Typ	300	0,3%	0,6%
F606	Ängstliche (vermeidende) Persönlichkeitsstörung	297	0,3%	0,6%
F204	Postschizophrene Depression	269	0,3%	0,6%
F21	Schizotype Störung	185	0,2%	0,4%
F607	Abhängige (asthenische) Persönlichkeitsstörung	183	0,2%	0,4%
F201	Hebephrene Schizophrenie	180	0,2%	0,4%
F413	Andere gemischte Angststörungen	178	0,2%	0,4%
F524	Ejaculatio praecox	171	0,2%	0,4%
F603	Emotional instabile Persönlichkeitsstörung	170	0,2%	0,4%
F203	Undifferenzierte Schizophrenie	134	0,2%	0,3%
F605	Anankastische [zwanghafte] Persönlichkeitsstörung	127	0,1%	0,3%
F4000	Agoraphobie: Ohne Angabe einer Panikstörung	116	0,1%	0,3%
F340	Zyklothymia	115	0,1%	0,2%
F500	Anorexia nervosa	104	0,1%	0,2%
F601	Schizoide Persönlichkeitsstörung	84	0,1%	0,2%
F232	Akute schizophreniforme psychotische Störung	78	0,1%	0,2%
F604	Histrionische Persönlichkeitsstörung	75	0,1%	0,2%
F064	Organische Angststörung	63	0,1%	0,1%
F449	Dissoziative Störung [Konversionsstörung], nicht näher bezeichnet	62	0,1%	0,1%
F630	Pathologisches Spielen	39	0,0%	0,1%
F206	Schizophrenia simplex	37	0,0%	0,1%
F400	Agoraphobie	35	0,0%	0,1%
			86130	46220

Aus dem Kapitel G verblieben 136 Diagnosen mit 43.732 Nennungen (bei einer Gruppengröße von n=46.220). Am häufigsten wurde G819 (Hemiparese und Hemiplegie, nicht näher bezeichnet) genannt (Tab. 3.9.21.2.6.4).

Tabelle 3.9.21.2.6.4: Verordnung von Sertralin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): die 50 am häufigsten genannten Diagnosen aus ICD-Kapitel G (82% der Nennungen aus Kapitel G, 77% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
G819	Hemiparese und Hemiplegie, nicht näher bezeichnet	2136	4,9%	4,6%
G629	Polyneuropathie, nicht näher bezeichnet	1920	4,4%	4,2%
G479	Schlafstörung, nicht näher bezeichnet	1863	4,3%	4,0%
G409	Epilepsie, nicht näher bezeichnet	1844	4,2%	4,0%
G439	Migräne, nicht näher bezeichnet	1744	4,0%	3,8%
G560	Karpaltunnel-Syndrom	1637	3,7%	3,5%
G301	Alzheimer-Krankheit mit spätem Beginn	1624	3,7%	3,5%
G470	Ein- und Durchschlafstörungen	1450	3,3%	3,1%
G810	Schlaffe Hemiparese und Hemiplegie	1436	3,3%	3,1%
G632	Diabetische Polyneuropathie	1336	3,1%	2,9%
G2090	Primäres Parkinson-Syndrom, nicht näher bezeichnet: Ohne Wirkungsfluktuation	1284	2,9%	2,8%
G811	Spastische Hemiparese und Hemiplegie	1194	2,7%	2,6%
G309	Alzheimer-Krankheit, nicht näher bezeichnet	1086	2,5%	2,3%
G442	Spannungskopfschmerz	988	2,3%	2,1%
G4739	Schlafapnoe, nicht näher bezeichnet	931	2,1%	2,0%
G4731	Obstruktives Schlafapnoe-Syndrom	793	1,8%	1,7%
G2581	Syndrom der unruhigen Beine [Restless-Legs-Syndrom]	789	1,8%	1,7%
G402	Lokalisationsbezogene (fokale) (partielle) symptomatische Epilepsie und epileptische Syndrome mit komplexen fokalen Anfällen	673	1,5%	1,5%
G359	Multiple Sklerose, nicht näher bezeichnet	663	1,5%	1,4%
G510	Fazialisparese	639	1,5%	1,4%
G430	Migräne ohne Aura [Gewöhnliche Migräne]	534	1,2%	1,2%
G551	Kompression von Nervenwurzeln und Nervenplexus bei Bandscheibenschäden	528	1,2%	1,1%
G308	Sonstige Alzheimer-Krankheit	499	1,1%	1,1%
G4592	Zerebrale transitorische Ischämie, nicht näher bezeichnet: Komplette Rückbildung innerhalb von 1 bis 24 Stunden	471	1,1%	1,0%
G431	Migräne mit Aura [Klassische Migräne]	401	0,9%	0,9%
G2010	Primäres Parkinson-Syndrom mit mäßiger bis schwerer Beeinträchtigung: Ohne Wirkungsfluktuation	386	0,9%	0,8%
G401	Lokalisationsbezogene (fokale) (partielle) symptomatische Epilepsie und epileptische Syndrome mit einfachen fokalen Anfällen	372	0,9%	0,8%

G403	Generalisierte idiopathische Epilepsie und epileptische Syndrome	369	0,8%	0,8%
G319	Degenerative Krankheit des Nervensystems, nicht näher bezeichnet	353	0,8%	0,8%
G473	Schlafapnoe	348	0,8%	0,8%
G408	Sonstige Epilepsien	345	0,8%	0,7%
G406	Grand-mal-Anfälle, nicht näher bezeichnet (mit oder ohne Petit mal)	342	0,8%	0,7%
G580	Interkostalneuropathie	341	0,8%	0,7%
G2000	Primäres Parkinson-Syndrom mit fehlender oder geringer Beeinträchtigung: Ohne Wirkungsfluktuation	331	0,8%	0,7%
G934	Enzephalopathie, nicht näher bezeichnet	316	0,7%	0,7%
G562	Läsion des N. ulnaris	314	0,7%	0,7%
G9388	Sonstige näher bezeichnete Krankheiten des Gehirns	289	0,7%	0,6%
G250	Essentieller Tremor	281	0,6%	0,6%
G500	Trigeminusneuralgie	277	0,6%	0,6%
G4599	Zerebrale transitorische Ischämie, nicht näher bezeichnet: Verlauf der Rückbildung nicht näher bezeichnet	270	0,6%	0,6%
G3510	Multiple Sklerose mit vorherrschend schubförmigem Verlauf: Ohne Angabe einer akuten Exazerbation oder Progression	261	0,6%	0,6%
G300	Alzheimer-Krankheit mit frühem Beginn	245	0,6%	0,5%
G259	Extrapyramidale Krankheit oder Bewegungsstörung, nicht näher bezeichnet	243	0,6%	0,5%
G573	Läsion des N. fibularis (peronaeus) communis	240	0,5%	0,5%
G448	Sonstige näher bezeichnete Kopfschmerzsyndrome	239	0,5%	0,5%
G219	Sekundäres Parkinson-Syndrom, nicht näher bezeichnet	235	0,5%	0,5%
G8249	Spastische Tetraparese und Tetraplegie: Nicht näher bezeichnet	233	0,5%	0,5%
G478	Sonstige Schlafstörungen	219	0,5%	0,5%
G6288	Sonstige näher bezeichnete Polyneuropathien	211	0,5%	0,5%
G2011	Primäres Parkinson-Syndrom mit mäßiger bis schwerer Beeinträchtigung: Mit Wirkungsfluktuation	204	0,5%	0,4%

Unter den häufigsten Diagnosen aus ICD-Kapitel G findet sich keine, die überzeugend als primäre Indikation für die Verordnung von Sertralin geeignet erscheinen könnte. Nicht uninteressant ist, daß die häufigste Nennung den Kode G819 (Hemiparese und Hemiplegie, nicht näher bezeichnet) betraf, also eine syndromale Entität, die am ehesten als Nebendiagnose zur Beschreibung der Funktionsstörung bei einer anderen – ursächlichen – Entität, zum Beispiel bei einem ischämischen Hirninfarkt, kodiert worden sein dürfte. Solche Hirnschäden gehen überzufällig häufig auch mit Depressionen einher, so daß sich der Verdacht aufdrängt, hier könnte es sich um „nur scheinbaren“ Off-Label-Use als Folge unvollständiger Kodierung (keine Kodierung der Depression) handeln.

Bei vollständiger Sichtung könnten allenfalls G93.3 (Chronisches Müdigkeitssyndrom, chronic fatigue syndrome, CFS; n=160, 0,4%/0,3%) und G12.2 (Motoneuron-Krankheit (amyotrophe Lateralsklerose, ALS); n=77, 0,2%/0,2%) für einen beabsichtigten Off-Label-Use in Frage kommen.

Aus dem Kapitel R verblieben 131 Diagnosen mit 65.860 Nennungen (bei einer Gruppengröße von n=46.220). Am häufigsten wurde R32 (Nicht näher bezeichnete Harninkontinenz) genannt. Unter den Diagnosen aus ICD-Kapitel R findet sich keine, die überzeugend als primäre Indikation für die Verordnung von Sertralin geeignet erscheinen könnte.

Schließlich wurden die Häufigkeiten (Anteil an der Gruppe) der Nennungen der ICD-Kodes der OLU-Gruppe mit den Häufigkeiten derselben Kodes der ILU-Gruppe verglichen. Alle Kodes der OLU-Gruppe wurden auch in der ILU-Gruppe angetroffen. Das bedeutet, daß in der ILU-Gruppe alle Diagnosen als Komorbiditäten oder Diagnosewechsel im Beobachtungszeitraum vertreten waren, die in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use hätten motiviert haben können, sofern es sich nicht um scheinbaren Off-Label-Use infolge unvollständiger Kodierung handelte. 148 Kodes waren in der OLU-Gruppe häufiger als in der ILU-Gruppe und 172 Kodes in der ILU-Gruppe (Abb. 3.9.21.2.6.1). Formallogisch kann nicht davon ausgegangen werden, nur die in der OLU-Gruppe häufigeren Diagnosen kämen als Motiv für einen Off-Label-Use in Frage, denn z.B. eine Komorbidität in der ILU-Gruppe kann sehr wohl in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use initiiert haben. Zu den – nicht zwangsläufig disjunkten - Diagnosen mit den größten Unterschieden der Häufigkeiten gehörten Demenzen und andere hirnorganische Affektionen sowie Schizophrenien (Tab. 3.9.21.2.6.5). Bei all diesen Krankheiten ist eine komorbide Depression denkbar.

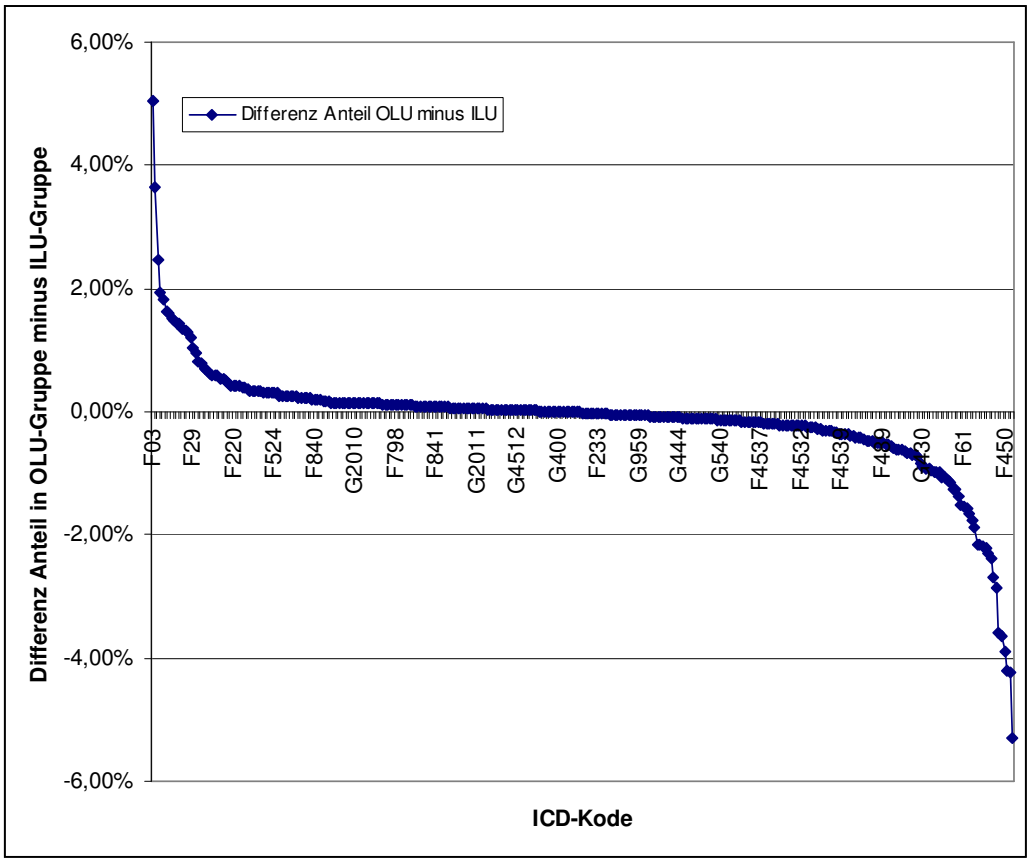


Abbildung 3.9.21.2.6.1: Verordnung von Sertralin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) der Diagnosen aus den ICD-Kapitel F und G

Tabelle 3.9.21.2.6.5: Verordnung von Sertralin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Die 10 Diagnosen mit den größten Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) der Diagnosen aus ICD-Kapitel F und G (43% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	Differenz Anteil OLU minus ILU	ErsterWert von Anteil an ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an OLU-Gruppe	ErsterWert von ICD_TITEL_2010/2011
F03	5,06%	5,62%	10,68%	Nicht näher bezeichnete Demenz
F200	3,64%	2,16%	5,79%	Paranoide Schizophrenie
G819	2,46%	2,16%	4,62%	Hemiparese und Hemiplegie, nicht näher bezeichnet
G301	1,92%	1,59%	3,51%	Alzheimer-Krankheit mit spätem Beginn
F001	1,84%	1,61%	3,44%	Demenz bei Alzheimer-Krankheit, mit spätem Beginn (Typ 1)
F209	1,64%	1,30%	2,94%	Schizophrenie, nicht näher bezeichnet
G810	1,59%	1,52%	3,11%	Schlaffe Hemiparese und Hemiplegie
F070	1,51%	1,55%	3,06%	Organische Persönlichkeitsstörung
F205	1,49%	0,62%	2,11%	Schizophrenes Residuum
G409	1,44%	2,55%	3,99%	Epilepsie, nicht näher bezeichnet

G12.2 (Motoneuron-Krankheit (amyotrophe Lateralsklerose, ALS) fand sich in der OLU-Gruppe bei 0,17% und in der ILU-Gruppe bei 0,08%, während G93.3 (Chronisches Müdigkeitssyndrom, chronic fatigue syndrome, CFS) in der ILU-Gruppe mit 0,49% häufiger als in der OLU-Gruppe mit 0,35% war.

3.9.21.3 Bewertung:

Sertralin wurde wahrscheinlich mit etwa 15% off-label verordnet bei einer Vielzahl von Indikationen, die das gesamte Spektrum psychischer Krankheiten umfassen, wobei aber nicht zu ermessen ist, welchem Anteil eine – durch Nicht-Kodieren der eigentlich indizierenden zugelassenen Nebendiagnose - unvollständige Kodierung zugrunde liegt. Dazu gehören psychische Krankheiten, für die keine zugelassenen Arzneimittel zur Verfügung stehen. Dahinter verbirgt sich das grundsätzliche Problem, daß Psychopharmaka – aus guten Gründen – für spezifische diagnostische Entitäten zugelassen werden, daß diese Entitäten aber „nur“ historisch gewachsene Konstrukte ohne objektive, externe Validierungskriterien darstellen und infolge dessen in der Praxis die Psychopharmakotherapie durch Syndrome und Symptome indiziert wird, also unabhängig von der in der ICD niedergelegten und hypothetisch nosologischen Klassifikation. Dies führt – in besagter Praxis – auch dazu, daß der Arzt pflichtgemäß den zum verordneten Arzneimittel passenden ICD-Kode kodiert, auch wenn er „zweifelt“, ob dieser Kode tatsächlich zum Patienten „passt“. Das lässt sich nicht quantifizieren, spiegelt sich aber indirekt in der Dominanz unspezifischer Kodes wider.

Aus methodischen Gründen konnte das Ausmaß von Off-Label-Use durch Unterschreiten des Mindestalters nicht quantifiziert werden; es ergaben sich aber Hinweise, daß dieses Ausmaß gering ist.

Das weibliche Geschlecht hatte einen Anteil von etwa 70% an den Versicherten, was etablierten epidemiologischen Befunden zur Depression, Panikstörung und sozialen Phobie entspricht. Der apparente Off-Label-Use war beim männlichen Geschlecht häufiger, wofür aus den Daten keine Erklärung abgeleitet werden kann.

3.9.21.3.1 OLU-Relevanz aus Perspektive seltener Krankheiten

Da psychische Krankheiten historisch gewachsene Konstrukte und Konventionen darstellen, die bisher nicht durch eindeutige – z.B. biologische – Marker abschließend definiert werden können, ist es bisher letztlich kaum möglich, seltene psychische Krankheiten entsprechend internationalen Definitionen von anderen Krankheiten abschließend abzugrenzen, soweit die psychische Störung nicht als Symptom einer anderen Krankheit erkannt wurde. Wurde aber die psychische Störung als Symptom einer anderen – somatischen - Krankheit erkannt, dann wird diese Krankheit und die psychische Störung allenfalls syndromal als Komorbidität kodiert (und die Zuständigkeit wechselt vom Fachgebiet der Psychiatrie in das jeweils zuständige somatische Fachgebiet). Folglich gibt es bisher keine psychische Krankheit, die aus sich selbst heraus die Kriterien einer seltenen Krankheit erfüllen würde. Das kann sich ändern, wenn sich durch Biomarker, z.B. molekulargenetische Biomarker, spezifische Entitäten von den hochprävalenten psychischen Krankheiten nach derzeitiger rein phänomenologischer Klassifikation abgrenzen lassen.

Abgesehen davon könnten Antidepressiva wie Sertralin auch bei Fehlen einer zugelassenen Indikation zur Behandlung singulärer Symptome einer seltenen Krankheit eingesetzt werden. Hier wurde in Übereinstimmung mit der Literatur ein potentieller Off-Label-Use bei amyotropher Lateralsklerose (ALS) möglicherweise mit dem Zielsymptom der pseudobulbären emotionalen Labilität ("pathologisches Lachen und Weinen") identifiziert.

3.9.21.3.2 OLU-Relevanz aus quantitativer Perspektive

Wahrscheinlich etwa 15% (mit nicht zu ermessendem Anteil zugrunde liegender unvollständiger Kodierung) der Verordnungen (mindestens eine Dosis an eine Person) gelten dem Off-Label-Use bei einer Vielzahl von Krankheiten, darunter auch Krankheiten, für die keine zugelassenen Arzneimittel zur Verfügung stehen.

3.9.22 Tranylcypromin (N06AF04)

3.9.22.1 Anwendungsgebiete (1999/2004/2007/2015)

Die Beschreibungen der Anwendungsgebiete scheinen inzwischen zwischen verschiedenen Fertigarzneimitteln zu variieren.

Im Jahr 2011 galt und zum Teil auch im Jahr 2016 gilt die Formulierung: „Depressive Syndrome unabhängig ihrer nosologischen Einordnung".

Im Jahr 2016 existieren Fertigarzneimittel, für die das Anwendungsgebiet restriktiver formuliert ist:

„Zur Behandlung von depressiven Episoden (Episoden einer Major Depression). Tranylcypromin sollte als Reserveantidepressivum zum Einsatz kommen, d.h. wenn eine adäquate Therapie mit 2 antidepressiven Standardwirkstoffen (einschließlich trizyklischer Antidepressiva) keinen ausreichenden Erfolg brachte

oder

wenn solche Standardwirkstoffe kontraindiziert sind oder vom Patienten nicht vertragen werden."

Die optimale Behandlungsdauer ist nicht formal festgeschrieben.

Das Mindestalter beträgt 18 Jahre („Tranylcypromin ist bei Kindern und Jugendlichen kontraindiziert")

Operationalisierung der Anwendungsgebiete:

- R45.8 Sonstige Symptome, die die Stimmung betreffen - Suizidalität, Suizidgedanken
- F06.3 Organische affektive Störungen
- F25.1 Schizoaffektive 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
- F41.2 Angst und depressive Störung, gemischt

Kritik der Operationalisierung:

Der Operationalisierung musste die weit gefasste Formulierung des Anwendungsgebietes zugrunde gelegt werden. Die Operationalisierbarkeit wurde als sehr gut bewertet, auch wenn

Kontraindikationen – wie generell – aus Gründen der Effizienz nicht berücksichtigt werden konnten.

3.9.22.2 Ergebnisse:

3.9.22.2.1 Übersicht: Verordnungen nach Altersgruppen

Mit Tranylcypromin wurden n=5.447 (OLU + ILU) bzw. n=5.358 (ILU + IOLU) behandelt (Tab. 3.9.22.2.1.1). Bei 99,87% der Patienten standen der Auswertung ambulant und ggf. anläßlich eines stationären Aufenthaltes im Beobachtungszeitraum kodierte Diagnosen, bei dem Rest ausschließlich anläßlich eines stationären Aufenthaltes kodierte Diagnosen zur Verfügung. Patienten mit IOLU machten nur etwa 67% der OLU-Patienten aus; dennoch wurde auf gesonderte Sichtung der Diagnosen in der IOLU-Gruppe verzichtet, weil in erster Betrachtung gemäß Operationalisierung ILU 95%, OLU 5% und IOLU immerhin noch 3% betrug.

Tabelle 3.9.22.2.1.1: Verordnung von Tranylcypromin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU)

	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU	Anteil IOLU an OLU	Anteil ambulant
	179	5179	268	66,79%	
total	5358		5447		
total	3,3%	95,1%	4,9%		
ambulant	207	5131	309	66,99%	
	5338	99,07%	5440		99,87%
	3,9%	94,3%	5,7%		

Die drei Gruppen (ILU, OLU, IOLU) wiesen – soweit die Datenschutzregelung dies ermessen lässt – ähnliche Altersverteilungen mit Häufungen in der 4. bis 8. Dekade auf (Tab. 3.9.22.2.1.2, Abb. 3.9.22.2.2.1).

Tabelle 3.9.22.2.1.2: Verordnung von Tranylcypromin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU
< 1			
1 < 14	30		30
14 < 18	30	30	30
18 < 30	30	204	33
30 < 40	30	371	42
40 < 50	30	984	43
50 < 60	34	1227	45
60 < 70	30	980	35
70 < 80	30	1006	38
80 < 90	30	374	30
90 < 100	30	30	30

>= 100		30	
subtotal min	43	5149	240
subtotal max	304	5236	356
total min	5192		5389
total max	5540		5592
total min	0,8%	95,5%	4,5%
total max	5,5%	93,6%	6,4%

3.9.22.2.2 Übersicht: Verordnungen nach Geschlecht und Altersgruppen

Bei einem Anteil von etwa 65% Frauen („1“) lag die Quote des OLU bei Männern („2“) um etwa relativ 50% höher als bei Frauen (Tab. 3.9.22.2.2.1, Abb. 3.9.22.2.2.1).

Tabelle 3.9.22.2.2.1: Verordnung von Tranylcypromin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht (1=w, 2=m) (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	SEX	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU	SEX	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU
< 1	1				2	0	0	0
1 < 14	1				2	30	0	30
14 < 18	1		30		2	30	30	30
18 < 30	1	30	112	30	2	30	92	30
30 < 40	1	30	213	30	2	30	158	30
40 < 50	1	30	596	30	2	30	388	30
50 < 60	1	30	749	30	2	30	478	30
60 < 70	1	30	657	30	2	30	323	30
70 < 80	1	30	747	30	2	30	259	30
80 < 90	1	30	306	30	2	30	68	30
90 < 100	1	30	30	30	2	0	0	0
>= 100	1		30		2	0	0	0
subtotal min		8	3383	8		9	1767	9
subtotal max		240	3470	240		270	1796	270
total min		3391		3391		1776		1776
total max		3710		3710		2066		2066
total min		0,2%	99,8%	0,2%		0,5%	99,5%	0,5%
total max		6,5%	93,5%	6,5%		13,1%	86,9%	13,1%
total min								5167
total max								5776
total min				65,6%				34,4%
total max				64,2%				35,8%

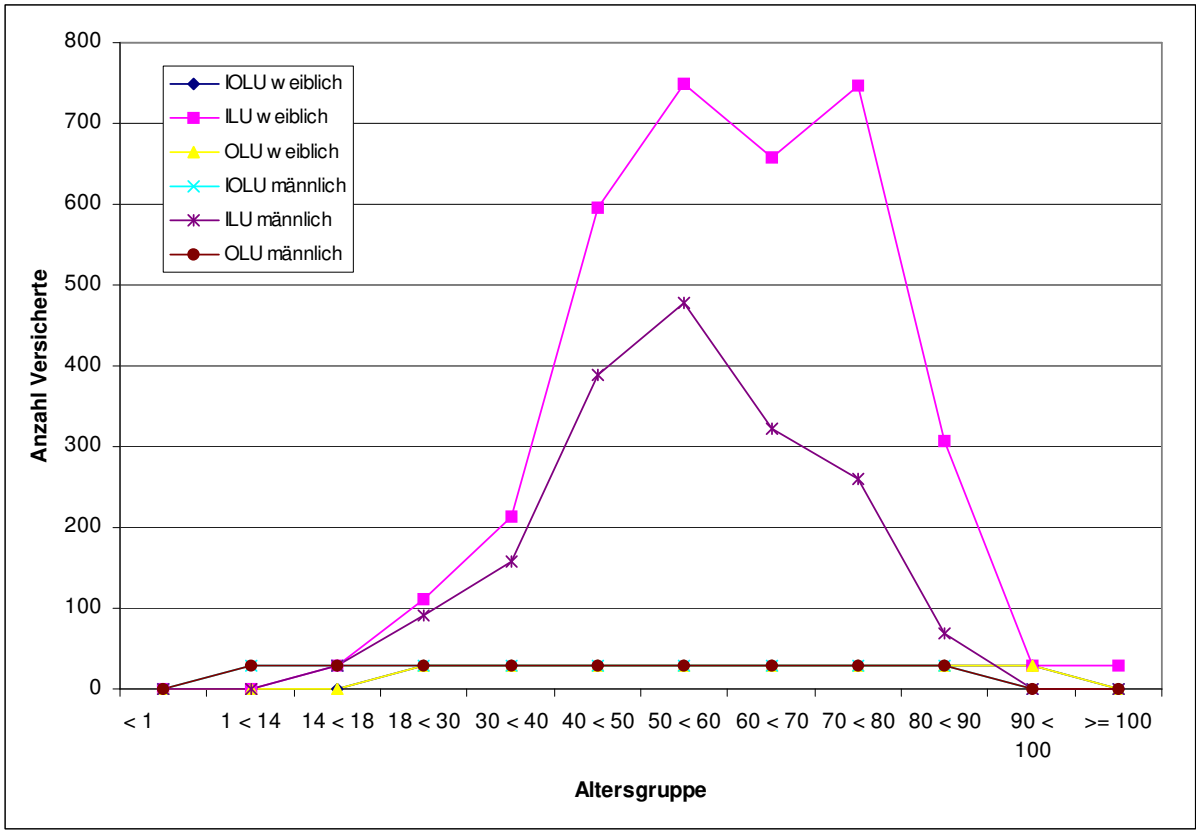


Abbildung 3.9.22.2.1: Verordnung von Tranylcypromin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht

3.9.22.2.3 Analyse der Diagnosen in der In-Label-Gruppe

In der ILU-Gruppe fanden sich 16.121 Nennungen von Kodes gemäß Operationalisierung, also mehr als das Dreifache der Größe der ILU-Gruppe (Tab. 3.9.22.2.3.1). Ursachen können nur Mehrfachkodierungen sein, also Komorbiditäten und oder infolge zwischen Ärzten und über die Quartale variierender Kodiergewohnheiten wechselnde Kodes, auch unterschiedliche Kodes zum selben Sachverhalt. Dennoch ist sicher, daß jedem Versicherten der ILU-Gruppe mindestens einmal einer dieser In-Label-Kodes zugeordnet wurde.

Tabelle 3.9.22.2.3.1: Verordnung von Tranylcypromin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU): Versicherte mit Nennung der Indikationen

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen	Anteil an ILU total
F063	Organische affektive Störungen	71	0,4%	1,37%
F251	Schizoaffektive Störung, gegenwärtig depressiv	145	0,9%	2,80%
F313	Bipolare affektive Störung, gegenwärtig leichte oder mittelgradige depressive Episode	212	1,3%	4,09%
F314	Bipolare affektive Störung, gegenwärtig schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome	291	1,8%	5,62%

F315	Bipolare affektive Psychose, gegenwärtig schwere depressive Episode mit psychotischen Symptomen	81	0,5%	1,56%
F316	Bipolare affektive Psychose, gegenwärtig gemischte Episode	89	0,6%	1,72%
F320	Leichte depressive Episode	340	2,1%	6,56%
F321	Mittelgradige depressive Episode	1225	7,6%	23,65%
F322	Schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome	1580	9,8%	30,51%
F323	Schwere depressive Episode mit psychotischen Symptomen	428	2,7%	8,26%
F328	Sonstige depressive Episoden	579	3,6%	11,18%
F329	Depressive Episode, nicht näher bezeichnet	3580	22,2%	69,13%
F330	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig leichte Episode	353	2,2%	6,82%
F331	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig mittelgradige Episode	1364	8,5%	26,34%
F332	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode ohne psychotische Symptome	1894	11,7%	36,57%
F333	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode mit psychotischen Symptomen	603	3,7%	11,64%
F334	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig remittiert	254	1,6%	4,90%
F338	Sonstige rezidivierende depressive Störungen	177	1,1%	3,42%
F339	Rezidivierende depressive Störung, nicht näher bezeichnet	924	5,7%	17,84%
F341	Dysthymia	1059	6,6%	20,45%
F380	Andere einzelne affektive Störungen	30	0,2%	0,58%
F381	Andere rezidivierende affektive Störungen	30	0,2%	0,58%
F388	Sonstige näher bezeichnete affektive Störungen	30	0,2%	0,58%
F39	Nicht näher bezeichnete affektive Störung	36	0,2%	0,70%
F412	Angst und depressive Störung, gemischt	653	4,1%	12,61%
R458	Sonstige Symptome, die die Stimmung betreffen	93	0,6%	1,80%
		16121	100,0%	311,28%
	ILU total			5179

Quantitativ führend war die „Depressive Episode, nicht näher bezeichnet“, gefolgt von „Mittelgradige depressive Episode“. Die Dominanz der „Depressiven Episode, nicht näher bezeichnet“ signalisiert einen Trend zu unspezifischem Kodieren.

3.9.22.2.4 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen

Das Mindestalter gemäß zugelassenen Anwendungsgebieten liegt bei 18 Jahren. Gemäß Tabellen 3.9.22.2.2.1 und 3.9.22.2.4.1 waren, soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung zulässt, etwa 0,5%o bis 1,6% der Patienten jünger als 18 Jahre. Es handelte sich gemäß Datenschutzregelung um 3 bis 90 Patienten.

Tabelle 3.9.22.2.4.1: Verordnung von Tranylcypromin im Alter von <18 Jahren (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	IOLU	ILU	OLU	ILU+OLU
0 < 18 min	0,03852%	0,01856%	0,03711%	0,056%
0 < 18 max	1,08303%	0,53648%	1,07296%	1,609%

3.9.22.2.5 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen nach Geschlecht

Das Mindestalter gemäß zugelassenen Anwendungsgebieten liegt bei 18 Jahren. Gemäß Tab. 3.9.22.2.2.1 und Tab. 3.9.22.2.5.1 konnten infolge der Datenschutzregelung Unterschiede zwischen den Geschlechtern nicht sinnvoll quantifiziert werden.

Tabelle 3.9.22.2.5.1: Verordnung von Tranylcypromin bei Kindern und Jugendlichen als Anteil aller Verordnungen gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU), differenziert nach Geschlecht (max/min gemäß Datenschutzregelung; 1=w, 2=m).

AGEGROUP	SEX	IOLU	ILU	OLU	SEX	IOLU	ILU	OLU
0 < 18 min	1	0,000%	0,029%	0,000%	2	0,113%	0,056%	0,113%
0 < 18 max	1	0,000%	0,809%	0,000%	2	2,904%	1,452%	2,904%

Die Verteilung der Häufigkeiten der Diagnosen bei Patienten jünger als 18 Jahre konnte weder für die ILU- noch für die OLU-Gruppe nicht ermittelt werden, da infolge der Datenschutzregelung keine Daten zur Verfügung standen. Es konnte hier also der Frage, in welchen Indikationen (Diagnosen) bei Kindern und Jugendlichen entgegen der Zulassung Tranylcypromin verordnet wurde, nicht nachgegangen werden.

3.9.22.2.6 Analyse der Diagnosen in der Off-Label-Gruppe

In der OLU-Gruppe waren infolge der Datenschutzregelung 3 Diagnosen mit 158 Nennungen zu sichten (Tabelle 3.9.22.2.6.1), die den Off-Label-Use nicht hätten motiviert haben können, so daß sich weitere Analysen erübrigten.

Tabelle 3.9.22.2.6.1: Verordnung von Tranylcypromin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): die genannten Diagnosen (63% der Nennungen, 129% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
H522	Astigmatismus	30	19,0%	11,2%
I1090	Essentielle Hypertonie, nicht näher bezeichnet: Ohne Angabe einer hypertensiven Krise	96	60,8%	35,8%
Z129	Spezielle Verfahren zur Untersuchung auf Neubildung, nicht näher bezeichnet	32	20,3%	11,9%
			158	268

3.9.22.3 Bewertung:

Tranylcypromin wurde wahrscheinlich mit bis zu 5% off-label verordnet. Infolge der Datenschutzregelung standen keine aussagefähigen Daten zur Verfügung, so daß den Diagnosen, die den Off-Label-Use hätten motiviert haben können, nicht nachgegangen werden konnte.

In welchem Maße das Mindestalter unterschritten wurde, konnte infolge der Datenschutzregelung nicht belastbar quantifiziert werden.

Das weibliche Geschlecht hatte einen Anteil von etwa 65% an den Versicherten, was den Erwartungen aus etablierten epidemiologischen Befunden zur Depression grundsätzlich entspricht.

3.9.22.3.1 OLU-Relevanz aus Perspektive seltener Krankheiten

Infolge der Datenschutzregelung standen keine aussagefähigen Daten zur Verfügung, so daß den Diagnosen, die den Off-Label-Use hätten motiviert haben können, nicht nachgegangen werden konnte.

3.9.22.3.2 OLU-Relevanz aus quantitativer Perspektive

Tranylcypromin wurde wahrscheinlich mit bis zu 5% off-label verordnet. Infolge der Datenschutzregelung standen keine aussagefähigen Daten zur Verfügung, so daß den Diagnosen, die den Off-Label-Use hätten motiviert haben können, nicht nachgegangen werden konnte.

Das Mindestalter wurde selten unterschritten. In welchem Maße das Mindestalter unterschritten wurde, konnte aber infolge der Datenschutzregelung nicht belastbar quantifiziert werden.

3.9.23 Trazodon (N06AX05)

3.9.23.1 Anwendungsgebiete (2009/2015)

Depressive Erkrankungen, unabhängig von ihrer nosologischen Zuordnung

Die optimale Behandlungsdauer ist nicht formal festgeschrieben.

Das Mindestalter beträgt 18 Jahre („Die Anwendung von Trazodon bei Kindern unter 18 Jahren wird nicht empfohlen, da keine ausreichenden Daten zur Sicherheit und/oder Wirksamkeit vorliegen“).

Operationalisierung der Anwendungsgebiete:

- R45.8 Sonstige Symptome, die die Stimmung betreffen - Suizidalität, Suizidgedanken
- F06.3 Organische affektive Störungen
- F25.1 Schizoaffektive 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
- F41.2 Angst und depressive Störung, gemischt

Kritik der Operationalisierung:

Die Operationalisierbarkeit wurde nur als sehr gut bewertet, auch wenn Kontraindikationen – wie generell – aus Gründen der Effizienz nicht berücksichtigt werden konnten.

3.9.23.2 Ergebnisse:

3.9.23.2.1 Übersicht: Verordnungen nach Altersgruppen

Mit Trazodon wurden n=44.158 (OLU + ILU) bzw. n=42.960 (ILU + IOLU) behandelt (Tab. 3.9.23.2.1.1). Bei 99,96% der Patienten standen der Auswertung ambulant und ggf. anläßlich eines stationären Aufenthaltes im Beobachtungszeitraum kodierte Diagnosen, bei dem Rest ausschließlich anläßlich eines stationären Aufenthaltes kodierte Diagnosen zur Verfügung. Patienten mit IOLU machten etwa 82% der OLU-Patienten aus, weshalb auf gesonderte Sichtung der Diagnosen in der IOLU-Gruppe verzichtet wurde. In erster Betrachtung gemäß Operationalisierung betrug ILU 85%, OLU 15% bzw. IOLU 12%.

Tabelle 3.9.23.2.1.1: Verordnung von Trazodon im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU)

	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU	Anteil IOLU an OLU	Anteil ambulant
	5284	37676	6482	81,52%	
total	42960		44158		
total	12,3%	85,3%	14,7%		
ambulant	5931	36873	7269	81,59%	
	42804	97,87%	44142		99,96%
	13,9%	83,5%	16,5%		

Die drei Gruppen (ILU, OLU, IOLU) wiesen – soweit die Datenschutzregelung dies ermessen lässt - grundsätzlich ähnliche Altersverteilungen mit Häufungen in der 4. bis 7. Dekade auf (Tab. 3.9.23.2.1.2, Abb. 3.9.23.2.2.1), wenn auch die off-label behandelten Patienten eine leichte Häufung im höheren Alter aufwiesen.

Tabelle 3.9.23.2.1.2: Verordnung von Trazodon im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU
< 1			
1 < 14	30		30
14 < 18	30	30	30
18 < 30	252	1606	291
30 < 40	355	3160	425
40 < 50	660	7149	781
50 < 60	747	9627	909
60 < 70	792	6254	956
70 < 80	1200	5848	1488
80 < 90	1006	3446	1282
90 < 100	258	559	332
>= 100	30	30	30
subtotal min	5273	37651	6467
subtotal max	5360	37709	6554
total min	42924		44118
total max	43069		44263
total min	12,3%	85,3%	14,7%
total max	12,4%	85,2%	14,8%

3.9.23.2.2 Übersicht: Verordnungen nach Geschlecht und Altersgruppen

Bei einem Anteil von etwa 66% Frauen („1“) lag die Quote des OLU bei Männern („2“) um etwa relativ 23% höher als bei Frauen (Tab. 3.9.23.2.2.1, Abb. 3.9.23.2.2.1).

Tabelle 3.9.23.2.2.1: Verordnung von Trazodon im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht (1=w, 2=m) (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	SEX	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU	SEX	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU
< 1	1				2	0	0	0
1 < 14	1	30		30	2	30	0	30
14 < 18	1	30	30	30	2	30	30	30
18 < 30	1	135	1053	158	2	117	553	133
30 < 40	1	182	2012	219	2	173	1148	206
40 < 50	1	353	4551	411	2	307	2598	370
50 < 60	1	384	6216	466	2	363	3411	443
60 < 70	1	444	4135	542	2	348	2119	414
70 < 80	1	692	4137	858	2	508	1711	630
80 < 90	1	735	2735	937	2	271	711	345
90 < 100	1	231	493	296	2	30	66	36
>= 100	1	30	30	30	2	0	0	0
subtotal min		3159	25334	3890		2090	12318	2579
subtotal max		3246	25392	3977		2177	12347	2637
total min		28493		29224		14408		14897
total max		28638		29369		14524		14984
total min		11,1%	86,7%	13,3%		14,5%	82,7%	17,3%
total max		11,3%	86,5%	13,5%		15,0%	82,4%	17,6%
total min								44121
total max								44353
total min				66,2%				33,8%
total max				66,2%				33,8%

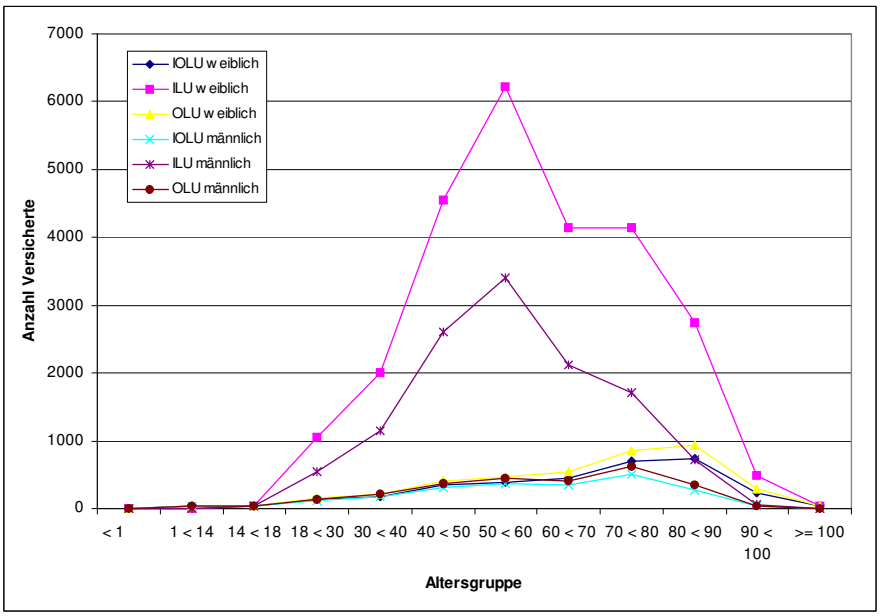


Abbildung 3.9.23.2.2.1: Verordnung von Trazodon im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht

3.9.23.2.3 Analyse der Diagnosen in der In-Label-Gruppe

In der ILU-Gruppe fanden sich 88.551 Nennungen von Kodes gemäß Operationalisierung, also mehr als das Doppelte der Größe der ILU-Gruppe (Tab. 3.9.23.2.3.1). Ursachen können nur

Mehrfachkodierungen sein, also Komorbiditäten und oder infolge zwischen Ärzten und über die Quartale variierender Kodiergewohnheiten wechselnde Kodes, auch unterschiedliche Kodes zum selben Sachverhalt. Dennoch ist sicher, daß jedem Versicherten der ILU-Gruppe mindestens einmal einer dieser In-Label-Kodes zugeordnet wurde.

Tabelle 3.9.23.2.3.1: Verordnung von Trazodon im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU): Versicherte mit Nennung der Indikationen

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen	Anteil an ILU total
F063	Organische affektive Störungen	1330	1,5%	3,53%
F251	Schizoaffektive Störung, gegenwärtig depressiv	433	0,5%	1,15%
F313	Bipolare affektive Störung, gegenwärtig leichte oder mittelgradige depressive Episode	512	0,6%	1,36%
F314	Bipolare affektive Störung, gegenwärtig schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome	410	0,5%	1,09%
F315	Bipolare affektive Psychose, gegenwärtig schwere depressive Episode mit psychotischen Symptomen	101	0,1%	0,27%
F316	Bipolare affektive Psychose, gegenwärtig gemischte Episode	210	0,2%	0,56%
F320	Leichte depressive Episode	2671	3,0%	7,09%
F321	Mittelgradige depressive Episode	10749	12,1%	28,53%
F322	Schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome	8310	9,4%	22,06%
F323	Schwere depressive Episode mit psychotischen Symptomen	1163	1,3%	3,09%
F328	Sonstige depressive Episoden	3813	4,3%	10,12%
F329	Depressive Episode, nicht näher bezeichnet	22084	24,9%	58,62%
F330	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig leichte Episode	1750	2,0%	4,64%
F331	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig mittelgradige Episode	7856	8,9%	20,85%
F332	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode ohne psychotische Symptome	5907	6,7%	15,68%
F333	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode mit psychotischen Symptomen	1002	1,1%	2,66%
F334	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig remittiert	816	0,9%	2,17%
F338	Sonstige rezidivierende depressive Störungen	894	1,0%	2,37%
F339	Rezidivierende depressive Störung, nicht näher bezeichnet	4041	4,6%	10,73%
F341	Dysthymia	6814	7,7%	18,09%
F380	Andere einzelne affektive Störungen	47	0,1%	0,12%
F381	Andere rezidivierende affektive Störungen	31	0,0%	0,08%
F388	Sonstige näher bezeichnete affektive Störungen	48	0,1%	0,13%
F39	Nicht näher bezeichnete affektive Störung	141	0,2%	0,37%
F412	Angst und depressive Störung, gemischt	6893	7,8%	18,30%
R458	Sonstige Symptome, die die Stimmung betreffen	525	0,6%	1,39%
		88551	100,0%	235,03%

	ILU total			37676

Quantitativ führend war die „Depressive Episode, nicht näher bezeichnet“, gefolgt von „Mittelgradige depressive Episode“. Die Dominanz der „Depressiven Episode, nicht näher bezeichnet“ ist am ehesten einem Trend zu unspezifischem Kodieren zuzuschreiben.

3.9.23.2.4 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen

Das Mindestalter gemäß zugelassenen Anwendungsgebieten liegt bei 18 Jahren. Gemäß Tabellen 3.9.23.2.2.1 und 3.9.23.2.4.1 waren zwischen 0,07%o bis 2%o der Patienten jünger als 18 Jahre, also 3 bis maximal 90 Patienten.

Tabelle 3.9.23.2.4.1: Verordnung von Trazodon im Alter von <18 Jahren (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	IOLU	ILU	OLU	ILU+OLU
0 < 18 min	0,00466%	0,00227%	0,00453%	0,007%
0 < 18 max	0,13931%	0,06778%	0,13555%	0,203%

3.9.23.2.5 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen nach Geschlecht

Das Mindestalter gemäß zugelassenen Anwendungsgebieten liegt bei 18 Jahren. Gemäß Tab. 3.9.23.2.2.1 und Tab. 3.9.23.2.5.1 unterschieden sich die Geschlechter nicht bedeutsam, unter Berücksichtigung der Datenschutzregelung waren jeweils 3 bis maximal 90 Kinder und Jugendliche betroffen.

Tabelle 3.9.23.2.5.1: Verordnung von Trazodon bei Kindern und Jugendlichen als Anteil aller Verordnungen gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU), differenziert nach Geschlecht (max/min gemäß Datenschutzregelung; 1=w, 2=m).

	SEX	IOLU	ILU	OLU	SEX	IOLU	ILU	OLU
< 1 min	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%
1 < 14 min	1	0,004%	0,000%	0,003%	2	0,007%	0,000%	0,007%
14 < 18 min	1	0,004%	0,003%	0,003%	2	0,007%	0,007%	0,007%
< 1 max	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%
1 < 14 max	1	0,105%	0,000%	0,102%	2	0,207%	0,000%	0,200%
14 < 18 max	1	0,105%	0,102%	0,102%	2	0,207%	0,200%	0,200%
AGEGROUP	SEX	IOLU	ILU	OLU	SEX	IOLU	ILU	OLU
0 < 18 min	1	0,007%	0,003%	0,007%	2	0,014%	0,007%	0,013%
0 < 18 max	1	0,210%	0,102%	0,204%	2	0,413%	0,200%	0,400%

Die Analyse der Diagnosen scheiterte daran, daß infolge der Datenschutzregelung keine Daten zur Verfügung standen. Es konnte also der Frage, in welchen Indikationen (Diagnosen) bei Kindern und Jugendlichen entgegen der Zulassung Trazodon verordnet wurde, nicht nachgegangen werden.

3.9.23.2.6 Analyse der Diagnosen in der Off-Label-Gruppe

In der OLU-Gruppe waren 660 Diagnosen mit 105.441 Nennungen zu sichten. Von den 661 Diagnosen wurden unter der Annahme, daß es sich mit hoher Wahrscheinlichkeit um somatische

Komorbiditäten ohne direkten Bezug zur Verordnung von Trazodon handelte, nur diejenigen geprüft, die psychische und neurologische Krankheiten oder Symptome adressieren (also aus Kapitel F und G und R der ICD).

Damit verblieben aus dem Kapitel F 60 Diagnosen mit 11.619 Nennungen (bei einer Gruppengröße von n=6.482). Damit war ein erheblicher Teil der nach ICD kodierbaren psychischen Krankheiten – abgesehen von denjenigen, die den in-label-use definieren – vertreten. Indem die Zahl der Nennungen die Gruppengröße fast doppelt überstieg, widerspiegeln zahlreiche Kodes vermutlich die bei psychischen Krankheiten nach derzeitigen Krankheitskonzepten häufigen Komorbiditäten mit mehreren psychischen Krankheiten. Nicht prüfbar ist, ob für den kodierenden Arzt derartige Komorbiditäten derart den Behandlungsprozess dominierten, daß er die mit Trazodon behandelte komorbide Depression nicht kodierte (was einen nur scheinbaren Off-Label-Use bedeuten würde).

Zu den häufigsten Diagnosen gehörten Demenzen (Tabelle 3.9.23.2.6.1); hier könnte die unspezifisch beruhigende und sedierende Wirkung von Trazodon den Off-Label-Use motiviert haben.

Tabelle 3.9.23.2.6.1: Verordnung von Trazodon außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): die 20 am häufigsten genannten Diagnosen aus ICD-Kapitel F (68% der Nennungen aus Kapitel F, 122% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
F03	Nicht näher bezeichnete Demenz	1455	12,5%	22,4%
F001	Demenz bei Alzheimer-Krankheit, mit spätem Beginn (Typ 1)	726	6,2%	11,2%
F432	Anpassungsstörungen	586	5,0%	9,0%
F459	Somatoforme Störung, nicht näher bezeichnet	526	4,5%	8,1%
F070	Organische Persönlichkeitsstörung	396	3,4%	6,1%
F069	Nicht näher bezeichnete organische psychische Störung aufgrund einer Schädigung oder Funktionsstörung des Gehirns oder einer körperlichen Krankheit	349	3,0%	5,4%
F171	Psychische und Verhaltensstörungen durch Tabak: Schädlicher Gebrauch	333	2,9%	5,1%
F051	Delir bei Demenz	321	2,8%	5,0%
F510	Nichtorganische Insomnie	315	2,7%	4,9%
F411	Generalisierte Angststörung	314	2,7%	4,8%
F009	Demenz bei Alzheimer-Krankheit, nicht näher bezeichnet	312	2,7%	4,8%
F002	Demenz bei Alzheimer-Krankheit, atypische oder gemischte Form	291	2,5%	4,5%
F019	Vaskuläre Demenz, nicht näher bezeichnet	287	2,5%	4,4%
F200	Paranoide Schizophrenie	282	2,4%	4,4%
F419	Angststörung, nicht näher bezeichnet	270	2,3%	4,2%
F102	Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol: Abhängigkeitssyndrom	261	2,2%	4,0%
F410	Panikstörung [episodisch paroxysmale Angst]	234	2,0%	3,6%
F480	Neurasthenie	229	2,0%	3,5%

F29	Nicht näher bezeichnete nichtorganische Psychose	216	1,9%	3,3%
F013	Gemischte kortikale und subkortikale vaskuläre Demenz	197	1,7%	3,0%

Aus dem Kapitel G verblieben 43 Diagnosen mit 7.235 Nennungen (bei einer Gruppengröße von n=6.482). Demenzen und Schlafstörungen gehörten zu den am häufigsten genannten Diagnosen (Tabelle 3.9.23.2.6.2); die unspezifisch beruhigende und sedierende Wirkung von Trazodon könnte den Off-Label-Use motiviert haben (Tab. 3.9.23.2.6.2).

Tabelle 3.9.23.2.6.2: Verordnung von Trazodon außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): die 10 am häufigsten genannten Diagnosen aus ICD-Kapitel G (58% der Nennungen aus Kapitel G, 65% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
G301	Alzheimer-Krankheit mit spätem Beginn	736	10,2%	11,4%
G470	Ein- und Durchschlafstörungen	622	8,6%	9,6%
G479	Schlafstörung, nicht näher bezeichnet	593	8,2%	9,1%
G309	Alzheimer-Krankheit, nicht näher bezeichnet	431	6,0%	6,6%
G629	Polyneuropathie, nicht näher bezeichnet	400	5,5%	6,2%
G2090	Primäres Parkinson-Syndrom, nicht näher bezeichnet: Ohne Wirkungsfluktuation	376	5,2%	5,8%
G2581	Syndrom der unruhigen Beine [Restless-Legs-Syndrom]	280	3,9%	4,3%
G409	Epilepsie, nicht näher bezeichnet	272	3,8%	4,2%
G560	Karpaltunnel-Syndrom	259	3,6%	4,0%
G308	Sonstige Alzheimer-Krankheit	237	3,3%	3,7%

Aus dem Kapitel R verblieben 55 Diagnosen mit 9.347 Nennungen (bei einer Gruppengröße von n=6.482). Unter den Diagnosen aus ICD-Kapitel R fand sich nur R451 (Ruhelosigkeit und Erregung) als mögliches primäres Motiv für die Verordnung von Trazodon (Tab. 3.9.23.2.6.3).

Tabelle 3.9.23.2.6.3: Verordnung von Trazodon außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): die 10 am häufigsten genannten Diagnosen aus ICD-Kapitel R (50% der Nennungen aus Kapitel R, 73% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
R32	Nicht näher bezeichnete Harninkontinenz	1152	12,3%	17,8%
R15	Stuhlinkontinenz	728	7,8%	11,2%
R42	Schwindel und Taumel	492	5,3%	7,6%
R451	Ruhelosigkeit und Erregung	433	4,6%	6,7%
R522	Sonstiger chronischer Schmerz	428	4,6%	6,6%
R268	Sonstige und nicht näher bezeichnete Störungen des Ganges und der Mobilität	397	4,2%	6,1%
R55	Synkope und Kollaps	303	3,2%	4,7%

R51	Kopfschmerz	285	3,0%	4,4%
R11	Übelkeit und Erbrechen	278	3,0%	4,3%
R060	Dyspnoe	248	2,7%	3,8%

Schließlich wurden die Häufigkeiten (Anteil an der Gruppe) der Nennungen aller ICD-Kodes der OLU-Gruppe mit den Häufigkeiten derselben Kodes der ILU-Gruppe verglichen. Alle Kodes der OLU-Gruppe wurden auch in der ILU-Gruppe angetroffen. Das bedeutet, daß in der ILU-Gruppe alle Diagnosen als Komorbiditäten oder Diagnosewechsel im Beobachtungszeitraum vertreten waren, die in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use hätten motiviert haben können, sofern es sich nicht um scheinbaren Off-Label-Use infolge unvollständiger Kodierung handelte. 225 Kodes waren in der OLU-Gruppe häufiger als in der ILU-Gruppe und 437 Kodes in der ILU-Gruppe (Abb. 3.9.23.2.6.1). Formallogisch kann nicht davon ausgegangen werden, nur die in der OLU-Gruppe häufigeren Diagnosen kämen als Motiv für einen Off-Label-Use in Frage, denn z.B. eine Komorbidität in der ILU-Gruppe kann sehr wohl in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use initiiert haben. Zu den – nicht zwangsläufig disjunkten - Diagnosen mit den größten Unterschieden der Häufigkeiten gehörten Demenzen und andere hirnorganische Affektionen (Tab. 3.9.23.2.6.4).

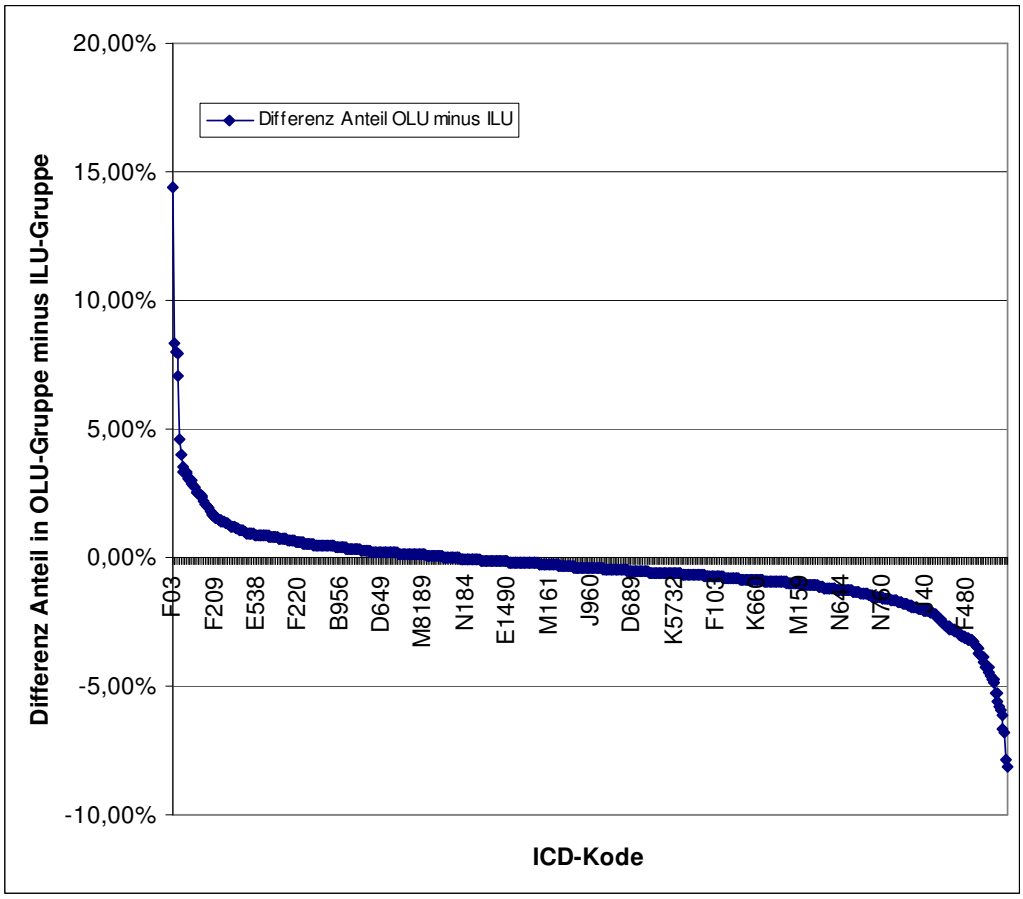


Abbildung 3.9.23.2.6.1: Verordnung von Trazodon außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) aller Diagnosen der OLU-Gruppe

Tabelle 3.9.23.2.6.4: Verordnung von Trazodon außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Die 20 Diagnosen mit den größten Differenzen der

Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) aller Diagnosen (210% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	Differenz Anteil OLU minus ILU	ErsterWert von Anteil an ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an OLU-Gruppe	ErsterWert von ICD_TITEL_2010/2011
F03	14,38%	8,07%	22,45%	Nicht näher bezeichnete Demenz
R32	8,32%	9,45%	17,77%	Nicht näher bezeichnete Harninkontinenz
G301	8,00%	3,35%	11,35%	Alzheimer-Krankheit mit spätem Beginn
F001	7,93%	3,27%	11,20%	Demenz bei Alzheimer-Krankheit, mit spätem Beginn (Typ 1)
R15	7,08%	4,15%	11,23%	Stuhlinkontinenz
G309	4,62%	2,03%	6,65%	Alzheimer-Krankheit, nicht näher bezeichnet
E86	4,01%	4,39%	8,39%	Volumenmangel
F051	3,51%	1,44%	4,95%	Delir bei Demenz
Z741	3,32%	4,10%	7,42%	Probleme mit Bezug auf: Notwendigkeit der Hilfestellung bei der Körperpflege
F070	3,32%	2,79%	6,11%	Organische Persönlichkeitsstörung
F009	3,31%	1,50%	4,81%	Demenz bei Alzheimer-Krankheit, nicht näher bezeichnet
I509	3,25%	6,50%	9,75%	Herzinsuffizienz, nicht näher bezeichnet
F002	3,06%	1,43%	4,49%	Demenz bei Alzheimer-Krankheit, atypische oder gemischte Form
I1090	2,99%	44,14%	47,13%	Essentielle Hypertonie, nicht näher bezeichnet: Ohne Angabe einer hypertensiven Krise
I259	2,97%	10,90%	13,87%	Chronische ischämische Herzkrankheit, nicht näher bezeichnet
F069	2,88%	2,50%	5,38%	Nicht näher bezeichnete organische psychische Störung aufgrund einer Schädigung oder Funktionsstörung des Gehirns oder einer körperlichen Krankheit
F200	2,78%	1,57%	4,35%	Paranoide Schizophrenie
F019	2,74%	1,69%	4,43%	Vaskuläre Demenz, nicht näher bezeichnet
G308	2,52%	1,14%	3,66%	Sonstige Alzheimer-Krankheit
Z740	2,51%	3,48%	5,99%	Probleme mit Bezug auf: Hilfsbedürftigkeit wegen eingeschränkter Mobilität

3.9.23.3 Bewertung:

Trazodon wurde wahrscheinlich mit etwa 15% off-label verordnet bei einer Vielzahl von Indikationen, die ein weites Spektrum psychischer Krankheiten umfassen, wobei aber nicht zu ermessen ist, welchem Anteil eine – durch Nicht-Kodieren der eigentlich indizierenden zugelassenen Nebendiagnose - unvollständige Kodierung zugrunde liegt. Unter diesen psychischen Krankheiten dominierten solche, die mit Unruhe und Schlafstörungen verbunden zu sein pflegen, so daß die beruhigenden und sedierenden Wirkungen von Trazodon den Off-Label-Use motiviert haben können, wodurch der Off-Label-Use vollständig aufgeklärt wäre und was den Empfehlungen mancher Leitlinien entspricht.

Dahinter verbirgt sich das grundsätzliche Problem, daß Psychopharmaka – aus guten Gründen – für spezifische diagnostische Entitäten zugelassen werden, daß diese Entitäten aber „nur“ historisch gewachsene Konstrukte ohne objektive, externe Validierungskriterien darstellen

und infolge dessen in der Praxis die Psychopharmakotherapie durch Syndrome und Symptome indiziert wird, also unabhängig von der in der ICD niedergelegten und hypothetisch nosologischen Klassifikation. Dies führt – in besagter Praxis – auch dazu, daß der Arzt pflichtgemäß den zum verordneten Arzneimittel passenden ICD-Kode kodiert, auch wenn er „zweifelt", ob dieser Kode tatsächlich zum Patienten „passt". Das lässt sich nicht quantifizieren, spiegelt sich aber indirekt in der Dominanz unspezifischer Kodes wider.

Das Mindestalters wurde nicht in relevantem Maße unterschritten.

Das weibliche Geschlecht hatte einen Anteil von etwa 66% an den Versicherten, was etablierten epidemiologischen Befunden zur Depression.

3.9.23.3.1 OLU-Relevanz aus Perspektive seltener Krankheiten

Da psychische Krankheiten historisch gewachsene Konstrukte und Konventionen darstellen, die bisher nicht durch eindeutige – z.B. biologische – Marker abschließend definiert werden können, ist es bisher letztlich kaum möglich, seltene psychische Krankheiten entsprechend internationalen Definitionen von anderen Krankheiten abschließend abzugrenzen, soweit die psychische Störung nicht als Symptom einer anderen Krankheit erkannt wurde. Wurde aber die psychische Störung als Symptom einer anderen – somatischen - Krankheit erkannt, dann wird diese Krankheit und die psychische Störung allenfalls syndromal als Komorbidität kodiert (und die Zuständigkeit wechselt vom Fachgebiet der Psychiatrie in das jeweils zuständige somatische Fachgebiet). Folglich gibt es bisher keine psychische Krankheit, die aus sich selbst heraus die Kriterien einer seltenen Krankheit erfüllen würde. Das kann sich ändern, wenn sich durch Biomarker, z.B. molekulargenetische Biomarker, spezifische Entitäten von den hochprävalenten psychischen Krankheiten nach derzeitiger rein phänomenologischer Klassifikation abgrenzen lassen.

Abgesehen davon könnten Antidepressiva wie Trazodon auch bei Fehlen einer zugelassenen Indikation zur Behandlung singulärer Symptome einer seltenen Krankheit eingesetzt werden. Hierzu wurde für Trazodon kein Beispiel gefunden.

3.9.23.3.2 OLU-Relevanz aus quantitativer Perspektive

Wahrscheinlich etwa 15% (mit nicht zu ermessendem Anteil zugrunde liegender unvollständiger Kodierung) der Verordnungen (mindestens eine Dosis an eine Person) von Trazodon gelten dem Off-Label-Use am ehesten zur symptomatischen Behandlung von Unruhe und Schlafstörungen.

3.9.24 Trimipramin (N06AA06)

3.9.24.1 Anwendungsgebiete (2003/2009)

Depressive Erkrankungen (Episoden einer Major Depression) mit den Leitsymptomen Schlafstörungen, Angst, innere Unruhe

Die optimale Behandlungsdauer ist nicht formal festgeschrieben.

Das Mindestalter gemäß zugelassenen Anwendungsgebieten beträgt 18 Jahre („Trimipramin sollte nicht zur Behandlung von Depressionen bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren angewendet werden"), auch wenn unter „Gegenanzeigen" „Kinder und Jugendliche unter 14 Jahren" genannt werden.

Operationalisierung der Anwendungsgebiete:

- R45.8 Sonstige Symptome, die die Stimmung betreffen – Suizidalität, Suizidgedanken
- F06.3 Organische affektive Störungen
- F25.1 Schizoaffektive 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
- F41.2 Angst und depressive Störung, gemischt

Kritik der Operationalisierung:

Die Operationalisierbarkeit wurde als gut bewertet. Kontraindikationen konnten – wie generell – aus Gründen der Effizienz nicht berücksichtigt werden. Die Operationalisierung ist andererseits konservativ zugunsten eines in-label-use, indem z.B. F41.2 (Angst und depressive Störung, gemischt) als in-label-use akzeptiert wurde, um den Unschärfen der Formulierung des Anwendungsgebietes gerecht zu werden. Formal muss es ja Gründe geben, warum das Anwendungsgebiet nicht nur „Depressive Erkrankungen" nennt, sondern zusätzlich die „Episoden einer Major Depression", diese aber nur in Klammern, und dann ausdrücklich die Nennung von Leitsymptomen für geboten hält. Hier liegen die Gründe, warum die Operationalisierbarkeit nicht als sehr gut, sondern nur als gut, bewertet wurde.

3.9.24.2 Ergebnisse:

3.9.24.2.1 Übersicht: Verordnungen nach Altersgruppen

Mit Trimipramin wurden n=608.871 (OLU + ILU) bzw. n=580.395 (ILU + IOLU) Patienten behandelt (Tab. 3.9.24.2.1.1). Bei 99,95% der Patienten standen der Auswertung ambulant und ggf. anläßlich eines stationären Aufenthaltes im Beobachtungszeitraum kodierte Diagnosen, bei dem Rest

ausschließlich anläßlich eines stationären Aufenthaltes kodierte Diagnosen zur Verfügung. Patienten mit IOLU machten etwa 84% der OLU-Patienten aus, weshalb auf gesonderte Sichtung der Diagnosen in der IOLU-Gruppe verzichtet wird. In erster Betrachtung gemäß Operationalisierung betrug ILU 70%, OLU 30% bzw. IOLU 26%.

Tabelle 3.9.24.2.1.1: Verordnung von Trimipramin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU)

	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU	Anteil IOLU an OLU	Anteil ambulant
	150034	430361	178510	84,05%	
total	580395		608871		
total	25,9%	70,7%	29,3%		
ambulant	158345	419647	188932		
	577992		608579		99,95%
	27,4%	69,0%	31,0%		

Die drei Gruppen (ILU, OLU, IOLU) wiesen – soweit die Datenschutzregelung dies ermessen lässt - grundsätzlich ähnliche Altersverteilungen auf (Tab. 3.9.24.2.1.2).

Tabelle 3.9.24.2.1.2: Verordnung von Trimipramin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU
< 1	30		30
1 < 14	85	30	106
14 < 18	421	488	473
18 < 30	7777	20683	9118
30 < 40	10492	35268	12524
40 < 50	22371	81288	26655
50 < 60	28387	110167	33663
60 < 70	27059	77185	32488
70 < 80	33676	69978	39631
80 < 90	17246	31673	20772
90 < 100	2456	3576	2991
>= 100	62	41	87
subtotal min	150033	430348	178509
subtotal max	150062	430377	178538
total min	580381		608857
total max	580439		608915
total min	25,9%	70,7%	29,3%
total max	25,9%	70,7%	29,3%

3.9.24.2.2 Übersicht: Verordnungen nach Geschlecht und Altersgruppen

Bei einem Anteil des weiblichen Geschlechts von etwa 70% („1“) lag die Quote des OLU beim männlichen Geschlecht („2“) um etwa relativ 15% höher als beim weiblichen Geschlecht (Tab. 3.9.24.2.2.1; Abb. 3.9.24.2.2.1). Die Patienten der off-label-Gruppen waren älter als die der in-label-Gruppen.

Tabelle 3.9.24.2.2.1: Verordnung von Trimipramin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht (1=w, 2=m) (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	SEX	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU	SEX	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU
< 1	1	30		30	2	0	0	0
1 < 14	1	42	30	48	2	43	30	58
14 < 18	1	283	344	315	2	138	144	158
18 < 30	1	4667	13971	5427	2	3110	6712	3691
30 < 40	1	6178	23019	7302	2	4314	12249	5222
40 < 50	1	13823	54058	16411	2	8548	27230	10244
50 < 60	1	18438	76379	21685	2	9949	33788	11978
60 < 70	1	18330	56176	21913	2	8729	21009	10575
70 < 80	1	23785	54760	27854	2	9891	15218	11777
80 < 90	1	12946	26110	15623	2	4300	5563	5149
90 < 100	1	2070	3152	2521	2	386	424	470
>= 100	1	56	39	78	2	30	30	30
subtotal min		100619	308009	119178		49409	122339	59323
subtotal max		100648	308038	119207		49438	122397	59352
total min		408628		427187		171748		181662
total max		408686		427245		171835		181749
total min		24,6%	72,1%	27,9%		28,8%	67,3%	32,7%
total max		24,6%	72,1%	27,9%		28,8%	67,3%	32,7%
total min								608849
total max								608994
total min				70,2%				29,8%
total max				70,2%				29,8%

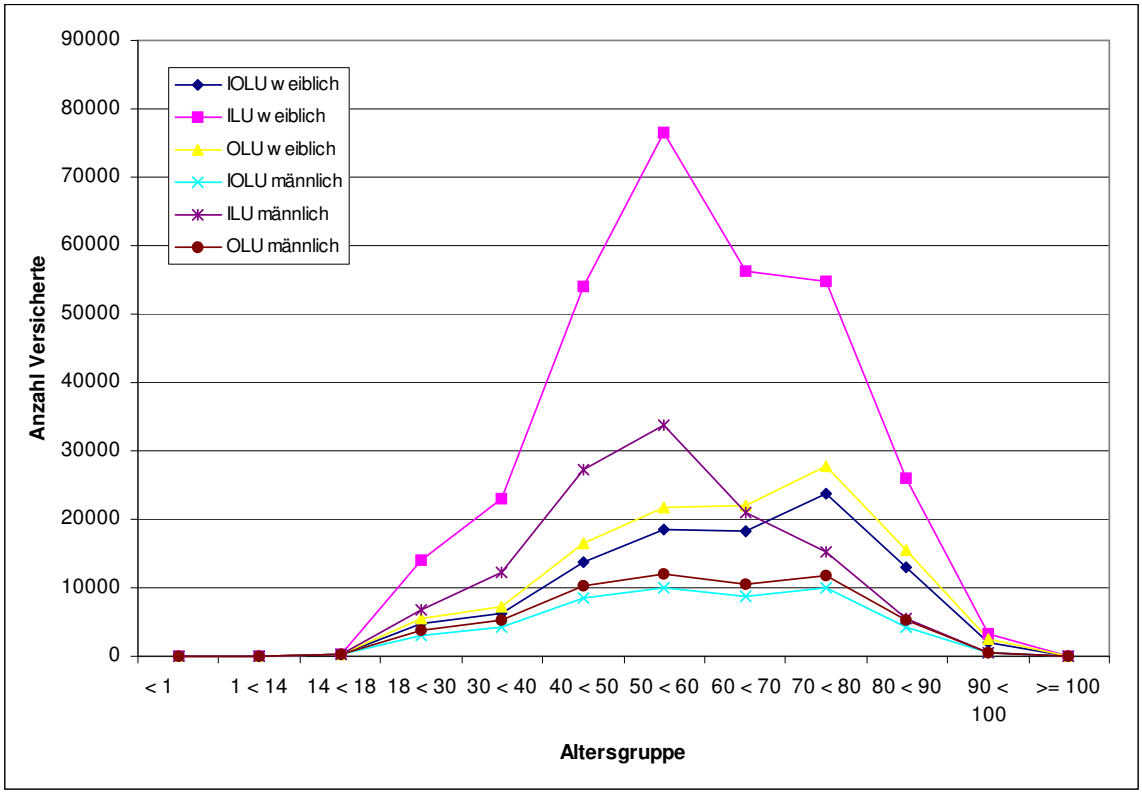


Abbildung 3.9.24.2.2.1: Verordnung von Trimipramin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht

3.9.24.2.3 Analyse der Diagnosen in der In-Label-Gruppe

In der ILU-Gruppe fanden sich 853.628 Nennungen von Kodes gemäß Operationalisierung, also das Doppelte der Größe der ILU-Gruppe (Tab. 3.9.24.2.3.1). Ursachen können nur Mehrfachkodierungen sein, also Komorbiditäten und oder infolge zwischen Ärzten und über die Quartale variierender Kodiergewohnheiten wechselnde Kodes, auch unterschiedliche Kodes zum selben Sachverhalt. Dennoch ist sicher, daß jedem Versicherten der ILU-Gruppe mindestens einmal einer dieser In-Label-Kodes zugeordnet wurde.

Tabelle 3.9.24.2.3.1: Verordnung von Trimipramin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU): Versicherte mit Nennung der Indikationen

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen	Anteil an ILU total
F063	Organische affektive Störungen	4004	0,5%	0,93%
F251	Schizoaffektive Störung, gegenwärtig depressiv	3553	0,4%	0,83%
F313	Bipolare affektive Störung, gegenwärtig leichte oder mittelgradige depressive Episode	3207	0,4%	0,75%
F314	Bipolare affektive Störung, gegenwärtig schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome	2444	0,3%	0,57%

F315	Bipolare affektive Psychose, gegenwärtig schwere depressive Episode mit psychotischen Symptomen	641	0,1%	0,15%
F316	Bipolare affektive Psychose, gegenwärtig gemischte Episode	1243	0,1%	0,29%
F320	Leichte depressive Episode	31390	3,7%	7,29%
F321	Mittelgradige depressive Episode	110624	13,0%	25,70%
F322	Schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome	69566	8,1%	16,16%
F323	Schwere depressive Episode mit psychotischen Symptomen	9983	1,2%	2,32%
F328	Sonstige depressive Episoden	40342	4,7%	9,37%
F329	Depressive Episode, nicht näher bezeichnet	258391	30,3%	60,04%
F330	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig leichte Episode	16579	1,9%	3,85%
F331	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig mittelgradige Episode	67389	7,9%	15,66%
F332	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode ohne psychotische Symptome	43369	5,1%	10,08%
F333	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode mit psychotischen Symptomen	7426	0,9%	1,73%
F334	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig remittiert	6738	0,8%	1,57%
F338	Sonstige rezidivierende depressive Störungen	8349	1,0%	1,94%
F339	Rezidivierende depressive Störung, nicht näher bezeichnet	40033	4,7%	9,30%
F341	Dysthymia	54576	6,4%	12,68%
F380	Andere einzelne affektive Störungen	416	0,0%	0,10%
F381	Andere rezidivierende affektive Störungen	328	0,0%	0,08%
F388	Sonstige näher bezeichnete affektive Störungen	372	0,0%	0,09%
F39	Nicht näher bezeichnete affektive Störung	1148	0,1%	0,27%
F412	Angst und depressive Störung, gemischt	65219	7,6%	15,15%
R458	Sonstige Symptome, die die Stimmung betreffen	6298	0,7%	1,46%
			853628	
			ILU total	430361

Quantitativ führend war die „Depressive Episode, nicht näher bezeichnet“, während die für depressive Störungen spezifischen Kodes – angeführt von der Mittelgradige depressive Episode - demgegenüber einen vergleichsweise geringen Anteil hatten. Die Dominanz der „Depressive Episode, nicht näher bezeichnet“ ist am ehesten einem Trend zu unspezifischem Kodieren zuzuschreiben.

3.9.24.2.4 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen

Das Mindestalter gemäß zugelassenen Anwendungsgebieten beträgt 18 Jahre („Trimipramin sollte nicht zur Behandlung von Depressionen bei Kindern

und Jugendlichen unter 18 Jahren angewendet werden“), auch wenn es unter „Gegenanzeigen“ „Kinder und Jugendliche unter 14 Jahren“ genannt werden. Hier wird

konservativ das Mindestalter 18 Jahre dem Off-Label-Use durch Unterschreiten des Mindestalters zugrunde gelegt. Gemäß Tabellen 3.9.24.2.2.1 und 3.9.24.2.4.1 waren nur etwa 2%o der Patienten jünger als 18 Jahre.

Tabelle 3.9.24.2.4.1: Verordnung von Trimipramin im Alter von <18 Jahren (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU	ILU+OLU
0 < 18 min	0,08736%	0,08031%	0,09526%	0,176%
0 < 18 max	0,09234%	0,08507%	0,10001%	0,185%

3.9.24.2.5 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen nach Geschlecht

Das Mindestalter gemäß zugelassenen Anwendungsgebieten beträgt 18 Jahre („Trimipramin sollte nicht zur Behandlung von Depressionen bei Kindern

und Jugendlichen unter 18 Jahren angewendet werden“), auch wenn es unter „Gegenanzeigen“ „Kinder und Jugendliche unter 14 Jahren“ genannt werden. Hier wird konservativ das Mindestalter 18 Jahre dem Off-Label-Use durch Unterschreiten des Mindestalters zugrunde gelegt. Gemäß Tabellen 3.9.24.2.2.1 und 3.9.24.2.5.1 waren etwa 2%o der männlichen und etwa 1,7%o der weiblichen Patienten unter Trimipramin Kinder oder Jugendliche, wobei der Off-Label-Use gemäß Anwendungsgebieten beim männlichen Geschlecht etwas häufiger als beim weiblichen war.

Tabelle 3.9.24.2.5.1: Verordnung von Trimipramin im Alter von <18 Jahren (max/min gemäß Datenschutzregelung) nach Geschlecht

AGEGROUP	SEX	IOLU	ILU	OLU	SEX	IOLU	ILU	OLU
0 < 18 min	1	0,080%	0,081%	0,085%	2	0,105%	0,080%	0,119%
0 < 18 max	1	0,087%	0,088%	0,092%	2	0,105%	0,096%	0,119%

3.9.24.2.6 Analyse der Diagnosen in der Off-Label-Gruppe

In der OLU-Gruppe waren 4.030 Diagnosen mit 3.480.435 Nennungen zu sichten. Von den 4.030 Diagnosen wurden unter der Annahme, daß es sich mit hoher Wahrscheinlichkeit um somatische Komorbiditäten ohne direkten Bezug zur Verordnung von Trimipramin handelte, nur diejenigen geprüft, die psychische und neurologische Krankheiten oder Symptome adressieren (also aus Kapitel F und G und R der ICD).

Damit verblieben aus dem Kapitel F 233 Diagnosen mit 219.113 Nennungen (bei einer Gruppengröße von n=178.510). Damit war ein Großteil der nach ICD kodierbaren psychischen Krankheiten – abgesehen von denjenigen, die den in-label-use definieren – vertreten. Indem die Zahl der Nennungen die Gruppengröße 1,3fach überstieg, widerspiegeln zahlreiche Kodes vermutlich die bei psychischen Krankheiten nach derzeitigen Krankheitskonzepten häufigen Komorbiditäten mit mehreren psychischen Krankheiten (z.B. Substanzabhängigkeiten mit Angststörungen) oder Diagnose-Wechsel im Beobachtungszeitraum.

Der Kode F459 (Somatoforme Störung, nicht näher bezeichnet) führte mit 9% der Nennungen (11% der Patienten). Tabelle 3.9.24.2.6.1 gibt einen Überblick über die 50 am häufigsten genannten Diagnosen, mit denen bereits 81% der Nennungen erfasst sind entsprechend 99% der Gruppengröße.

Tabelle 3.9.24.2.6.1: Verordnung von Trimipramin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): die 50 am häufigsten genannten Diagnosen aus ICD-Kapitel F (81% der Nennungen, 99% der Gruppengröße)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
F459	Somatoforme Störung, nicht näher bezeichnet	19940	9,1%	11,2%
F432	Anpassungsstörungen	14098	6,4%	7,9%
F171	Psychische und Verhaltensstörungen durch Tabak: Schädlicher Gebrauch	10094	4,6%	5,7%
F480	Neurasthenie	9766	4,5%	5,5%
F419	Angststörung, nicht näher bezeichnet	7651	3,5%	4,3%
F430	Akute Belastungsreaktion	7361	3,4%	4,1%
F03	Nicht näher bezeichnete Demenz	6649	3,0%	3,7%
F411	Generalisierte Angststörung	6240	2,8%	3,5%
F410	Panikstörung [episodisch paroxysmale Angst]	6056	2,8%	3,4%
F450	Somatisierungsstörung	5602	2,6%	3,1%
F102	Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol: Abhängigkeitssyndrom	5586	2,5%	3,1%
F510	Nichtorganische Insomnie	5086	2,3%	2,8%
F439	Reaktion auf schwere Belastung, nicht näher bezeichnet	4956	2,3%	2,8%
F519	Nichtorganische Schlafstörung, nicht näher bezeichnet	4708	2,1%	2,6%
F4541	Chronische Schmerzstörung mit somatischen und psychischen Faktoren	3903	1,8%	2,2%
F458	Sonstige somatoforme Störungen	3564	1,6%	2,0%
F172	Psychische und Verhaltensstörungen durch Tabak: Abhängigkeitssyndrom	3319	1,5%	1,9%
F101	Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol: Schädlicher Gebrauch	3306	1,5%	1,9%
F200	Paranoide Schizophrenie	3299	1,5%	1,8%
F069	Nicht näher bezeichnete organische psychische Störung aufgrund einer Schädigung oder Funktionsstörung des Gehirns oder einer körperlichen Krankheit	2518	1,1%	1,4%
F29	Nicht näher bezeichnete nichtorganische Psychose	2338	1,1%	1,3%
F192	Psychische und Verhaltensstörungen durch multiplen Substanzgebrauch und Konsum anderer psychotroper Substanzen: Abhängigkeitssyndrom	2327	1,1%	1,3%
F522	Versagen genitaler Reaktionen	2196	1,0%	1,2%
F452	Hypochondrische Störung	2030	0,9%	1,1%
F99	Psychische Störung ohne nähere Angabe	1920	0,9%	1,1%
F431	Posttraumatische Belastungsstörung	1898	0,9%	1,1%
F451	Undifferenzierte Somatisierungsstörung	1868	0,9%	1,0%
F112	Psychische und Verhaltensstörungen durch Opioide: Abhängigkeitssyndrom	1737	0,8%	1,0%
F209	Schizophrenie, nicht näher bezeichnet	1731	0,8%	1,0%
F070	Organische Persönlichkeitsstörung	1609	0,7%	0,9%

F4540	Anhaltende somatoforme Schmerzstörung	1531	0,7%	0,9%
F100	Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol: Akute Intoxikation [akuter Rausch]	1429	0,7%	0,8%
F001	Demenz bei Alzheimer-Krankheit, mit spätem Beginn (Typ 1)	1415	0,6%	0,8%
F132	Psychische und Verhaltensstörungen durch Sedativa oder Hypnotika: Abhängigkeitssyndrom	1355	0,6%	0,8%
F019	Vaskuläre Demenz, nicht näher bezeichnet	1326	0,6%	0,7%
F103	Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol: Entzugssyndrom	1305	0,6%	0,7%
F799	Nicht näher bezeichnete Intelligenzminderung: Ohne Angabe einer Verhaltensstörung	1202	0,5%	0,7%
F205	Schizophrenes Residuum	1196	0,5%	0,7%
F4539	Somatoforme autonome Funktionsstörung: Nicht näher bezeichnetes Organ oder System	1178	0,5%	0,7%
F438	Sonstige Reaktionen auf schwere Belastung	1156	0,5%	0,6%
F6280	Andauernde Persönlichkeitsänderung bei chronischem Schmerzsyndrom	1137	0,5%	0,6%
F6031	Emotional instabile Persönlichkeitsstörung: Borderline-Typ	1026	0,5%	0,6%
F489	Neurotische Störung, nicht näher bezeichnet	1019	0,5%	0,6%
F409	Phobische Störung, nicht näher bezeichnet	1011	0,5%	0,6%
F067	Leichte kognitive Störung	985	0,4%	0,6%
F220	Wahnhafte Störung	980	0,4%	0,5%
F518	Sonstige nichtorganische Schlafstörungen	976	0,4%	0,5%
F191	Psychische und Verhaltensstörungen durch multiplen Substanzgebrauch und Konsum anderer psychotroper Substanzen: Schädlicher Gebrauch	968	0,4%	0,5%
F609	Persönlichkeitsstörung, nicht näher bezeichnet	950	0,4%	0,5%
F4530	Somatoforme autonome Funktionsstörung: Herz und Kreislaufsystem	934	0,4%	0,5%

Aus dem Kapitel G verblieben 228 Diagnosen mit 174.820 Nennungen (bei einer Gruppengröße von n=178.510). Unter den Diagnosen aus ICD-Kapitel G (Tabelle 3.9.24.2.6.2) führten Schlafstörungen, die auch am ehesten als eigenständige Indikationen für den Off-Label-Use von Trimipramin in Frage kommen. Bei den zahlreichen weiteren Diagnosen dürfte es sich eher um akzidentelle Komorbiditäten handeln.

Tabelle 3.9.24.2.6.2: Verordnung von Trimipramin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): die 10 am häufigsten genannten Diagnosen aus ICD-Kapitel G (54% der Nennungen, 53% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
G479	Schlafstörung, nicht näher bezeichnet	27631	15,8%	15,5%
G470	Ein- und Durchschlafstörungen	20322	11,6%	11,4%
G439	Migräne, nicht näher bezeichnet	8477	4,8%	4,7%
G629	Polyneuropathie, nicht näher bezeichnet	8185	4,7%	4,6%

G560	Karpaltunnel-Syndrom	7232	4,1%	4,1%
G2581	Syndrom der unruhigen Beine [Restless-Legs-Syndrom]	5113	2,9%	2,9%
G442	Spannungskopfschmerz	4889	2,8%	2,7%
G632	Diabetische Polyneuropathie	4630	2,6%	2,6%
G4739	Schlafapnoe, nicht näher bezeichnet	3723	2,1%	2,1%
G409	Epilepsie, nicht näher bezeichnet	3458	2,0%	1,9%

Aus dem Kapitel R verblieben 184 Diagnosen mit 211.561 Nennungen (bei einer Gruppengröße von n=178.510). Zu den häufigsten Nennungen gehörten Kodes für Schmerzsyndrome (Tabelle 3.9.24.2.6.3). Ob von diesen Diagnosen einige (z.B. R522 Sonstiger chronischer Schmerz und R451 Ruhelosigkeit und Erregung) den Off-Label-Use von Trimipramin spezifisch motiviert haben mögen, lässt sich nicht objektivieren. Diagnosen wie R42 (Schwindel und Taumel) dürften eher Nebenwirkungen von als Indikationen für Trimipramin anzeigen.

Tabelle 3.9.24.2.6.3: Verordnung von Trimipramin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): die 10 am häufigsten genannten Diagnosen aus ICD-Kapitel R (38% der Nennungen, 45% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
R42	Schwindel und Taumel	12405	5,9%	6,9%
R522	Sonstiger chronischer Schmerz	12130	5,7%	6,8%
R32	Nicht näher bezeichnete Harninkontinenz	10243	4,8%	5,7%
R51	Kopfschmerz	8426	4,0%	4,7%
R104	Sonstige und nicht näher bezeichnete Bauchschmerzen	7067	3,3%	4,0%
R060	Dyspnoe	6571	3,1%	3,7%
R53	Unwohlsein und Ermüdung	6234	2,9%	3,5%
R11	Übelkeit und Erbrechen	5932	2,8%	3,3%
R103	Schmerzen mit Lokalisation in anderen Teilen des Unterbauches	5573	2,6%	3,1%
R451	Ruhelosigkeit und Erregung	5501	2,6%	3,1%

Wahrscheinlich galt der Off-Label-Use also einer Reihe von psychischen Krankheiten und Schmerz-Syndromen, für die überwiegend zugelassene Alternativen zur Verfügung stehen, wobei das Ausmaß unvollständigen Kodierens nicht zu ermessen war. Für etwa 62 Diagnosen wie Anpassungsstörungen, Neurasthenie, Akute Belastungsreaktion, Emotional instabile Persönlichkeitsstörung, Wahnhafte Störung, Schizophrenes Residuum (Tab. 3.9.24.2.6.3) stehen keine explizit zugelassenen Arzneimittel zur Verfügung.

Tabelle 3.9.24.2.6.4: Verordnung von Trimipramin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): ausgewählte Diagnosen aus ICD-Kapitel F, für die keine explizit zugelassenen Arzneimittel verfügbar sind (25% der Nennungen aus Kapitel F, 30% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
F432	Anpassungsstörungen	14098	6,4%	7,9%
F480	Neurasthenie	9766	4,5%	5,5%
F430	Akute Belastungsreaktion	7361	3,4%	4,1%
F439	Reaktion auf schwere Belastung, nicht näher bezeichnet	4956	2,3%	2,8%
F205	Schizophrenes Residuum	1196	0,5%	0,7%
F438	Sonstige Reaktionen auf schwere Belastung	1156	0,5%	0,6%
F6031	Emotional instabile Persönlichkeitsstörung: Borderline-Typ	1026	0,5%	0,6%
F220	Wahnhafte Störung	980	0,4%	0,5%
F609	Persönlichkeitsstörung, nicht näher bezeichnet	950	0,4%	0,5%
F402	Spezifische (isolierte) Phobien	812	0,4%	0,5%
F018	Sonstige vaskuläre Demenz	716	0,3%	0,4%
F013	Gemischte kortikale und subkortikale vaskuläre Demenz	578	0,3%	0,3%
F6030	Emotional instabile Persönlichkeitsstörung: Impulsiver Typ	559	0,3%	0,3%
F413	Andere gemischte Angststörungen	512	0,2%	0,3%
F606	Ängstliche (vermeidende) Persönlichkeitsstörung	495	0,2%	0,3%
F121	Psychische und Verhaltensstörungen durch Cannabinoide: Schädlicher Gebrauch	438	0,2%	0,2%
F106	Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol: Amnestisches Syndrom	436	0,2%	0,2%
F608	Sonstige spezifische Persönlichkeitsstörungen	418	0,2%	0,2%
F011	Multiinfarkt-Demenz	399	0,2%	0,2%
F69	Nicht näher bezeichnete Persönlichkeits- und Verhaltensstörung	397	0,2%	0,2%
F252	Gemischte schizoaffektive Störung	376	0,2%	0,2%
F61	Kombinierte und andere Persönlichkeitsstörungen	347	0,2%	0,2%
F911	Störung des Sozialverhaltens bei fehlenden sozialen Bindungen	326	0,1%	0,2%
F062	Organische wahnhafte [schizophreniforme] Störung	322	0,1%	0,2%
F012	Subkortikale vaskuläre Demenz	315	0,1%	0,2%

F607	Abhängige (asthenische) Persönlichkeitsstörung	314	0,1%	0,2%
F4000	Agoraphobie: Ohne Angabe einer Panikstörung	261	0,1%	0,1%
F449	Dissoziative Störung [Konversionsstörung], nicht näher bezeichnet	260	0,1%	0,1%
F603	Emotional instabile Persönlichkeitsstörung	260	0,1%	0,1%
F204	Postschizophrene Depression	255	0,1%	0,1%
F21	Schizotype Störung	252	0,1%	0,1%
F515	Alpträume [Angstträume]	213	0,1%	0,1%
F066	Organische emotional labile [asthenische] Störung	197	0,1%	0,1%
F340	Zyklothymia	194	0,1%	0,1%
F500	Anorexia nervosa	191	0,1%	0,1%
F605	Anankastische [zwanghafte] Persönlichkeitsstörung	175	0,1%	0,1%
F604	Histrionische Persönlichkeitsstörung	173	0,1%	0,1%
F840	Frühkindlicher Autismus	160	0,1%	0,1%
F601	Schizoide Persönlichkeitsstörung	159	0,1%	0,1%
F230	Akute polymorphe psychotische Störung ohne Symptome einer Schizophrenie	157	0,1%	0,1%
F400	Agoraphobie	131	0,1%	0,1%
F602	Dissoziale Persönlichkeitsstörung	129	0,1%	0,1%
F010	Vaskuläre Demenz mit akutem Beginn	120	0,1%	0,1%
F446	Dissoziative Sensibilitäts- und Empfindungsstörungen	103	0,0%	0,1%
F600	Paranoide Persönlichkeitsstörung	101	0,0%	0,1%
F445	Dissoziative Krampfanfälle	98	0,0%	0,1%
F620	Andauernde Persönlichkeitsänderung nach Extrembelastung	87	0,0%	0,0%
F630	Pathologisches Spielen	87	0,0%	0,0%
F985	Stottern [Stammeln]	75	0,0%	0,0%
F513	Schlafwandeln [Somnambulismus]	64	0,0%	0,0%
F447	Dissoziative Störungen [Konversionsstörungen], gemischt	63	0,0%	0,0%
F501	Atypische Anorexia nervosa	51	0,0%	0,0%
F551	Schädlicher Gebrauch von nichtabhängigkeitserzeugenden Substanzen: Laxanzien	51	0,0%	0,0%
F228	Sonstige anhaltende wahnhafte Störungen	50	0,0%	0,0%
F123	Psychische und Verhaltensstörungen durch Cannabinoide: Entzugssyndrom	47	0,0%	0,0%
F524	Ejaculatio praecox	41	0,0%	0,0%
F841	Atypischer Autismus	41	0,0%	0,0%
F206	Schizophrenia simplex	35	0,0%	0,0%
F503	Atypische Bulimia nervosa	35	0,0%	0,0%

F229	Anhaltende wahnhafte Störung, nicht näher bezeichnet	33	0,0%	0,0%
F6288	Sonstige andauernde Persönlichkeitsänderungen	30	0,0%	0,0%
F845	Asperger-Syndrom	30	0,0%	0,0%
			219113	178510

Beim Vergleich der Häufigkeiten (Anteil an der Gruppe) der Nennungen der ICD-Kodes aus den ICD-Kapiteln F und G der OLU-Gruppe mit den Häufigkeiten derselben Kodes der ILU-Gruppe wurde – mit 4 Ausnahmen - alle Kodes der OLU-Gruppe auch in der ILU-Gruppe angetroffen. Das bedeutet, daß in der ILU-Gruppe alle Diagnosen als Komorbiditäten oder Diagnosewechsel im Beobachtungszeitraum vertreten waren, die in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use hätten motiviert haben können, sofern es sich nicht um scheinbaren Off-Label-Use infolge unvollständiger Kodierung handelte. 27 Kodes waren in der OLU-Gruppe häufiger als in der ILU-Gruppe, 377 Kodes in der ILU-Gruppe, 68 in beiden Gruppen gleich häufig (Abb. 3.9.24.2.6.1). Formallogisch kann nicht davon ausgegangen werden, nur die in der OLU-Gruppe häufigeren Diagnosen kämen als Motiv für einen Off-Label-Use in Frage, denn z.B. eine Komorbidität in der ILU-Gruppe kann sehr wohl in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use initiiert haben. Zu den – nicht zwangsläufig disjunkten - Diagnosen mit den größten Unterschieden der Häufigkeiten gehörten Schlafstörungen, Demenzen und andere hirnorganische Affektionen sowie Schizophrenien (Tab. 3.9.24.2.6.5). Grundsätzlich bei all diesen Krankheiten ist eine komorbide Depression denkbar.

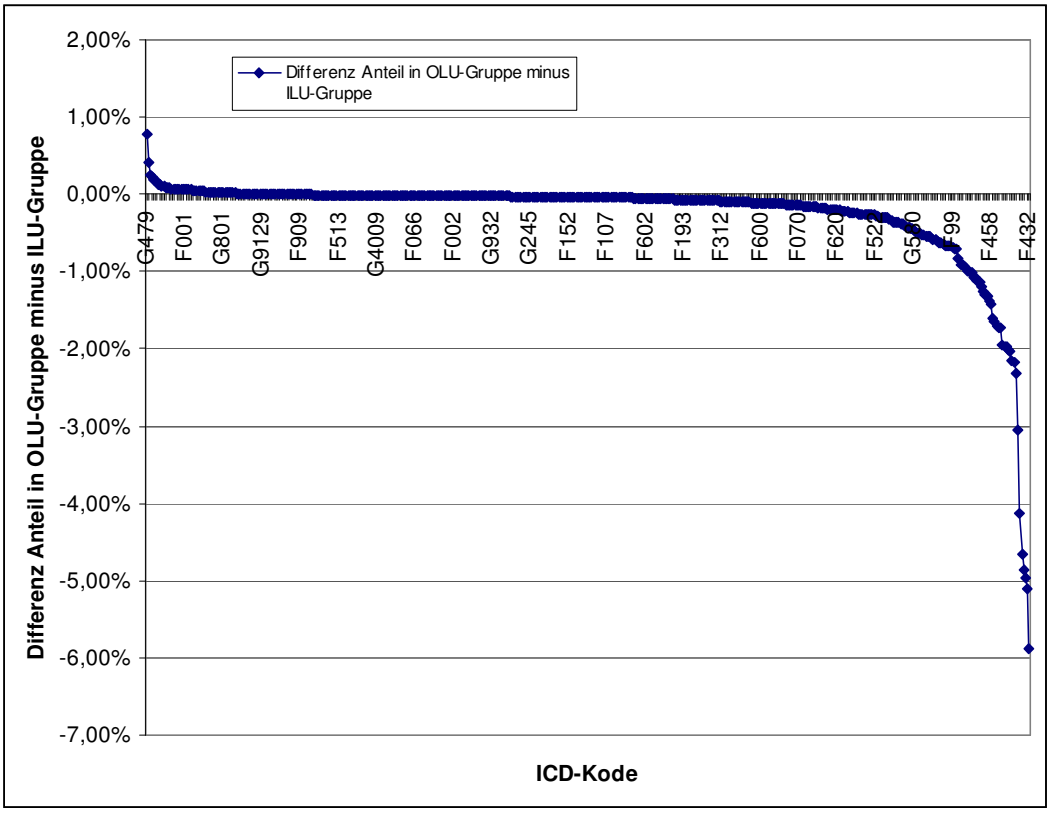


Abbildung 3.9.24.2.6.1: Verordnung von Trimipramin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) der Diagnosen aus den ICD-Kapitel F und G

Tabelle 3.9.24.2.6.5: Verordnung von Trimipramin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Die 10 Diagnosen mit den größten Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) der Diagnosen aus ICD-Kapitel F und G (26% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	Differenz Anteil in OLU-Gruppe minus ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an ILU total	ErsterWert von Anteil an OLU-Gruppe	ErsterWert von ICD_TITEL_2010/2011
G479	0,78%	14,70%	15,48%	Schlafstörung, nicht näher bezeichnet
F200	0,41%	1,43%	1,85%	Paranoide Schizophrenie
F799	0,25%	0,43%	0,67%	Nicht näher bezeichnete Intelligenzminderung: Ohne Angabe einer Verhaltensstörung
F205	0,22%	0,45%	0,67%	Schizophrenes Residuum
F03	0,18%	3,54%	3,72%	Nicht näher bezeichnete Demenz
F721	0,16%	0,05%	0,21%	Schwere Intelligenzminderung: Deutliche Verhaltensstörung, die Beobachtung oder Behandlung erfordert
G309	0,13%	0,51%	0,64%	Alzheimer-Krankheit, nicht näher bezeichnet
G810	0,12%	0,79%	0,92%	Schlaffe Hemiparese und Hemiplegie
F711	0,11%	0,09%	0,20%	Mittelgradige Intelligenzminderung: Deutliche Verhaltensstörung, die Beobachtung oder Behandlung erfordert
G819	0,11%	1,10%	1,21%	Hemiparese und Hemiplegie, nicht näher bezeichnet

Ein präferentieller Einsatz von Trimipramin bei Schlafstörungen ist pharmakodynamisch verständlich (sedierende Wirkung durch antihistaminerge Wirkung) und klinisch zu nutzen üblich.

Eine seltene Krankheit als spezifische Indikation für einen Off-Label-Use von Trimipramin konnte nicht erkannt werden.

3.9.24.3 Bewertung:

Die Güte der Operationalisierung des Off-Label-Use von Trimipramin als gut hat sich bestätigt.

Trimipramin wurde wahrscheinlich mit etwa 30% off-label verordnet bei Indikationen aus dem gesamten Spektrum psychischer Krankheiten und bei Schlafstörungen, wobei aber nicht zu ermessen ist, welchem Anteil eine – durch Nicht-Kodieren der eigentlich indizierenden zugelassenen Nebendiagnose - unvollständige Kodierung zugrunde liegt. Zwar gehören dazu auch psychische Krankheiten, für die formal keine explizit zugelassenen Arzneimittel zur Verfügung stehen (z.B. Anpassungsstörungen, Wahnhafte Störung). Weit überwiegend stehen aber zugelassene Alternativen zur Verfügung.

Trimipramin exemplifiziert als historisches Arzneimittel das grundsätzliche Problem, daß Psychopharmaka – aus guten Gründen – zwar für spezifische diagnostische Entitäten zugelassen

werden, daß diese Entitäten aber „nur“ historisch gewachsene Konstrukte ohne objektive, externe Validierungskriterien darstellen und infolge dessen in der Praxis die Psychopharmakotherapie durch Syndrome und Symptome indiziert wird, also unabhängig von der in der ICD niedergelegten und hypothetisch nosologischen Klassifikation.

Das Ausmaß von Off-Label-Use durch Unterschreiten des Mindestalters war trotz der unscharfen Vorgaben der Fachinformation mit etwa 1,8‰ gering.

Das weibliche Geschlecht hatte einen Anteil von etwa 70% an den Versicherten, was epidemiologischen Befunden bei den zugelassenen Anwendungsgebieten entsprechen kann. Der apparente Off-Label-Use war beim männlichen Geschlecht um relativ 15% häufiger, wofür aus den Daten keine Erklärung abgeleitet werden kann.

3.9.24.3.1 OLU-Relevanz aus Perspektive seltener Krankheiten

Es wurde keine seltene Krankheit als möglicher Grund für einen Off-Label-Use von Trimipramin entdeckt.

3.9.24.3.2 OLU-Relevanz aus quantitativer Perspektive

Wahrscheinlich etwa 30% (was nicht allein durch unvollständige Kodierung erklärbar sein dürfte) der Verordnungen (mindestens eine Dosis an eine Person) gelten dem Off-Label-Use bei Indikationen aus nahezu dem gesamten Spektrum psychischer Krankheiten, für die weit überwiegend zugelassene Arzneimittel zur Verfügung stehen. Den Daten konnte nicht entnommen werden, ob dieser Off-Label-Use substitutiv zu Lasten einer Therapie mit einem spezifisch zugelassenen Wirkstoff erfolgte, oder ob Trimipramin additiv verordnet wurde. Die Datenbasis würde solche Analysen aber zulassen.

3.9.25 Venlafaxin (N06AX16)

3.9.25.1 Anwendungsgebiete (1999/2016)

- Behandlung von Episoden einer Major-Depression
- Rezidivprophylaxe von Episoden einer Major-Depression
- Behandlung der generalisierten Angststörung
- Behandlung der sozialen Angststörung
- Behandlung der Panikstörung, mit oder ohne Agoraphobie

Die optimale Behandlungsdauer ist nicht formal festgeschrieben.

Das Mindestalter beträgt 18 Jahre („Venlafaxin wird zur Anwendung bei Kindern

und Jugendlichen nicht empfohlen“).

Operationalisierung der Anwendungsgebiete:

- 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
- F40.1 Soziale Phobien
- F41.0 Panikstörung [episodisch paroxysmale Angst]
- F40.01 Agoraphobie mit Panikstörung
- F41.1 Generalisierte Angststörung

Kritik der Operationalisierung:

Die Operationalisierbarkeit wurde als sehr gut bewertet, auch wenn Kontraindikationen – wie generell – aus Gründen der Effizienz nicht berücksichtigt werden konnten.

3.9.25.2 Ergebnisse:

3.9.25.2.1 Übersicht: Verordnungen nach Altersgruppen

Mit Venlafaxin wurden n=526.192 (OLU + ILU) bzw. n=516.631 (ILU + IOLU) behandelt (Tab. 3.9.25.2.1.1). Bei 99,93% der Patienten standen der Auswertung ambulant und ggf. anläßlich eines stationären Aufenthaltes im Beobachtungszeitraum kodierte Diagnosen, bei dem Rest ausschließlich anläßlich eines stationären Aufenthaltes kodierte Diagnosen zur Verfügung. Patienten mit IOLU machten etwa 81% der OLU-Patienten aus, weshalb auf gesonderte Sichtung der Diagnosen in der IOLU-Gruppe verzichtet wurde. In erster Betrachtung gemäß Operationalisierung betrug ILU 90%, OLU 10% bzw. IOLU 8%.

Tabelle 3.9.25.2.1.1: Verordnung von Venlafaxin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU)

	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU	Anteil IOLU an OLU	Anteil ambulant
	41587	475044	51098	81,39%	
total	516631		526142		
total	8,0%	90,3%	9,7%		
ambulant	48825	465883	59915	81,49%	
	514708	98,07%	525798		99,93%
	9,5%	88,6%	11,4%		

Die drei Gruppen (ILU, OLU, IOLU) wiesen – soweit die Datenschutzregelung dies ermessen lässt – ähnliche Altersverteilungen mit Häufungen in der 4. bis 7. Dekade auf (Tab. 3.9.25.2.1.2, Abb. 3.9.25.2.2.1).

Tabelle 3.9.25.2.1.2: Verordnung von Venlafaxin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU
< 1	30		30
1 < 14	50	30	67
14 < 18	137	572	157
18 < 30	4063	41589	4916
30 < 40	5264	59817	6328
40 < 50	8561	110435	10485
50 < 60	8569	118397	10472
60 < 70	5650	63291	6955
70 < 80	5659	54524	7022
80 < 90	3176	23940	4108
90 < 100	453	2443	581
>= 100	30	30	30
subtotal min	41584	475010	51093
subtotal max	41642	475068	51151
total min	516594		526103
total max	516710		526219
total min	8,0%	90,3%	9,7%
total max	8,1%	90,3%	9,7%

3.9.25.2.2 Übersicht: Verordnungen nach Geschlecht und Altersgruppen

Bei einem Anteil von etwa 67% Frauen („1“) lag die Quote des OLU bei Männern („2“) um etwa relativ 20% höher als bei Frauen (Tab. 3.9.25.2.2.1, Abb. 3.9.25.2.2.1).

Tabelle 3.9.25.2.2.1: Verordnung von Venlafaxin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht (1=w, 2=m) (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	SEX	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU	SEX	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU
< 1	1	30		30	2	0	0	0
1 < 14	1	30	30	33	2	30	30	34
14 < 18	1	74	371	85	2	63	201	72
18 < 30	1	2251	26671	2720	2	1812	14918	2196
30 < 40	1	3072	38755	3663	2	2192	21062	2665
40 < 50	1	5176	72971	6312	2	3385	37464	4173
50 < 60	1	5247	78604	6428	2	3322	39793	4044
60 < 70	1	3504	43318	4301	2	2146	19973	2654
70 < 80	1	3717	40283	4610	2	1942	14241	2412
80 < 90	1	2353	19288	3069	2	823	4652	1039
90 < 100	1	387	2143	505	2	66	300	76
>= 100	1	30	30	30	2	30	30	30
subtotal min		25784	322406	31728		15753	152606	19366
subtotal max		25871	322464	31786		15811	152664	19395
total min		348190		354134		168359		171972
total max		348335		354250		168475		172059
total min		7,4%	91,0%	9,0%		9,4%	88,7%	11,3%
total max		7,4%	91,0%	9,0%		9,4%	88,7%	11,3%
total min								526106
total max								526309
total min				67,3%				32,7%
total max				67,3%				32,7%

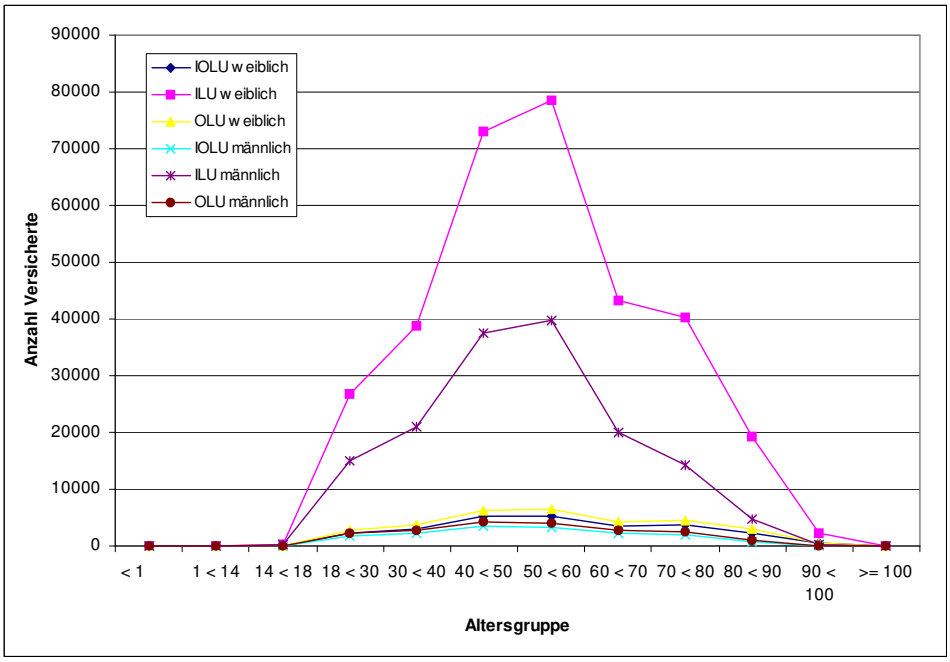


Abbildung 3.9.25.2.2.1: Verordnung von Venlafaxin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht

3.9.25.2.3 Analyse der Diagnosen in der In-Label-Gruppe

In der ILU-Gruppe fanden sich 1.190.661 Nennungen von Kodes gemäß Operationalisierung, also mehr als das Doppelte der Größe der ILU-Gruppe (Tab. 3.9.25.2.3.1). Ursachen können nur Mehrfachkodierungen sein, also Komorbiditäten und oder infolge zwischen Ärzten und über die Quartale variierender Kodiergewohnheiten wechselnde Kodes, auch unterschiedliche Kodes zum selben Sachverhalt. Dennoch ist sicher, daß jedem Versicherten der ILU-Gruppe mindestens einmal einer dieser In-Label-Kodes zugeordnet wurde.

Tabelle 3.9.25.2.3.1: Verordnung von Venlafaxin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU): Versicherte mit Nennung der Indikationen

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen	Anteil an ILU total
F313	Bipolare affektive Störung, gegenwärtig leichte oder mittelgradige depressive Episode	9253	0,8%	1,95%
F314	Bipolare affektive Störung, gegenwärtig schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome	8527	0,7%	1,79%
F315	Bipolare affektive Psychose, gegenwärtig schwere depressive Episode mit psychotischen Symptomen	2129	0,2%	0,45%
F316	Bipolare affektive Psychose, gegenwärtig gemischte Episode	3660	0,3%	0,77%
F320	Leichte depressive Episode	38043	3,2%	8,01%
F321	Mittelgradige depressive Episode	154670	13,0%	32,56%
F322	Schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome	118075	9,9%	24,86%
F323	Schwere depressive Episode mit psychotischen Symptomen	20975	1,8%	4,42%
F328	Sonstige depressive Episoden	44433	3,7%	9,35%
F329	Depressive Episode, nicht näher bezeichnet	303352	25,5%	63,86%
F330	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig leichte Episode	27229	2,3%	5,73%
F331	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig mittelgradige Episode	117664	9,9%	24,77%
F332	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode ohne psychotische Symptome	89337	7,5%	18,81%
F333	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode mit psychotischen Symptomen	18515	1,6%	3,90%
F334	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig remittiert	15772	1,3%	3,32%
F338	Sonstige rezidivierende depressive Störungen	12040	1,0%	2,53%
F339	Rezidivierende depressive Störung, nicht näher bezeichnet	56526	4,7%	11,90%
F4001	Agoraphobie: Mit Panikstörung	12760	1,1%	2,69%
F401	Soziale Phobien	14725	1,2%	3,10%
F410	Panikstörung [episodisch paroxysmale Angst]	61821	5,2%	13,01%
F411	Generalisierte Angststörung	61155	5,1%	12,87%
		1190661	100,0%	250,64%
	ILU total			475044

Quantitativ führend war die „Depressive Episode, nicht näher bezeichnet“, gefolgt von „Mittelgradige depressive Episode“. Die Dominanz der „Depressiven Episode, nicht näher bezeichnet“ signalisiert einen Trend zu unspezifischem Kodieren.

3.9.25.2.4 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen

Das Mindestalter gemäß zugelassenen Anwendungsgebieten liegt bei 18 Jahren. Gemäß Tabellen 3.9.25.2.2.1 und 3.9.25.2.4.1 waren, soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung zulässt, etwa 1,5%o der Patienten jünger als 18 Jahre, immerhin etwa 0,2%o jünger als 14 Jahre.

Tabelle 3.9.25.2.4.1: Verordnung von Venlafaxin im Alter von <18 Jahren (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	IOLU	ILU	OLU	ILU+OLU
< 1 min	0,00019%	0,00000%	0,00019%	
1 < 14 min	0,00968%	0,00019%	0,01274%	0,01312%
14 < 18 min	0,02652%	0,10872%	0,02984%	
< 1 max	0,00581%	0,00000%	0,00570%	
1 < 14 max	0,00968%	0,00570%	0,01273%	0,02413%
14 < 18 max	0,02651%	0,10870%	0,02984%	
AGEGROUP	IOLU	ILU	OLU	ILU+OLU
0 < 18 min	0,03639%	0,10891%	0,04277%	0,152%
0 < 18 max	0,04200%	0,11440%	0,04827%	0,163%

3.9.25.2.5 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen nach Geschlecht

Das Mindestalter gemäß zugelassenen Anwendungsgebieten liegt bei 18 Jahren. Gemäß Tab. 3.9.25.2.2.1 und Tab. 3.9.25.2.5.1 lag der Anteil beim männlichen Geschlechter fast doppelt so hoch wie beim weiblichen.

Tabelle 3.9.25.2.5.1: Verordnung von Venlafaxin bei Kindern und Jugendlichen als Anteil aller Verordnungen gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU), differenziert nach Geschlecht (max/min gemäß Datenschutzregelung; 1=w, 2=m).

AGEGROUP	SEX	IOLU	ILU	OLU	SEX	IOLU	ILU	OLU
< 1 min	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%
1 < 14 min	1	0,000%	0,000%	0,009%	2	0,001%	0,001%	0,020%
14 < 18 min	1	0,021%	0,105%	0,024%	2	0,037%	0,117%	0,042%
< 1 max	1	0,009%	0,000%	0,008%	2	0,000%	0,000%	0,000%
1 < 14 max	1	0,009%	0,008%	0,009%	2	0,018%	0,017%	0,020%
14 < 18 max	1	0,021%	0,105%	0,024%	2	0,037%	0,117%	0,042%
AGEGROUP	SEX	IOLU	ILU	OLU	SEX	IOLU	ILU	OLU
0 < 18 min	1	0,022%	0,105%	0,034%	2	0,038%	0,117%	0,062%
0 < 18 max	1	0,038%	0,113%	0,042%	2	0,055%	0,134%	0,062%

Die Verteilung der Häufigkeiten der Anwendung gemäß Operationalisierung (ILU) bei Patienten jünger als 18 Jahre war der Verteilung im Gesamtkollektiv grundsätzlich vergleichbar (Tab. 3.27.2.5.2), soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung erlaubte, wobei der Kode F314 (Bipolare affektive Psychose, gegenwärtig schwere depressive Episode ohne psychotische

Symptome) nicht vertreten war. Eine analoge Betrachtung von Patienten dieser Altersgruppe ohne Anwendung gemäß Operationalisierung (OLU) scheiterte daran, daß infolge der Datenschutzregelung keine Daten zur Verfügung standen. Es konnte hier also der Frage, in welchen Indikationen (Diagnosen) bei Kindern und Jugendlichen entgegen der Zulassung Venlafaxin verordnet wurde, nicht nachgegangen werden.

Tabelle 3.9.25.2.5.2: Verordnung von Venlafaxin an Patienten jünger als 18 Jahre mit Diagnosen (Nennungen) gemäß Operationalisierung (ILU) (max/min gemäß Datenschutzregelung)

		GESCHLECHT			GESCHLECHT				
ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	weiblich min	männlich min	gesamt min	weiblich max	männlich max	gesamt max	gesamt min	gesamt max
F313	Bipolare affektive Störung, gegenwärtig leichte oder mittelgradige depressive Episode	1		1	30		30	0,10%	1,41%
F314	Bipolare affektive Störung, gegenwärtig schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome								
F315	Bipolare affektive Psychose, gegenwärtig schwere depressive Episode mit psychotischen Symptomen	1	1	2	30	30	60	0,20%	1,41%
F316	Bipolare affektive Psychose, gegenwärtig gemischte Episode	1	1	2	30	30	60	0,20%	1,41%
F320	Leichte depressive Episode	59	2	61	88	60	148	5,99%	4,15%
F321	Mittelgradige depressive Episode	162	79	241	191	108	299	23,65%	9,01%
F322	Schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome	82	45	127	111	74	185	12,46%	5,23%
F323	Schwere depressive Episode mit psychotischen Symptomen	1	1	2	30	30	60	0,20%	1,41%
F328	Sonstige depressive Episoden	1	1	2	30	30	60	0,20%	1,41%
F329	Depressive Episode, nicht näher bezeichnet	195	109	304	224	138	362	29,83%	10,56%
F330	Rezidivierende depressive Störung,	1	1	2	30	30	60	0,20%	1,41%

	gegenwärtig leichte Episode								
F331	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig mittelgradige Episode	39	1	40	68	30	98	3,93%	3,21%
F332	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode ohne psychotische Symptome	31	1	32	31	30	61	3,14%	1,46%
F333	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode mit psychotischen Symptomen	1	1	2	30	30	60	0,20%	1,41%
F334	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig remittiert	1	1	2	30	30	60	0,20%	1,41%
F338	Sonstige rezidivierende depressive Störungen	1	1	2	30	30	60	0,20%	1,41%
F339	Rezidivierende depressive Störung, nicht näher bezeichnet	1	2	3	30	60	90	0,29%	1,41%
F4001	Agoraphobie: Mit Panikstörung	1	1	2	30	30	60	0,20%	1,41%
F401	Soziale Phobien	58	2	60	58	60	118	5,89%	2,73%
F410	Panikstörung [episodisch paroxysmale Angst]	50	1	51	50	30	80	5,00%	2,36%
F411	Generalisierte Angststörung	49	32	81	49	61	110	7,95%	2,31%
Gesamt Ergebnis		736	283	1019	1200	921	2121		

3.9.25.2.6 Analyse der Diagnosen in der Off-Label-Gruppe

In der OLU-Gruppe waren 2.437 Diagnosen mit 896.594 Nennungen zu sichten. Von den 2.437 Diagnosen wurden unter der Annahme, daß es sich mit hoher Wahrscheinlichkeit um somatische Komorbiditäten ohne direkten Bezug zur Verordnung von Venlafaxin handelte, nur diejenigen geprüft, die psychische und neurologische Krankheiten oder Symptome adressieren (also aus Kapitel F und G und R der ICD).

Damit verblieben aus dem Kapitel F 189 Diagnosen mit 100.332 Nennungen (bei einer Gruppengröße von n=51.098). Damit war ein erheblicher Teil der nach ICD kodierbaren psychischen Krankheiten – abgesehen von denjenigen, die den in-label-use definieren – vertreten.

Zu den häufigsten Diagnosen gehörten Angststörungen, Angst und depressive Störung, gemischt, und Dysthymien (Tabelle 3.9.25.2.6.1).

Tabelle 3.9.25.2.6.1: Verordnung von Venlafaxin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): die 20 am häufigsten genannten Diagnosen aus ICD-Kapitel F (56% der Nennungen aus Kapitel F, 110% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
F412	Angst und depressive Störung, gemischt	8274	8,2%	16,2%
F459	Somatoforme Störung, nicht näher bezeichnet	5537	5,5%	10,8%
F432	Anpassungsstörungen	5218	5,2%	10,2%
F341	Dysthymia	4293	4,3%	8,4%
F419	Angststörung, nicht näher bezeichnet	3991	4,0%	7,8%
F200	Paranoide Schizophrenie	3118	3,1%	6,1%
F03	Nicht näher bezeichnete Demenz	3034	3,0%	5,9%
F171	Psychische und Verhaltensstörungen durch Tabak: Schädlicher Gebrauch	2967	3,0%	5,8%
F480	Neurasthenie	2596	2,6%	5,1%
F450	Somatisierungsstörung	2189	2,2%	4,3%
F430	Akute Belastungsreaktion	1930	1,9%	3,8%
F102	Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol: Abhängigkeitssyndrom	1919	1,9%	3,8%
F29	Nicht näher bezeichnete nichtorganische Psychose	1772	1,8%	3,5%
F4541	Chronische Schmerzstörung mit somatischen und psychischen Faktoren	1762	1,8%	3,4%
F209	Schizophrenie, nicht näher bezeichnet	1487	1,5%	2,9%
F101	Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol: Schädlicher Gebrauch	1320	1,3%	2,6%
F251	Schizoaffektive Störung, gegenwärtig depressiv	1278	1,3%	2,5%
F439	Reaktion auf schwere Belastung, nicht näher bezeichnet	1227	1,2%	2,4%
F458	Sonstige somatoforme Störungen	1194	1,2%	2,3%
F069	Nicht näher bezeichnete organische psychische Störung aufgrund einer Schädigung oder Funktionsstörung des Gehirns oder einer körperlichen Krankheit	1131	1,1%	2,2%

Aus dem Kapitel G verblieben 144 Diagnosen mit 43.291 Nennungen (bei einer Gruppengröße von n=51.098). Migräne gehört zu den am häufigsten genannten Diagnosen (Tabelle 3.9.25.2.6.2); dem entsprechen Empfehlungen in manchen Leitlinien.

Tabelle 3.9.25.2.6.2: Verordnung von Venlafaxin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): die 20 am häufigsten genannten Diagnosen aus ICD-Kapitel G (59% der Nennungen aus Kapitel G, 50% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
G439	Migräne, nicht näher bezeichnet	2643	6,1%	5,2%
G479	Schlafstörung, nicht näher bezeichnet	2026	4,7%	4,0%
G629	Polyneuropathie, nicht näher bezeichnet	2011	4,6%	3,9%
G560	Karpaltunnel-Syndrom	1811	4,2%	3,5%
G442	Spannungskopfschmerz	1580	3,6%	3,1%
G470	Ein- und Durchschlafstörungen	1530	3,5%	3,0%
G819	Hemiparese und Hemiplegie, nicht näher bezeichnet	1452	3,4%	2,8%
G409	Epilepsie, nicht näher bezeichnet	1387	3,2%	2,7%
G632	Diabetische Polyneuropathie	1199	2,8%	2,3%
G810	Schlaffe Hemiparese und Hemiplegie	1099	2,5%	2,2%
G4739	Schlafapnoe, nicht näher bezeichnet	995	2,3%	1,9%
G301	Alzheimer-Krankheit mit spätem Beginn	955	2,2%	1,9%
G430	Migräne ohne Aura [Gewöhnliche Migräne]	948	2,2%	1,9%
G2090	Primäres Parkinson-Syndrom, nicht näher bezeichnet: Ohne Wirkungsfluktuation	912	2,1%	1,8%
G4731	Obstruktives Schlafapnoe-Syndrom	876	2,0%	1,7%
G811	Spastische Hemiparese und Hemiplegie	831	1,9%	1,6%
G2581	Syndrom der unruhigen Beine [Restless-Legs-Syndrom]	813	1,9%	1,6%
G551	Kompression von Nervenwurzeln und Nervenplexus bei Bandscheibenschäden	801	1,9%	1,6%
G431	Migräne mit Aura [Klassische Migräne]	740	1,7%	1,4%
G359	Multiple Sklerose, nicht näher bezeichnet	712	1,6%	1,4%

Aus dem Kapitel R verblieben 135 Diagnosen mit 63.650 Nennungen (bei einer Gruppengröße von n=51.098). Unter den am häufigsten genannten Diagnosen aus ICD-Kapitel R fanden sich verschiedene Schmerzsyndrome als mögliches primäres Motiv für die Verordnung von Venlafaxin (Tab. 3.9.25.2.6.3); die off-label-Kommission beim BfArM ist zu dem Ergebnis gekommen, die Evidenz reiche nicht aus, um den Einsatz von Venlafaxin jedenfalls bei neuropathischem Schmerz zu stützen.

Tabelle 3.9.25.2.6.3: Verordnung von Venlafaxin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): die 20 am häufigsten genannten Diagnosen aus ICD-Kapitel R (57% der Nennungen aus Kapitel R, 71% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
R32	Nicht näher bezeichnete Harninkontinenz	4020	6,3%	7,9%
R522	Sonstiger chronischer Schmerz	3678	5,8%	7,2%
R42	Schwindel und Taumel	3402	5,3%	6,7%
R51	Kopfschmerz	2631	4,1%	5,1%
R11	Übelkeit und Erbrechen	2048	3,2%	4,0%

R104	Sonstige und nicht näher bezeichnete Bauchschmerzen	2033	3,2%	4,0%
R15	Stuhlinkontinenz	2017	3,2%	3,9%
R53	Unwohlsein und Ermüdung	1843	2,9%	3,6%
R103	Schmerzen mit Lokalisation in anderen Teilen des Unterbauches	1757	2,8%	3,4%
R268	Sonstige und nicht näher bezeichnete Störungen des Ganges und der Mobilität	1502	2,4%	2,9%
R060	Dyspnoe	1477	2,3%	2,9%
R55	Synkope und Kollaps	1417	2,2%	2,8%
R529	Schmerz, nicht näher bezeichnet	1206	1,9%	2,4%
R05	Husten	1201	1,9%	2,4%
R101	Schmerzen im Bereich des Oberbauches	1170	1,8%	2,3%
R451	Ruhelosigkeit und Erregung	1064	1,7%	2,1%
R470	Dysphasie und Aphasie	1017	1,6%	2,0%
R074	Brustschmerzen, nicht näher bezeichnet	1002	1,6%	2,0%
R391	Sonstige Miktionsstörungen	980	1,5%	1,9%
R31	Nicht näher bezeichnete Hämaturie	942	1,5%	1,8%

Schließlich wurden die Häufigkeiten (Anteil an der Gruppe) der Nennungen aller ICD-Kodes der OLU-Gruppe mit den Häufigkeiten derselben Kodes der ILU-Gruppe verglichen. Alle Kodes der OLU-Gruppe wurden auch in der ILU-Gruppe angetroffen. Das bedeutet, daß in der ILU-Gruppe alle Diagnosen als Komorbiditäten oder Diagnosewechsel im Beobachtungszeitraum vertreten waren, die in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use hätten motiviert haben können, sofern es sich nicht um scheinbaren Off-Label-Use infolge unvollständiger Kodierung handelte. 507 Kodes waren in der OLU-Gruppe häufiger als in der ILU-Gruppe und 1.930 Kodes in der ILU-Gruppe (Abb. 3.9.25.2.6.1). Formallogisch kann nicht davon ausgegangen werden, nur die in der OLU-Gruppe häufigeren Diagnosen kämen als Motiv für einen Off-Label-Use in Frage, denn z.B. eine Komorbidität in der ILU-Gruppe kann sehr wohl in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use initiiert haben.

Zu den – nicht zwangsläufig disjunkten - Diagnosen mit den größten Unterschieden der Häufigkeiten gehörten Schizophrenie, schizoaffektive Störungen und Demenzen (Tab. 3.9.25.2.6.4); die OLU- und ILU-Gruppe erwiesen sich als sehr ähnlich. Migräne wurde in der OLU-Gruppe seltener als in der ILU-Gruppe angetroffen, was formallogisch nicht gegen durch Migräne motivierten Off-Label-Use sprechen kann, zumal Migräne und z.B. Depression statistisch assoziiert sind. G474 (Narkolepsie und Kataplexie) war in der OLU-Gruppe mit 0,41% (gegenüber 0,18%) häufiger vertreten; Venlafaxin wird in manchen Leitlinien zur Behandlung des Narkolepsie empfohlen.

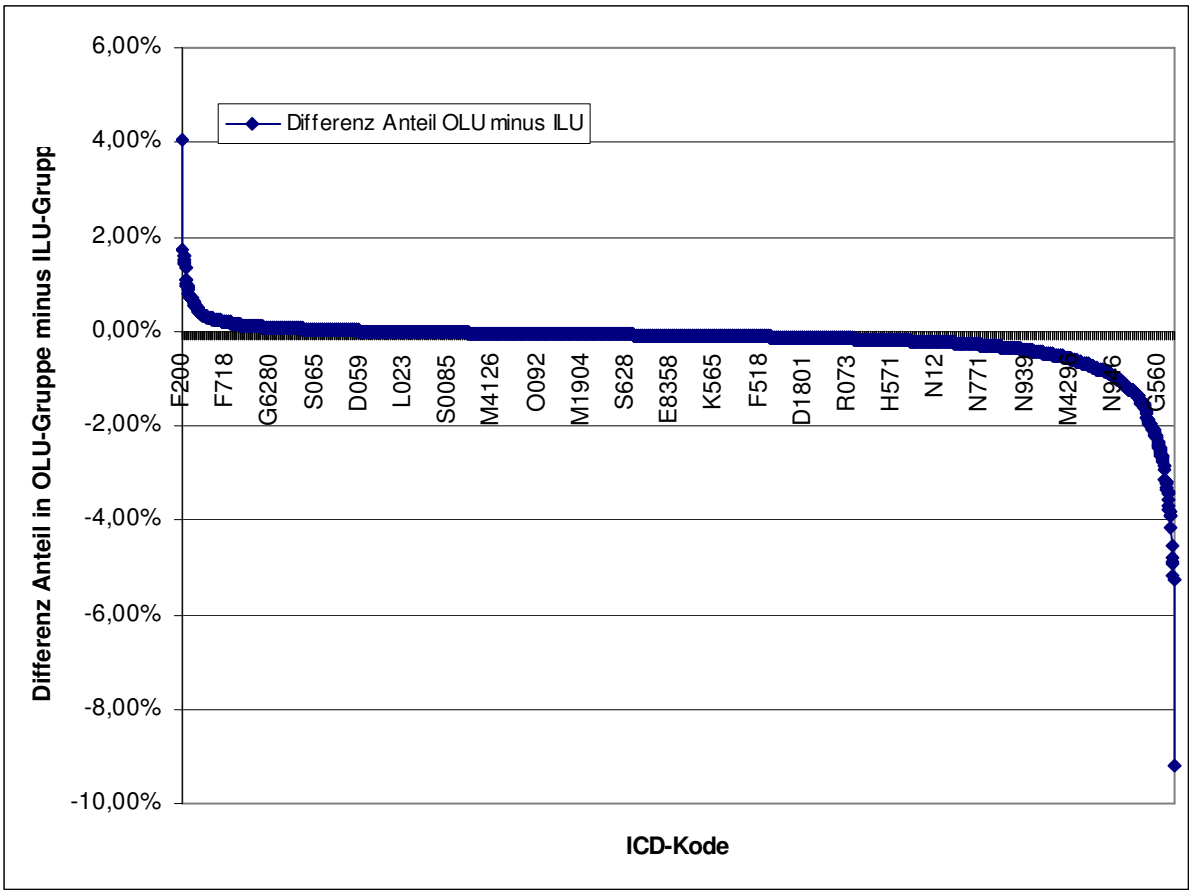


Abbildung 3.9.25.2.6.1: Verordnung von Venlafaxin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) aller Diagnosen der OLU-Gruppe

Tabelle 3.9.25.2.6.4: Verordnung von Venlafaxin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Die 20 Diagnosen mit den größten Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) aller Diagnosen (68% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	Differenz Anteil OLU minus ILU	ErsterWert von Anteil an ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an OLU-Gruppe	ErsterWert von ICD_TITEL_2010/2011
F200	4,04%	2,06%	6,10%	Paranoide Schizophrenie
F03	1,72%	4,21%	5,94%	Nicht näher bezeichnete Demenz
I64	1,60%	2,93%	4,53%	Schlaganfall, nicht als Blutung oder Infarkt bezeichnet
F209	1,59%	1,32%	2,91%	Schizophrenie, nicht näher bezeichnet
R15	1,53%	2,42%	3,95%	Stuhlinkontinenz
G819	1,45%	1,39%	2,84%	Hemiparese und Hemiplegie, nicht näher bezeichnet
F205	1,43%	0,58%	2,01%	Schizophrenes Residuum
R32	1,33%	6,53%	7,87%	Nicht näher bezeichnete Harninkontinenz
G810	1,08%	1,07%	2,15%	Schlaffe Hemiparese und Hemiplegie
R470	1,07%	0,92%	1,99%	Dysphasie und Aphasie
I4811	1,00%	1,74%	2,75%	Vorhofflimmern: Chronisch

C509	0,97%	2,75%	3,72%	Bösartige Neubildung: Brustdrüse, nicht näher bezeichnet
I693	0,97%	1,68%	2,65%	Folgen eines Hirninfarktes
F251	0,90%	1,60%	2,50%	Schizoaffektive Störung, gegenwärtig depressiv
G811	0,86%	0,76%	1,63%	Spastische Hemiparese und Hemiplegie
I4819	0,81%	2,43%	3,24%	Vorhofflimmern: Nicht näher bezeichnet
F259	0,77%	1,09%	1,87%	Schizoaffektive Störung, nicht näher bezeichnet
Z921	0,75%	4,05%	4,80%	Dauertherapie (gegenwärtig) mit Antikoagulanzien in der Eigenanamnese
F29	0,72%	2,74%	3,47%	Nicht näher bezeichnete nichtorganische Psychose
I635	0,72%	0,87%	1,59%	Hirninfarkt durch nicht näher bezeichneten Verschluss oder Stenose zerebraler Arterien

Tabelle 3.9.25.2.6.5 bietet eine Synopse ausgewählter Diagnosen, die den Off-Label-Use motiviert haben könnten, wobei überwiegend zugelassene Alternativen zur Verfügung stehen.

Tabelle 3.9.25.2.6.5: Verordnung von Venlafaxin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Synopse ausgewählter Diagnosen, die den Off-Label-Use motiviert haben könnten (97% der OLU-Gruppe, wobei ein Addition aber nicht zulässig ist, weil die Kodes nicht zwangsläufig disjunkt sind). Kursiv hervorgehoben sind Diagnosen, für die keine explizit zugelassenen Arzneimittel verfügbar sind.

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
F412	Angst und depressive Störung, gemischt	8274	16,7%	16,2%
F459	Somatoforme Störung, nicht näher bezeichnet	5537	11,2%	10,8%
F432	Anpassungsstörungen	5218	10,5%	10,2%
F341	Dysthymia	4293	8,6%	8,4%
F419	Angststörung, nicht näher bezeichnet	3991	8,0%	7,8%
F450	Somatisierungsstörung	2189	4,4%	4,3%
F430	Akute Belastungsreaktion	1930	3,9%	3,8%
F251	Schizoaffektive Störung, gegenwärtig depressiv	1278	2,6%	2,5%
F458	Sonstige somatoforme Störungen	1194	2,4%	2,3%
F063	Organische affektive Störungen	1053	2,1%	2,1%
F431	Posttraumatische Belastungsstörung	1041	2,1%	2,0%
F205	Schizophrenes Residuum	1027	2,1%	2,0%
F6031	Emotional instabile Persönlichkeitsstörung: Borderline-Typ	968	2,0%	1,9%
F259	Schizoaffektive Störung, nicht näher bezeichnet	954	1,9%	1,9%
F900	Einfache Aktivitäts- und Aufmerksamkeitsstörung	872	1,8%	1,7%
F252	Gemischte schizoaffektive Störung	685	1,4%	1,3%

F319	Bipolare affektive Störung, nicht näher bezeichnet	581	1,2%	1,1%
F606	Ängstliche (vermeidende) Persönlichkeitsstörung	415	0,8%	0,8%
F6030	Emotional instabile Persönlichkeitsstörung: Impulsiver Typ	373	0,8%	0,7%
F204	Postschizophrene Depression	354	0,7%	0,7%
F454	Anhaltende Schmerzstörung	292	0,6%	0,6%
F603	Emotional instabile Persönlichkeitsstörung	241	0,5%	0,5%
F21	Schizotype Störung	209	0,4%	0,4%
G439	Migräne, nicht näher bezeichnet	2643	5,3%	5,2%
G442	Spannungskopfschmerz	1580	3,2%	3,1%
G430	Migräne ohne Aura [Gewöhnliche Migräne]	948	1,9%	1,9%
G431	Migräne mit Aura [Klassische Migräne]	740	1,5%	1,4%
G438	Sonstige Migräne	249	0,5%	0,5%
G933	Chronisches Müdigkeitssyndrom	225	0,5%	0,4%
G474	Narkolepsie und Kataplexie	210	0,4%	0,4%
G433	Komplizierte Migräne	76	0,2%	0,1%
			49640	51098

3.9.25.3 Bewertung:

Venlafaxin wurde wahrscheinlich mit knapp 10% off-label verordnet bei Indikationen aus dem gesamten Spektrum psychischer Krankheiten und im Gebiet der Neurologie insbesondere der Migräne, wobei aber nicht zu ermessen ist, welchem Anteil eine – durch Nicht-Kodieren der eigentlich indizierenden zugelassenen Nebendiagnose - unvollständige Kodierung zugrunde liegt. Es kann nicht belastbar abgeschätzt werden, wie vollständig diese Indikationen den Off-Label-Use aufklären.

Psychopharmaka werden – aus guten Gründen – für spezifische diagnostische Entitäten zugelassen werden, diese Entitäten stellen aber „nur" historisch gewachsene Konstrukte ohne objektive, externe Validierungskriterien dar. Infolge dessen wird in der Praxis die Psychopharmakotherapie durch Syndrome und Symptome indiziert, also unabhängig von der in der ICD niedergelegten und hypothetisch nosologischen Klassifikation. Dies führt – in besagter Praxis – auch dazu, daß der Arzt pflichtgemäß den zum verordneten Arzneimittel passenden ICD-Kode kodieren mag, auch wenn er „zweifelt", ob dieser Kode tatsächlich zum Patienten „passt". Das lässt sich nicht quantifizieren, spiegelt sich aber indirekt in der Dominanz unspezifischer Kodes wider.

Das Mindestalter wurde bei mehr als 1,5%o der Patienten, denen Venlafaxin im Beobachtungszeitraum mindestens einmal verordnet wurde, also in relevantem Maße, unterschritten.

Das weibliche Geschlecht hatte einen Anteil von etwa 67% an den Versicherten, was etablierten epidemiologischen Befunden zur Depression.

3.9.25.3.1 OLU-Relevanz aus Perspektive seltener Krankheiten

Da psychische Krankheiten historisch gewachsene Konstrukte und Konventionen darstellen, die bisher nicht durch eindeutige – z.B. biologische – Marker abschließend definiert werden können,

ist es bisher letztlich kaum möglich, seltene psychische Krankheiten entsprechend internationalen Definitionen von anderen Krankheiten abschließend abzugrenzen, soweit die psychische Störung nicht als Symptom einer anderen Krankheit erkannt wurde. Wurde aber die psychische Störung als Symptom einer anderen – somatischen - Krankheit erkannt, dann wird diese Krankheit und die psychische Störung allenfalls syndromal als Komorbidität kodiert (und die Zuständigkeit wechselt vom Fachgebiet der Psychiatrie in das jeweils zuständige somatische Fachgebiet). Folglich gibt es bisher keine psychische Krankheit, die aus sich selbst heraus die Kriterien einer seltenen Krankheit erfüllen würde. Das kann sich ändern, wenn sich durch Biomarker, z.B. molekulargenetische Biomarker, spezifische Entitäten von den hochprävalenten psychischen Krankheiten nach derzeitiger rein phänomenologischer Klassifikation abgrenzen lassen.

Abgesehen davon könnten Antidepressiva wie Venlafaxin auch bei Fehlen einer zugelassenen Indikation zur Behandlung singulärer Symptome einer seltenen Krankheit eingesetzt werden. Hierzu wurde für Venlafaxin kein Beispiel gefunden.

3.9.25.3.2 OLU-Relevanz aus quantitativer Perspektive

Wahrscheinlich bei bis zu 10% (mit nicht zu ermessendem Anteil zugrunde liegender unvollständiger Kodierung) der Verordnungen (mindestens eine Dosis an eine Person) von Venlafaxin gelten dem Off-Label-Use am ehesten einer Reihe psychischer Krankheiten und der Migräne, für die überwiegend zugelassene therapeutische Alternativen verfügbar sind (wobei hier Venlafaxin möglicherweise aus Gründen der Verträglichkeit bevorzugt wurde).

Das Mindestalter wurde bei mehr als 1,5‰ der Patienten, denen Venlafaxin im Beobachtungszeitraum mindestens einmal verordnet wurde, also in relevantem Maße, unterschritten.

Anlage
3.10 Psychostimulanzien

3.10.1 Atomoxetin (N06BA09)

3.10.1.1 Anwendungsgebiete (2004/2015)

Strattera wird zur Behandlung der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) bei Kindern ab 6 Jahren, bei Jugendlichen und bei Erwachsenen als Teil eines umfassenden Behandlungsprogramms angewendet. ... Bei Erwachsenen muss bestätigt werden, dass ADHS-Symptome bereits in der Kindheit vorhanden waren.

Die optimale Behandlungsdauer ist nicht formal festgeschrieben.

Als Mindestalter wurden 6 Jahre angenommen.

Operationalisierung der Anwendungsgebiete:

- F90.- Hyperkinetische Störungen

Kritik der Operationalisierung:

Die Operationalisierbarkeit wurde als sehr gut bewertet, auch wenn Kontraindikationen – wie generell – aus Gründen der Effizienz nicht berücksichtigt werden konnten.

3.10.1.2 Ergebnisse:

3.10.1.2.1 Übersicht: Verordnungen nach Altersgruppen

Mit Atomoxetin wurden n=31.733 (OLU + ILU) bzw. n=31.045 (ILU + IOLU) behandelt (Tab. 3.10.1.2.1.1). Bei 99,9% der Patienten standen der Auswertung ambulant und ggf. anläßlich eines stationären Aufenthaltes im Beobachtungszeitraum kodierte Diagnosen, bei dem Rest ausschließlich anläßlich eines stationären Aufenthaltes kodierte Diagnosen zur Verfügung. Patienten mit IOLU machten etwa 64% der OLU-Patienten aus; weshalb auf gesonderte Sichtung der Diagnosen in der IOLU-Gruppe verzichtet wurde. In erster Betrachtung gemäß Operationalisierung betrug ILU 94%, OLU 6% und IOLU 4%.

Tabelle 3.10.1.2.1.1: Verordnung von Atomoxetin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU)

	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU	Anteil IOLU an OLU	Anteil ambulant
	1209	29836	1897	63,73%	
total	31045		31733		
total	3,9%	94,0%	6,0%		
ambulant	1360	29600	2101	64,73%	
	30960		31701		
	4,4%	93,4%	6,6%		99,90%

Die drei Gruppen (ILU, OLU, IOLU) wiesen – soweit die Datenschutzregelung dies ermessen lässt – ähnliche Altersverteilungen mit Häufungen in der 1. und 2. Dekade auf (Tab. 3.10.1.2.1.2, Abb. 3.10.1.2.2.1).

Tabelle 3.10.1.2.1.2: Verordnung von Atomoxetin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU
< 1			
1 < 14	553	19409	840
14 < 18	316	7365	538
18 < 30	177	2408	298
30 < 40	53	303	78
40 < 50	64	261	80
50 < 60	30	81	34
60 < 70	30	30	30
70 < 80	30		30
80 < 90	30	30	30
90 < 100	30		30
>= 100			
subtotal min	1168	29829	1872
subtotal max	1313	29887	1988
total min	30997		31701
total max	31200		31875
total min	3,8%	94,1%	5,9%
total max	4,2%	93,8%	6,2%

3.10.1.2.2 Übersicht: Verordnungen nach Geschlecht und Altersgruppen

Bei einem Anteil des weiblichen Geschlechts von etwa 20% („1“) lag die Quote des OLU beim weiblichen Geschlecht („2“) um etwa relativ 36% höher als beim männlich (Tab. 3.10.1.2.2.1, Abb. 3.10.1.2.2.1). Die Geschlechtsverteilung entspricht grundsätzlich epidemiologischen Befunden zur Krankheitsprävalenz.

Tabelle 3.10.1.2.2.1: Verordnung von Atomoxetin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht (1=w, 2=m) (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	SEX	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU	SEX	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU
< 1	1				2	0	0	0
1 < 14	1	135	3711	202	2	418	15698	638
14 < 18	1	105	1405	156	2	211	5960	382
18 < 30	1	61	519	97	2	116	1889	201
30 < 40	1	30	109	33	2	31	194	45
40 < 50	1	30	127	36	2	35	134	44
50 < 60	1	30	50	30	2	30	31	30
60 < 70	1	30	30	30	2	30	30	30

70 < 80	1	30		30	2	30	0	30
80 < 90	1	30	30	30	2	0	30	30
90 < 100	1				2	30	0	30
>= 100	1				2	0	0	0
subtotal min		307	5923	528		815	23908	1315
subtotal max		481	5981	644		931	23966	1460
total min		6230		6451		24723		25223
total max		6462		6625		24897		25426
total min		4,9%	91,8%	8,2%		3,3%	94,8%	5,2%
total max		7,4%	90,3%	9,7%		3,7%	94,3%	5,7%
total min								31674
total max								32051
total min				20,4%				79,6%
total max				20,7%				79,3%

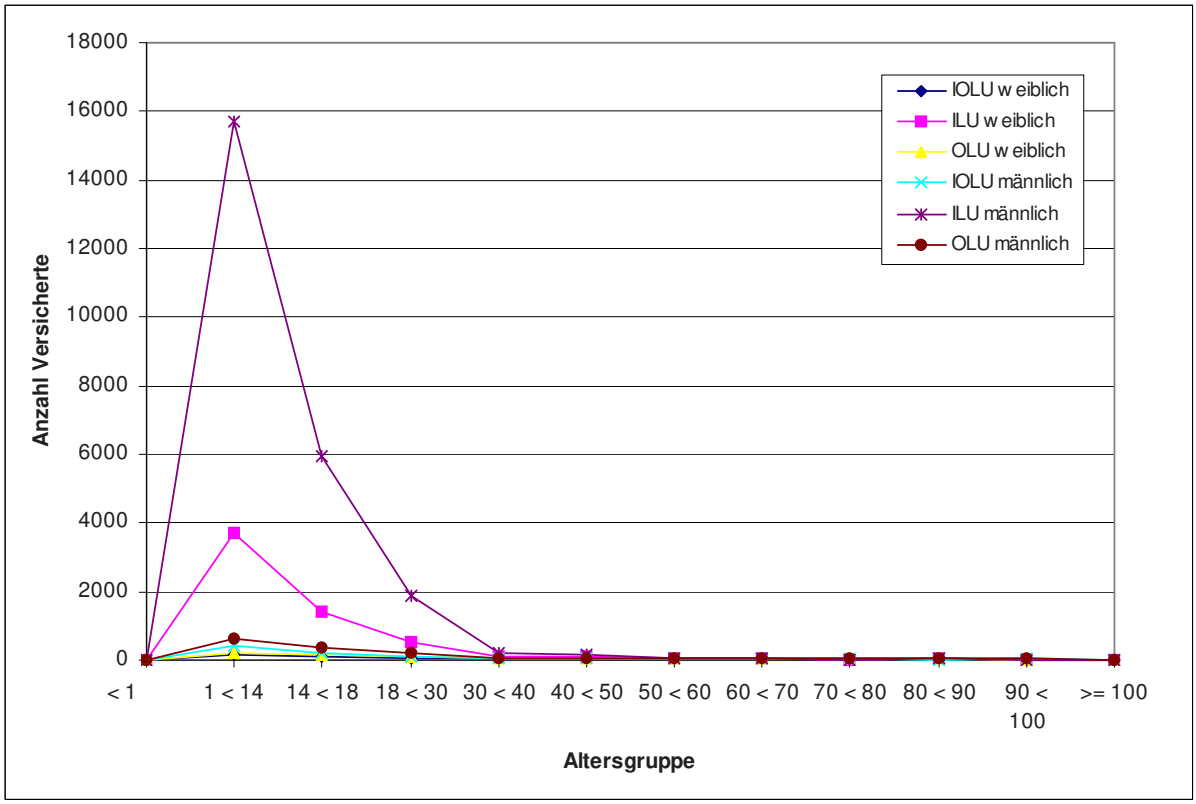


Abbildung 3.10.1.2.2.1: Verordnung von Atomoxetin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht

3.10.1.2.3 Analyse der Diagnosen in der In-Label-Gruppe

In der ILU-Gruppe fanden sich 43.895 Nennungen von Kodes gemäß Operationalisierung, also dem 1,5fachen der Größe der ILU-Gruppe (Tab. 3.10.1.2.3.1) entsprechend. Ursachen können nur Mehrfachkodierungen sein, also Komorbiditäten und oder infolge zwischen Ärzten und über die Quartale variierender Kodiergewohnheiten wechselnde Kodes, auch unterschiedliche Kodes zum selben Sachverhalt. Dennoch ist sicher, daß jedem Versicherten der ILU-Gruppe mindestens einmal einer dieser In-Label-Kodes zugeordnet wurde.

Tabelle 3.10.1.2.3.1: Verordnung von Atomoxetin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU): Versicherte mit Nennung der Indikationen

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen	Anteil an ILU total
F900	Einfache Aktivitäts- und Aufmerksamkeitsstörung	25876	58,9%	86,73%
F901	Hyperkinetische Störung des Sozialverhaltens	12400	28,2%	41,56%
F908	Sonstige hyperkinetische Störungen	779	1,8%	2,61%
F909	Hyperkinetische Störung, nicht näher bezeichnet	4840	11,0%	16,22%
			43895	
			ILU total	29836

Quantitativ führend war die „Einfache Aktivitäts- und Aufmerksamkeitsstörung“, gefolgt von „Hyperkinetische Störung des Sozialverhaltens“.

3.10.1.2.4 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen

Das Mindestalter gemäß zugelassenen Anwendungsgebieten wurde mit 6 Jahren angenommen. Wegen der aus Effizienzgründen gebotenen Standardabfragen konnte diese Altergrenze nicht gewürdigt werden. Gemäß Tabellen 3.10.1.2.2.1 und 3.10.1.2.4.1 waren, soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung zulässt, etwa 88% der Patienten jünger als 18 Jahre.

Tabelle 3.10.1.2.4.1: Verordnung von Atomoxetin im Alter von <18 Jahren (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	IOLU	ILU	OLU	ILU+OLU
< 1 min	0,00000%	0,00000%	0,00000%	0,000%
1 < 14 min	1,78404%	61,22520%	2,64976%	63,875%
14 < 18 min	1,01945%	23,23271%	1,69711%	24,930%
< 1 max	0,00000%	0,00000%	0,00000%	0,000%
1 < 14 max	1,77244%	60,89098%	2,63529%	63,526%
14 < 18 max	1,01282%	23,10588%	1,68784%	24,794%
AGEGROUP	IOLU	ILU	OLU	ILU+OLU
0 < 18 min	2,80350%	84,45790%	4,34687%	88,805%
0 < 18 max	2,78526%	83,99686%	4,32314%	88,320%

3.10.1.2.5 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen nach Geschlecht

Das Mindestalter gemäß zugelassenen Anwendungsgebieten wurde mit 6 Jahren angenommen. Wegen der aus Effizienzgründen gebotenen Standardabfragen konnte diese Altergrenze nicht gewürdigt werden. Gemäß Tab. 3.10.1.2.2.1 und Tab. 3.10.1.2.5.1 war der Off-Label-Use bezüglich des Anwendungsgebietes beim weiblichen Geschlecht um etwa relativ 36% häufiger.

Tabelle 3.10.1.2.5.1: Verordnung von Atomoxetin bei Kindern und Jugendlichen als Anteil aller Verordnungen gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU), differenziert nach Geschlecht (max/min gemäß Datenschutzregelung; 1=w, 2=m).

AGEGROUP	SEX	IOLU	ILU	OLU	SEX	IOLU	ILU	OLU
< 1 min	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%
1 < 14 min	1	2,167%	57,526%	3,131%	2	1,691%	62,237%	2,529%
14 < 18 min	1	1,685%	21,780%	2,418%	2	0,853%	23,629%	1,514%
< 1 max	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%
1 < 14 max	1	2,089%	56,015%	3,049%	2	1,679%	61,740%	2,509%
14 < 18 max	1	1,625%	21,208%	2,355%	2	0,847%	23,441%	1,502%
AGEGROUP	SEX	IOLU	ILU	OLU	SEX	IOLU	ILU	OLU
0 < 18 min	1	3,852%	79,306%	5,550%	2	2,544%	85,866%	4,044%
0 < 18 max	1	3,714%	77,223%	5,404%	2	2,526%	85,181%	4,012%

Angesichts der Dominanz der Altersgruppe jünger als 18 Jahre und der Unmöglichkeit, die Altersgrenze von 6 Jahren zu würdigen, wurde auf spezifische Analysen der Diagnosen nach Altersgruppen verzichtet.

3.10.1.2.6 Analyse der Diagnosen in der Off-Label-Gruppe

In der OLU-Gruppe waren 94 Diagnosen mit 6.925 Nennungen zu sichten. Von den 94 Diagnosen wurden unter der Annahme, daß es sich mit hoher Wahrscheinlichkeit um somatische Komorbiditäten ohne direkten Bezug zur Verordnung von Atomoxetin handelte, nur diejenigen geprüft, die psychische und neurologische Krankheiten oder Symptome adressieren (also aus Kapitel F und G und R der ICD).

Damit verblieben aus dem Kapitel F 35 Diagnosen mit 2.735 Nennungen (bei einer Gruppengröße von n=1.897). Damit war nur ein kleinerer Teil der nach ICD kodierbaren psychischen Krankheiten – abgesehen von derjenigen, die den in-label-use definiert – vertreten (Tab. 3.10.1.2.6.1).

Tabelle 3.10.1.2.6.1: Verordnung von Atomoxetin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): die 10 am häufigsten genannten Diagnosen aus Kapitel F (60% der Nennungen, 86% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
F988	Sonstige näher bezeichnete Verhaltens- und emotionale Störungen mit Beginn in der Kindheit und Jugend	660	24,1%	34,8%
F432	Anpassungsstörungen	202	7,4%	10,6%
F329	Depressive Episode, nicht näher bezeichnet	154	5,6%	8,1%
F83	Kombinierte umschriebene Entwicklungsstörungen	126	4,6%	6,6%
F928	Sonstige kombinierte Störung des Sozialverhaltens und der Emotionen	103	3,8%	5,4%
F321	Mittelgradige depressive Episode	87	3,2%	4,6%
F819	Entwicklungsstörung schulischer Fertigkeiten, nicht näher bezeichnet	86	3,1%	4,5%
F840	Frühkindlicher Autismus	74	2,7%	3,9%

F810	Lese- und Rechtschreibstörung	70	2,6%	3,7%
F809	Entwicklungsstörung des Sprechens oder der Sprache, nicht näher bezeichnet	68	2,5%	3,6%

Zu den häufigsten Diagnosen gehörte der unspezifische Kode F988 Sonstige näher bezeichnete Verhaltens- und emotionale Störungen mit Beginn in der Kindheit und Jugend.

Aus dem Kapitel G verblieb 1 Diagnose mit 53 Nennungen (bei einer Gruppengröße von n=1.897): G409 Epilepsie, nicht näher bezeichnet, die den Off-Label-Use kaum motiviert haben kann (Tab. 3.10.1.2.6.2).

Tabelle 3.10.1.2.6.2: Verordnung von Atomoxetin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): die genannten Diagnosen aus ICD-Kapitel G (100% der Nennungen aus Kapitel G, 3% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
G409	Epilepsie, nicht näher bezeichnet	53	100,0%	2,8%
			53	1897

Aus dem Kapitel R verblieben 11 Diagnosen mit 723 Nennungen (bei einer Gruppengröße von n=1.897). Unter den Diagnosen aus ICD-Kapitel R (Tab. 3.10.1.2.6.3) fand sich R463 Hyperaktivität als mögliches Motiv für den Off-Label-Use, ansonsten fanden sich keine, die den Off-Label-Use hätten plausibel motiviert haben können.

Tabelle 3.10.1.2.6.3: Verordnung von Atomoxetin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): die genannten Diagnosen aus ICD-Kapitel R (100% der Nennungen aus Kapitel R, 38% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
R51	Kopfschmerz	124	17,2%	6,5%
R104	Sonstige und nicht näher bezeichnete Bauchschmerzen	121	16,7%	6,4%
R11	Übelkeit und Erbrechen	100	13,8%	5,3%
R463	Hyperaktivität	71	9,8%	3,7%
R462	Seltsames und unerklärliches Verhalten	59	8,2%	3,1%
R05	Husten	53	7,3%	2,8%
R448	Sonstige und nicht näher bezeichnete Symptome, die die Sinneswahrnehmungen und das Wahrnehmungsvermögen betreffen	46	6,4%	2,4%
R509	Fieber, nicht näher bezeichnet	42	5,8%	2,2%
R32	Nicht näher bezeichnete Harninkontinenz	39	5,4%	2,1%
R278	Sonstige und nicht näher bezeichnete Koordinationsstörungen	34	4,7%	1,8%
R53	Unwohlsein und Ermüdung	34	4,7%	1,8%
			723	1897

Schließlich wurden die Häufigkeiten (Anteil an der Gruppe) der Nennungen aller ICD-Kodes der OLU-Gruppe mit den Häufigkeiten derselben Kodes der ILU-Gruppe verglichen. Alle Kodes der OLU-Gruppe wurden – soweit die Datenschutzregelung erlaubt - in der ILU-Gruppe angetroffen. Das bedeutet, daß in der ILU-Gruppe die Diagnosen als Komorbiditäten oder Diagnosewechsel im Beobachtungszeitraum vertreten waren, die in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use hätten motiviert haben können, sofern es sich nicht um scheinbaren Off-Label-Use infolge unvollständiger Kodierung handelte. 21 Kodes in der OLU-Gruppe häufiger als in der ILU-Gruppe und 73 Kodes in der ILU-Gruppe (Abb. 3.10.1.2.6.1). Formallogisch kann nicht davon ausgegangen werden, nur die in der OLU-Gruppe häufigeren Diagnosen kämen als Motiv für einen Off-Label-Use in Frage, denn z.B. eine Komorbidität in der ILU-Gruppe kann sehr wohl in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use initiiert haben.

Zu den – nicht zwangsläufig disjunkten – Diagnosen mit den größten Unterschieden der Häufigkeiten gehörten F988 Sonstige näher bezeichnete Verhaltens- und emotionale Störungen mit Beginn in der Kindheit und Jugend sowie depressive Störungen (Tab. 3.10.1.2.6.4).

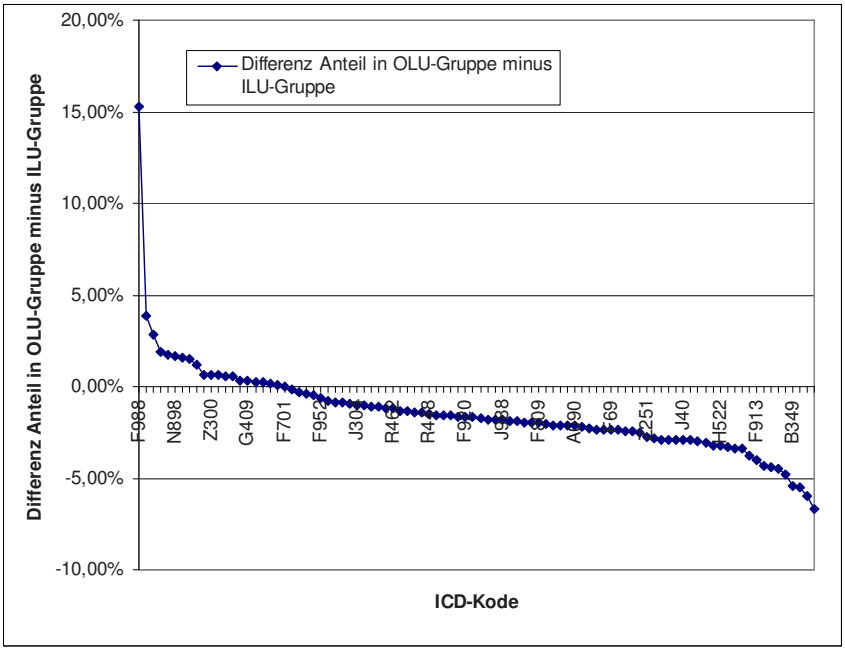


Abbildung 3.10.1.2.6.1: Verordnung von Atomoxetin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) aller Diagnosen der OLU-Gruppe

Tabelle 3.10.1.2.6.4: Verordnung von Atomoxetin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Die 10 Diagnosen mit den größten Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) aller Diagnosen (69% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	Differenz Anteil in OLU-Gruppe minus ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an OLU-Gruppe	ErsterWert von ICD_TITEL_2010/2011
F988	15,28%	19,51%	34,79%	Sonstige näher bezeichnete Verhaltens- und emotionale Störungen mit Beginn in der Kindheit und Jugend
F329	3,89%	4,22%	8,12%	Depressive Episode, nicht näher bezeichnet
Z309	2,85%	2,95%	5,80%	Kontrazeptive Maßnahme, nicht näher bezeichnet
F840	1,87%	2,03%	3,90%	Frühkindlicher Autismus
F321	1,76%	2,83%	4,59%	Mittelgradige depressive Episode
N898	1,64%	1,58%	3,22%	Sonstige näher bezeichnete nichtentzündliche Krankheiten der Vagina
F192	1,56%	0,87%	2,42%	Psychische und Verhaltensstörungen durch multiplen Substanzgebrauch und Konsum anderer psychotroper Substanzen: Abhängigkeitssyndrom
F102	1,48%	0,63%	2,11%	Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol: Abhängigkeitssyndrom
F6031	1,18%	0,98%	2,16%	Emotional instabile Persönlichkeitsstörung: Borderline-Typ
N946	0,66%	1,56%	2,21%	Dysmenorrhoe, nicht näher bezeichnet

3.10.1.3 Bewertung:

Atomoxetin wurde im Beobachtungszeitraum 2010 und 2011 wahrscheinlich mit etwa 6% off-label verordnet bei Indikationen aus einem breiten Spektrum von Krankheiten, hier insbesondere verschiedenen Formen von Entwicklungsstörungen und depressiven Syndromen. Es ist nicht zu ermessen, welchem Anteil eine – durch Nicht-Kodieren der eigentlich indizierenden zugelassenen Nebendiagnose - unvollständige Kodierung oder unscharfe Kodierungen zugrunde liegt. Somit muss offen bleiben, in welchem Umfang diese gefundenen Indikationen den Off-Label-Use aufklären.

Das Mindestalter von 6 Jahren konnte aus methodischen Gründen nicht gewürdigt werden.

Die Geschlechtsverteilung entsprach den epidemiologischen Daten zur Prävalenz des ADHS.

3.10.1.3.1 OLU-Relevanz aus Perspektive seltener Krankheiten

Es wurde keine seltene Krankheit identifiziert, bei der Atomoxetin hätte off-label eingesetzt worden sein können.

3.10.1.3.2 OLU-Relevanz aus quantitativer Perspektive

Wahrscheinlich bei etwa 6% (mit nicht zu ermessendem Anteil zugrunde liegender unvollständiger Kodierung) der Verordnungen (mindestens eine Dosis an eine Person) von Atomoxetin galten dem Off-Label-Use insbesondere anderen Entwicklungsstörungen und depressiven Syndromen.

Das Mindestalter von 6 Jahren konnte aus methodischen Gründen nicht gewürdigt werden.

3.10.2 Methylphenidat (N06BA04)

3.10.2.1 Anwendungsgebiete (2004/2010/2014/2015)

- im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie zur Behandlung von Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitäts-Störungen (ADHS) bei Kindern ab einem Alter von 6 Jahren indiziert, wenn sich andere therapeutische Maßnahmen allein als unzureichend erwiesen haben. ... Bei Jugendlichen, deren Symptome bis in das Erwachsenenalter bestehen bleiben und bei denen die Behandlung einen deutlichen Nutzen gezeigt hat, kann es angebracht sein, die Therapie im Erwachsenenalter mit der gleichen Dosierung (mg/Tag) fortzuführen.
- ist im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie zur Behandung von ADHS bei Erwachsenen indiziert.
- Narkolepsie: Zwanghafte Schlafanfälle während des Tages (Narkolepsie) im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie.

Die optimale Behandlungsdauer ist nicht formal festgeschrieben.

Als Mindestalter wurden 6 Jahre angenommen („sollte nicht bei Kindern unter 6 Jahren angewendet werden. Die Sicherheit und Wirksamkeit wurde in dieser Altersgruppe nicht nachgewiesen.“).

Operationalisierung der Anwendungsgebiete:

- F90.- Hyperkinetische Störungen
- G47.4 Narkolepsie und Kataplexie

Kritik der Operationalisierung:

Die Operationalisierbarkeit wurde wegen der Nebenbedingungen nur als gut bewertet, auch wenn Kontraindikationen – wie generell – aus Gründen der Effizienz nicht berücksichtigt werden konnten.

3.10.2.2 Ergebnisse:

3.10.2.2.1 Übersicht: Verordnungen nach Altersgruppen

Mit Methylphenidat wurden n=308.050 (OLU + ILU) bzw. n=302.979 (ILU + IOLU) behandelt (Tab. 3.10.2.2.1.1). Bei 99,95% der Patienten standen der Auswertung ambulant und ggf. anläßlich eines stationären Aufenthaltes im Beobachtungszeitraum kodierte Diagnosen, bei dem Rest ausschließlich anläßlich eines stationären Aufenthaltes kodierte Diagnosen zur Verfügung. Patienten mit IOLU machten etwa 71% der OLU-Patienten aus; weshalb auf gesonderte Sichtung der Diagnosen in der IOLU-Gruppe verzichtet wurde. In erster Betrachtung gemäß Operationalisierung betrug ILU 94%, OLU 6% und IOLU 4%.

Tabelle 3.10.2.2.1.1: Verordnung von Methylphenidat im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU)

	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU	Anteil IOLU an OLU	Anteil ambulant
	12641	290338	17712	71,37%	
total	302979		308050		
total	4,2%	94,3%	5,7%		
ambulant	13412	289237	18670	71,84%	
	302649		307907		
	4,4%	93,9%	6,1%		99,95%

Die drei Gruppen (ILU, OLU, IOLU) wiesen – soweit die Datenschutzregelung dies ermessen lässt – ähnliche Altersverteilungen mit Häufungen in der 1. und 2. Dekade auf (Tab. 3.10.2.2.1.2, Abb. 3.10.2.2.2.1).

Tabelle 3.10.2.2.1.2: Verordnung von Methylphenidat im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU
< 1	30	30	30
1 < 14	5520	192310	7749
14 < 18	2678	67054	4250
18 < 30	1789	19543	2497
30 < 40	790	4795	965
40 < 50	973	4498	1166
50 < 60	459	1677	574
60 < 70	193	334	230
70 < 80	143	98	175
80 < 90	66	30	75
90 < 100	30	30	30
>= 100			
subtotal min	12613	290312	17683
subtotal max	12671	290399	17741
total min	302925		307995
total max	303070		308140
total min	4,2%	94,3%	5,7%
total max	4,2%	94,2%	5,8%

3.10.2.2.2 Übersicht: Verordnungen nach Geschlecht und Altersgruppen

Bei einem Anteil des weiblichen Geschlechts von etwa 23% („1“) lag die Quote des OLU beim weiblichen Geschlecht („2“) um etwa relativ 40% höher als beim männlichen (Tab. 3.10.2.2.2.1, Abb. 3.10.2.2.2.1). Die Geschlechtsverteilung entspricht grundsätzlich den im Kinder- und Jugendgesundheitssurvey (KiGGS) des Robert Koch-Instituts ermittelten Prävalenzen des ADHS (7,9 % Jungen, 1,8 % Mädchen).

Tabelle 3.10.2.2.2.1: Verordnung von Methylphenidat im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht (1=w, 2=m) (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	SEX	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU	SEX	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU
< 1	1	30	30	30	2	30	0	30
1 < 14	1	1770	40686	2393	2	3750	151624	5356
14 < 18	1	778	12610	1101	2	1900	54444	3149
18 < 30	1	638	5027	839	2	1151	14516	1658
30 < 40	1	412	2151	488	2	378	2644	477
40 < 50	1	537	2316	647	2	436	2182	519
50 < 60	1	228	830	286	2	231	847	288
60 < 70	1	90	151	112	2	103	183	118
70 < 80	1	79	51	97	2	64	47	78
80 < 90	1	42	30	46	2	30	30	30
90 < 100	1	30	30	30	2	30	0	30
>= 100	1				2	0	0	0
subtotal min		4576	63825	6011		8016	226488	11646
subtotal max		4634	63912	6069		8103	226517	11733
total min		68401		69836		234504		238134
total max		68546		69981		234620		238250
total min		6,7%	91,4%	8,6%		3,4%	95,1%	4,9%
total max		6,8%	91,3%	8,7%		3,5%	95,1%	4,9%
total min								307970
total max								308231
total min				22,7%				77,3%
total max				22,7%				77,3%

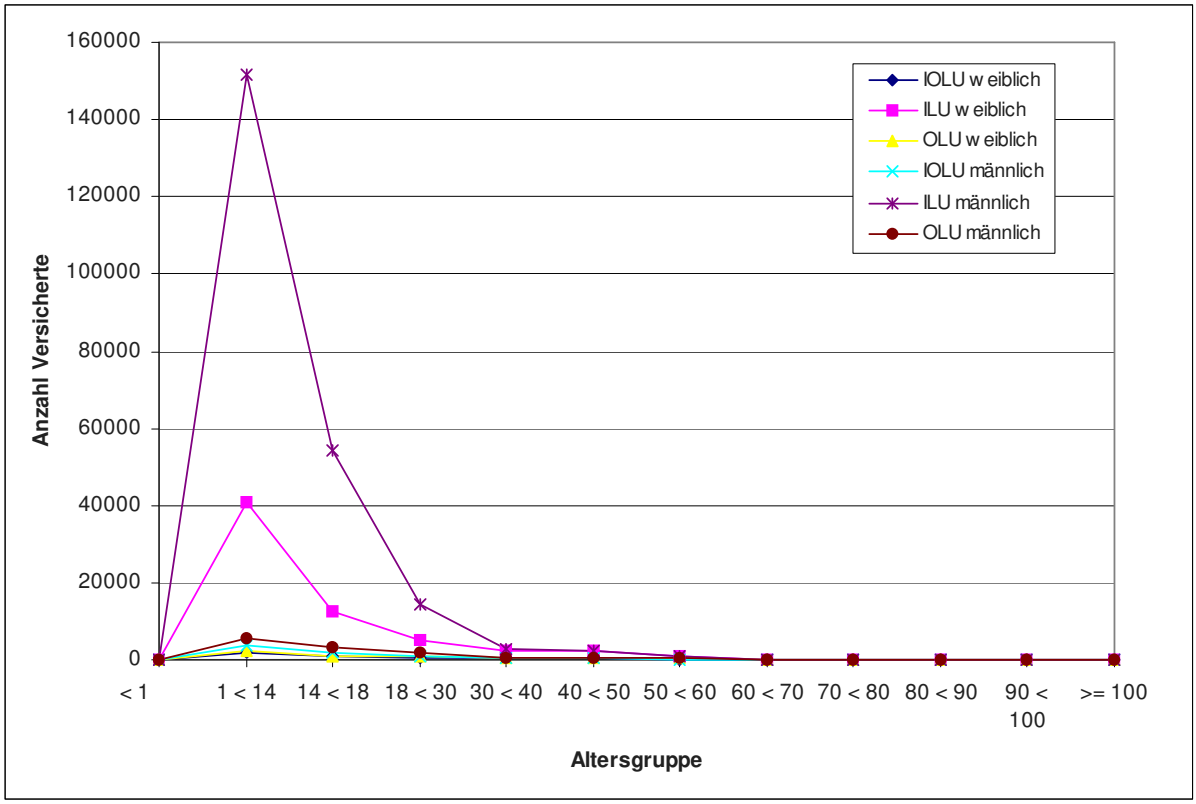


Abbildung 3.10.2.2.2.1: Verordnung von Methylphenidat im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht

3.10.2.2.3 Analyse der Diagnosen in der In-Label-Gruppe

In der ILU-Gruppe fanden sich 410.011 Nennungen von Kodes gemäß Operationalisierung, also mehr als der Größe der ILU-Gruppe (Tab. 3.10.2.2.3.1) entspräche. Ursachen können nur Mehrfachkodierungen sein, also Komorbiditäten und oder infolge zwischen Ärzten und über die Quartale variierender Kodiergewohnheiten wechselnde Kodes, auch unterschiedliche Kodes zum selben Sachverhalt. Dennoch ist sicher, daß jedem Versicherten der ILU-Gruppe mindestens einmal einer dieser In-Label-Kodes zugeordnet wurde.

Tabelle 3.10.2.2.3.1: Verordnung von Methylphenidat im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU): Versicherte mit Nennung der Indikationen

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen	Anteil an ILU total
F900	Einfache Aktivitäts- und Aufmerksamkeitsstörung	258736	63,1%	89,12%
F901	Hyperkinetische Störung des Sozialverhaltens	93939	22,9%	32,36%
F908	Sonstige hyperkinetische Störungen	6841	1,7%	2,36%
F909	Hyperkinetische Störung, nicht näher bezeichnet	49339	12,0%	16,99%
G474	Narkolepsie und Kataplexie	1156	0,3%	0,40%
			410011	
			ILU total	290338

Quantitativ führend war die „Einfache Aktivitäts- und Aufmerksamkeitsstörung“ (ADHS), gefolgt von „Hyperkinetische Störung des Sozialverhaltens“. Indem die Kodes für ADHS bzw. Narkolepsie zwar disjunkt sind, aber Komorbidität beider Krankheiten nicht auszuschließen ist und die kompensatorische Hyperaktivität bei Narkolepsie vor Sicherung der Diagnose als eigenständige Hyperaktivitätsstörung mißverstanden worden sein könnte, kann der Anteil der Narkolepsie in Höhe von 0,4% nur als Näherungswert interpretiert werden.

3.10.2.2.4 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen

Das Mindestalter gemäß zugelassenen Anwendungsgebieten wurde mit 6 Jahren angenommen. Wegen der aus Effizienzgründen gebotenen Standardabfragen konnte diese Altergrenze nicht gewürdigt werden. Gemäß Tabellen 3.10.2.2.2.1 und 3.10.2.2.4.1 waren, soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung zulässt, etwa 88% der Patienten jünger als 18 Jahre.

Tabelle 3.10.2.2.4.1: Verordnung von Methylphenidat im Alter von <18 Jahren (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	IOLU	ILU	OLU	ILU+OLU
< 1 min	0,00033%	0,00032%	0,00032%	0,001%
1 < 14 min	1,82223%	62,43933%	2,51595%	64,955%
14 < 18 min	0,88405%	21,77113%	1,37989%	23,151%
< 1 max	0,00990%	0,00974%	0,00974%	0,019%
1 < 14 max	1,82136%	62,40994%	2,51477%	64,925%
14 < 18 max	0,88362%	21,76089%	1,37924%	23,140%
0 < 18 min	2,70661%	84,21078%	3,89617%	88,107%
0 < 18 max	2,71488%	84,18057%	3,90375%	88,084%

3.10.2.2.5 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen nach Geschlecht

Das Mindestalter gemäß zugelassenen Anwendungsgebieten wurde mit 6 Jahren angenommen. Wegen der aus Effizienzgründen gebotenen Standardabfragen konnte diese Altergrenze nicht gewürdigt werden. Gemäß Tab. 3.10.2.2.2.1 und Tab. 3.10.2.2.5.1 war der Off-Label-Use bei weiblichen Kindern und Jugendlichen um etwa relativ 40% häufiger als bei männlichen.

Tabelle 3.10.2.2.5.1: Verordnung von Methylphenidat bei Kindern und Jugendlichen als Anteil aller Verordnungen gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU), differenziert nach Geschlecht (max/min gemäß Datenschutzregelung; 1=w, 2=m).

AGEGROUP	SEX	IOLU	ILU	OLU	SEX	IOLU	ILU	OLU
< 1 min	1	0,001%	0,001%	0,001%	2	0,000%	0,000%	0,000%
1 < 14 min	1	2,588%	58,259%	3,427%	2	1,599%	63,672%	2,249%
14 < 18 min	1	1,137%	18,057%	1,577%	2	0,810%	22,863%	1,322%
< 1 max	1	0,044%	0,043%	0,043%	2	0,013%	0,000%	0,013%
1 < 14 max	1	2,582%	58,139%	3,419%	2	1,598%	63,641%	2,248%
14 < 18 max	1	1,135%	18,019%	1,573%	2	0,810%	22,852%	1,322%
AGEGROUP	SEX	IOLU	ILU	OLU	SEX	IOLU	ILU	OLU
0 < 18 min	1	3,727%	76,317%	5,005%	2	2,410%	86,534%	3,572%
0 < 18 max	1	3,761%	76,201%	5,036%	2	2,421%	86,492%	3,582%

Indem die Altersgrenze von 6 Jahren nicht gewürdigt werden konnte, konnte auch der Versuch einer Untersuchung der indizierenden Diagnosen im Alter von unter 6 Jahren nicht gelingen. Dabei sei auch darauf verwiesen, daß diese Altersgrenze keine strikte Vorgabe darstellt („sollte nicht bei Kindern unter 6 Jahren angewendet werden. Die Sicherheit und Wirksamkeit wurde in dieser Altersgruppe nicht nachgewiesen“).

Für Erwachsene mit ADHS ist Methylphenidat erst seit 14. April 2011 zugelassen (während die Behandlung der Narkolepsie Erwachsener seit Jahrzehnten zugelassen ist). Diese Zulassung gilt nur für einzelne Fertigarzneimittel mit dem Wirkstoff Methylphenidat, so daß diesbezüglicher Off-Label-Use einzelner Fertigarzneimittel nicht auszuschließen ist. Dieser wäre nur auf Basis der PZN zu ermitteln, nicht auf Basis des hier zugrunde gelegten ATC-Kode. Vor dieser Zulassungserweiterung waren erwachsene Patienten mit ADHS in der Praxis i.w. auf die Verordnung von Methylphenidat auf Privatrezept, also auf eigene Kosten, verwiesen. Indem hier die Berichtsjahre 2010 und 2011 zusammengefasst wurden, kann nicht beurteilt werden, inwieweit vor dem 14. April 2011 Methylphenidat zu Lasten der GKV off-label verordnet wurde. Es ist zu bezweifeln, daß die hier für die Jahre 2010/2011 gefundene Altersverteilung in den Folgejahren stabil bleiben wird.

3.10.2.2.6 Analyse der Diagnosen in der Off-Label-Gruppe

In der OLU-Gruppe waren 668 Diagnosen mit 130.292 Nennungen zu sichten. Von den 668 Diagnosen wurden unter der Annahme, daß es sich mit hoher Wahrscheinlichkeit um somatische Komorbiditäten ohne direkten Bezug zur Verordnung von Methylphenidat handelte, nur diejenigen geprüft, die psychische und neurologische Krankheiten oder Symptome adressieren (also aus Kapitel F und G und R der ICD).

Damit verblieben aus dem Kapitel F 131 Diagnosen mit 36.122 Nennungen (bei einer Gruppengröße von n=17.712). Damit war ein erheblicher Teil der nach ICD kodierbaren psychischen Krankheiten – abgesehen von denjenigen, die den in-label-use definieren – vertreten.

Tabelle 3.10.2.2.6.1: Verordnung von Methylphenidat außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): die 30 am häufigsten genannten Diagnosen aus Kapitel F (66% der Nennungen, 135% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
F988	Sonstige näher bezeichnete Verhaltens- und emotionale Störungen mit Beginn in der Kindheit und Jugend	7717	21,4%	43,6%
F432	Anpassungsstörungen	1532	4,2%	8,6%
F329	Depressive Episode, nicht näher bezeichnet	1267	3,5%	7,2%
F810	Lese- und Rechtschreibstörung	955	2,6%	5,4%
F83	Kombinierte umschriebene Entwicklungsstörungen	942	2,6%	5,3%
F819	Entwicklungsstörung schulischer Fertigkeiten, nicht näher bezeichnet	781	2,2%	4,4%
F89	Nicht näher bezeichnete Entwicklungsstörung	776	2,1%	4,4%
F809	Entwicklungsstörung des Sprechens oder der Sprache, nicht näher bezeichnet	727	2,0%	4,1%
F938	Sonstige emotionale Störungen des Kindesalters	700	1,9%	4,0%
F321	Mittelgradige depressive Episode	648	1,8%	3,7%

F459	Somatoforme Störung, nicht näher bezeichnet	639	1,8%	3,6%
F69	Nicht näher bezeichnete Persönlichkeits- und Verhaltensstörung	619	1,7%	3,5%
F829	Umschriebene Entwicklungsstörung der motorischen Funktionen, nicht näher bezeichnet	589	1,6%	3,3%
F928	Sonstige kombinierte Störung des Sozialverhaltens und der Emotionen	497	1,4%	2,8%
F989	Nicht näher bezeichnete Verhaltens- oder emotionale Störungen mit Beginn in der Kindheit und Jugend	468	1,3%	2,6%
F980	Nichtorganische Enuresis	377	1,0%	2,1%
F800	Artikulationsstörung	370	1,0%	2,1%
F799	Nicht näher bezeichnete Intelligenzminderung: Ohne Angabe einer Verhaltensstörung	369	1,0%	2,1%
F840	Frühkindlicher Autismus	368	1,0%	2,1%
F331	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig mittelgradige Episode	362	1,0%	2,0%
F939	Emotionale Störung des Kindesalters, nicht näher bezeichnet	360	1,0%	2,0%
F322	Schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome	339	0,9%	1,9%
F341	Dysthymia	339	0,9%	1,9%
F412	Angst und depressive Störung, gemischt	323	0,9%	1,8%
F919	Störung des Sozialverhaltens, nicht näher bezeichnet	314	0,9%	1,8%
F431	Posttraumatische Belastungsstörung	306	0,8%	1,7%
F419	Angststörung, nicht näher bezeichnet	298	0,8%	1,7%
F911	Störung des Sozialverhaltens bei fehlenden sozialen Bindungen	296	0,8%	1,7%
F8020	Auditive Verarbeitungs- und Wahrnehmungsstörung [AVWS]	294	0,8%	1,7%
F913	Störung des Sozialverhaltens mit oppositionellem, aufsässigem Verhalten	294	0,8%	1,7%

Zu den häufigsten Diagnosen gehörte der unspezifische Kode F988 Sonstige näher bezeichnete Verhaltens- und emotionale Störungen mit Beginn in der Kindheit und Jugend. Diesem unspezifischen Kode ist u.a. Aufmerksamkeitsstörung ohne Hyperaktivität zugeordnet (aber auch Daumenlutschen, exzessive Masturbation, Nägelkauen und Nasebohren). Auch wenn die nosologische Differenzierung zwischen ADHS einerseits und isolierter Aufmerksamkeitsstörung andererseits wissenschaftlich umstritten ist (die neue amerikanische Klassifikation psychischer Krankheiten DSM V hat diese Differenzierung aufgegegeben und berücksichtigt sie nur noch als Prägnanztypen), so erstrecken sich die Zulassungen von Methylphenidat zumindest formal nicht auf die isolierte Aufmerksamkeitsstörung (so sie denn tatsächlich als eigenständige Entität existiert).

Zu den weiteren häufiger genannten Diagnosen gehören Störungen, die bei ADHS gehäuft als Komorbiditäen beobachtet werden, hier insbesondere Depressionen, andere Entwicklungsstörungen, Angststörungen und Teilleistungsstörungen wie z. B. die Lese-Rechtschreib-Störung (Tabelle 3.10.2.2.6.1). Es kann also nicht ausgeschlossen werden, daß bei einem Teil der Patienten nur die komorbide Störung und nicht die Hauptdiagnose ADHS kodiert wurde. Eher gegen eine solche Interpretation würde aber sprechen, daß die Verordnung von Methylphenidat mit den besonderen Aufwänden des Betäubungsmittelrechts verbunden ist. So

erscheint zumindest möglich, daß ein Teil des Off-Label-Use der Behandlung originärer Depressionen galt; solcher Off-Label-Use wird in der Literatur insbesondere für sog. therapieresistente Depressionen diskutiert.

Aus dem Kapitel G verblieben 26 Diagnosen mit 2.809 Nennungen (bei einer Gruppengröße von n=17.712). Unter den Diagnosen (Tabelle 3.10.2.2.6.2) fanden sich – vielleicht abgesehen von G471 Krankhaft gesteigertes Schlafbedürfnis - keine, die den Off-Label-Use sinnvoll hätten motiviert haben können.

Tabelle 3.10.2.2.6.2: Verordnung von Methylphenidat außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): die genannten Diagnosen aus ICD-Kapitel G (100% der Nennungen aus Kapitel G, 16% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
G439	Migräne, nicht näher bezeichnet	452	16,1%	2,6%
G409	Epilepsie, nicht näher bezeichnet	420	15,0%	2,4%
G479	Schlafstörung, nicht näher bezeichnet	277	9,9%	1,6%
G470	Ein- und Durchschlafstörungen	205	7,3%	1,2%
G442	Spannungskopfschmerz	174	6,2%	1,0%
G403	Generalisierte idiopathische Epilepsie und epileptische Syndrome	145	5,2%	0,8%
G402	Lokalisationsbezogene (fokale) (partielle) symptomatische Epilepsie und epileptische Syndrome mit komplexen fokalen Anfällen	131	4,7%	0,7%
G560	Karpaltunnel-Syndrom	116	4,1%	0,7%
G430	Migräne ohne Aura [Gewöhnliche Migräne]	106	3,8%	0,6%
G431	Migräne mit Aura [Klassische Migräne]	96	3,4%	0,5%
G4739	Schlafapnoe, nicht näher bezeichnet	79	2,8%	0,4%
G4731	Obstruktives Schlafapnoe-Syndrom	63	2,2%	0,4%
G401	Lokalisationsbezogene (fokale) (partielle) symptomatische Epilepsie und epileptische Syndrome mit einfachen fokalen Anfällen	54	1,9%	0,3%
G9388	Sonstige näher bezeichnete Krankheiten des Gehirns	44	1,6%	0,2%
G629	Polyneuropathie, nicht näher bezeichnet	42	1,5%	0,2%
G471	Krankhaft gesteigertes Schlafbedürfnis	41	1,5%	0,2%
G406	Grand-mal-Anfälle, nicht näher bezeichnet (mit oder ohne Petit mal)	39	1,4%	0,2%
G448	Sonstige näher bezeichnete Kopfschmerzsyndrome	39	1,4%	0,2%
G580	Interkostalneuropathie	39	1,4%	0,2%
G809	Infantile Zerebralparese, nicht näher bezeichnet	39	1,4%	0,2%
G819	Hemiparese und Hemiplegie, nicht näher bezeichnet	38	1,4%	0,2%
G510	Fazialisparese	37	1,3%	0,2%
G404	Sonstige generalisierte Epilepsie und epileptische Syndrome	35	1,2%	0,2%
G473	Schlafapnoe	35	1,2%	0,2%
G933	Chronisches Müdigkeitssyndrom	33	1,2%	0,2%

G408	Sonstige Epilepsien	30	1,1%	0,2%
			2809	17712

Aus dem Kapitel R verblieben 59 Diagnosen mit 12.950 Nennungen (bei einer Gruppengröße von n=17.712). Unter den Diagnosen aus ICD-Kapitel R (Tab. 3.10.2.2.6.3) fand sich führend der Kode R463 Hyperaktivität. Sofern man keine unscharfe Kodierung des ADHS durch diesen Kode postuliert, würde es sich um echten Off-Label-Use handeln, denn die einfache Hyperaktivität wird von den zugelassenen Anwendungsgebieten nicht umfasst. Ansonsten fanden sich keine Diagnosen aus Kapitel R, die den Off-Label-Use hätten plausibel motiviert haben können.

Tabelle 3.10.2.2.6.3: Verordnung von Methylphenidat außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): die 10 am häufigsten genannten Diagnosen aus ICD-Kapitel R (52% der Nennungen aus Kapitel R, 38% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
R463	Hyperaktivität	1051	8,1%	5,9%
R51	Kopfschmerz	969	7,5%	5,5%
R104	Sonstige und nicht näher bezeichnete Bauchschmerzen	934	7,2%	5,3%
R11	Übelkeit und Erbrechen	818	6,3%	4,6%
R05	Husten	687	5,3%	3,9%
R32	Nicht näher bezeichnete Harninkontinenz	535	4,1%	3,0%
R509	Fieber, nicht näher bezeichnet	527	4,1%	3,0%
R448	Sonstige und nicht näher bezeichnete Symptome, die die Sinneswahrnehmungen und das Wahrnehmungsvermögen betreffen	510	3,9%	2,9%
R462	Seltsames und unerklärliches Verhalten	408	3,2%	2,3%
R53	Unwohlsein und Ermüdung	360	2,8%	2,0%

Schließlich wurden die Häufigkeiten (Anteil an der Gruppe) der Nennungen aller ICD-Kodes der OLU-Gruppe mit den Häufigkeiten derselben Kodes der ILU-Gruppe verglichen. Alle Kodes der OLU-Gruppe wurden – soweit die Datenschutzregelung erlaubt - auch in der ILU-Gruppe angetroffen. Das bedeutet, daß in der ILU-Gruppe alle Diagnosen als Komorbiditäten oder Diagnosewechsel im Beobachtungszeitraum vertreten waren, die in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use hätten motiviert haben können, sofern es sich nicht um scheinbaren Off-Label-Use infolge unvollständiger Kodierung handelte. 217 Kodes waren in der OLU-Gruppe häufiger als in der ILU-Gruppe und 451 Kodes in der ILU-Gruppe (Abb. 3.10.2.2.6.1). Formallogisch kann nicht davon ausgegangen werden, nur die in der OLU-Gruppe häufigeren Diagnosen kämen als Motiv für einen Off-Label-Use in Frage, denn z.B. eine Komorbidität in der ILU-Gruppe kann sehr wohl in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use initiiert haben.

Zu den – nicht zwangsläufig disjunkten - Diagnosen mit den größten Unterschieden der Häufigkeiten gehörten wie oben diskutiert der Kode F988 Sonstige näher bezeichnete Verhaltens- und emotionale Störungen mit Beginn in der Kindheit und Jugend, der Kode R463 Hyperaktivität, sowie verschiedene Kodes zur Depression (Tab. 3.10.2.2.6.4).

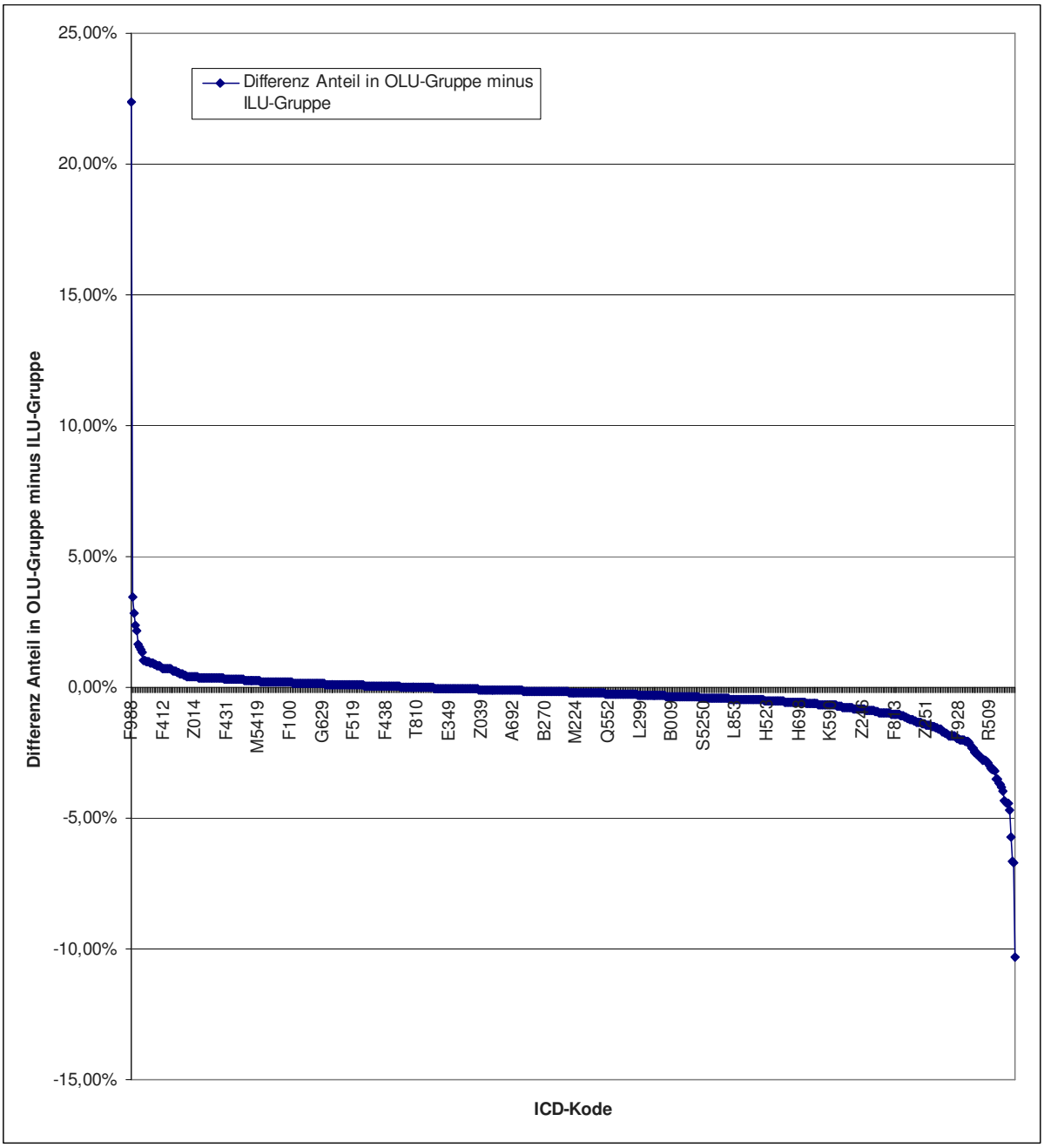


Abbildung 3.10.2.2.6.1: Verordnung von Methylphenidat außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) aller Diagnosen der OLU-Gruppe

Tabelle 3.10.2.2.6.4: Verordnung von Methylphenidat außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Die 10 Diagnosen mit den größten Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) aller Diagnosen (80% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	Differenz Anteil in OLU-Gruppe minus ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an OLU-Gruppe	ErsterWert von ICD_TITEL_2010/2011
F988	22,36%	21,21%	43,57%	Sonstige näher bezeichnete Verhaltens- und emotionale Störungen mit Beginn in der Kindheit und Jugend
F329	3,43%	3,72%	7,15%	Depressive Episode, nicht näher bezeichnet
I1090	2,86%	1,72%	4,57%	Essentielle Hypertonie, nicht näher bezeichnet: Ohne Angabe einer hypertensiven Krise
R463	2,38%	3,55%	5,93%	Hyperaktivität
Z309	2,17%	3,04%	5,22%	Kontrazeptive Maßnahme, nicht näher bezeichnet
Z129	1,64%	1,04%	2,68%	Spezielle Verfahren zur Untersuchung auf Neubildung, nicht näher bezeichnet
N898	1,55%	1,77%	3,32%	Sonstige näher bezeichnete nichtentzündliche Krankheiten der Vagina
F321	1,43%	2,23%	3,66%	Mittelgradige depressive Episode
I1000	1,33%	0,47%	1,81%	Benigne essentielle Hypertonie: Ohne Angabe einer hypertensiven Krise
E1190	1,02%	0,30%	1,33%	Nicht primär insulinabhängiger Diabetes mellitus [Typ-2-Diabetes]: Ohne Komplikationen: Nicht als entgleist bezeichnet

3.10.2.3 Bewertung:

Methylphenidat wurde wahrscheinlich mit etwa 5% off-label verordnet bei Indikationen aus einem breiten Spektrum psychischer Krankheiten, hier besonders nennenswert die isolierte Aufmerksamkeitsstörung, möglicherweise Hyperaktivitätssyndrome, die nicht die Diagnosekriterien für ADHS erfüllten (R463), und Depressionen, wobei aber nicht zu ermessen ist, welchem Anteil eine – durch Nicht-Kodieren der eigentlich indizierenden zugelassenen Nebendiagnose - unvollständige Kodierung zugrunde liegt. Diese gefundenen Indikationen klären etwa 60% des Off-Label-Use auf.

In welchem Maße das Mindestalter unterschritten wurde, konnte aus methodischen Gründen nicht belastbar quantifiziert werden.

Das weibliche Geschlecht hatte einen Anteil von etwa 23% an den Versicherten, was den Erwartungen aus etablierten epidemiologischen Befunden nahezu punktgenau entspricht.

In den Jahren 2010 und 2011 wurden 56,3 bzw. 55,8 Mio. DDD Methylphenidat zu Lasten der GKV verordnet (Abb. 3.10.2.3.1). Gemäß den hier erhobenen Daten wurden in dieser

Beobachtungsperiode 308.050 gesetzlich Versicherte mit Methylphenidat behandelt. Diese Versicherten wurden also nominal im Mittel in der zweijährigen Beobachtungsperiode an 364 Tagen mit Methylphenidat behandelt.

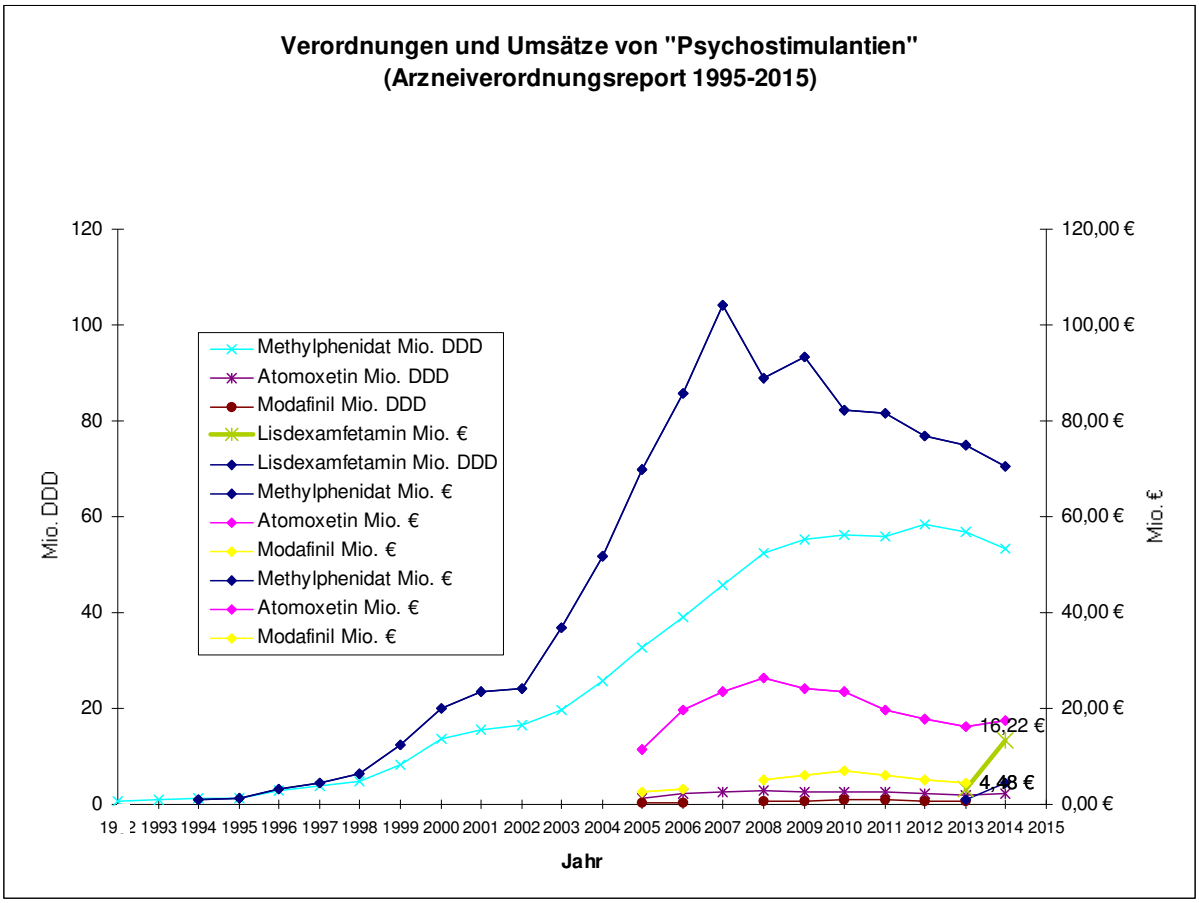


Abbildung 3.10.2.3.1: Verordnungen und Umsätze von Psychostimulantien zu Lasten der GKV im Zeitverlauf (Arzneiverordnungsreport 1995 bis 2015)

Gemäß der GKV-Mitgliederstatistik KM6 waren im Jahre 2011 12.597.532 Versicherte jünger als 20 Jahre. Ignoriert man die unterschiedlichen Altersgrenzen (hier < 18 Jahre) sowie die – kleinen - Verordnungsanteile anderer Wirkstoffe in diesem Indikationsbereich (Abb. 3.10.2.3.1), dann läge die Behandlungsprävalenz mit Methylphenidat bei etwa 2,2%. Das würde knapp der Hälfte der im Kinder- und Jugendgesundheitssurvey (KiGGS) des Robert Koch-Instituts berichteten ADHS-Prävalenz (4,8% als an ADHS leidend diagnostizierte Patienten) entsprechen. Dies ist wegen der unterschiedlichen Altersgrenzen eine Unterschätzung der Behandlungsprävalenz mit Methylphenidat.

3.10.2.3.1 OLU-Relevanz aus Perspektive seltener Krankheiten

Es wurde keine seltene Krankheit identifiziert, bei der Methylphenidat hätte off-label eingesetzt worden sein können.

3.10.2.3.2 OLU-Relevanz aus quantitativer Perspektive

Wahrscheinlich bei etwa 5% (mit nicht zu ermessendem Anteil zugrunde liegender unvollständiger Kodierung) der Verordnungen (mindestens eine Dosis an eine Person) von Methylphenidat galten dem Off-Label-Use am ehesten einer Reihe psychischer Krankheiten, für die überwiegend zugelassene therapeutische Alternativen verfügbar sind, wobei hier Methylphenidat insbesondere bei die Diagnosekriterien von ADHS nicht erfüllender Hyperaktivität, bei Aufmerksamkeitsstörungen ohne Hyperaktivität sowie vermutlich bei therapieresistenten Depressionen eingesetzt wurde.

Die Altersgrenze von 6 Jahren konnte aus methodischen Gründen (Standardabfragen) nicht gewürdigt werden. Dabei ist zu berücksichtigen, daß diese Altersgrenze keine strikte Vorgabe darstellt („sollte nicht bei Kindern unter 6 Jahren angewendet werden. Die Sicherheit und Wirksamkeit wurde in dieser Altersgruppe nicht nachgewiesen“).

Für Erwachsene mit ADHS ist Methylphenidat erst seit 14. April 2011 zugelassen (während die Behandlung der Narkolepsie Erwachsener seit Jahrzehnten zugelassen ist). Diese Zulassung gilt nur für einzelne Fertigarzneimittel mit dem Wirkstoff Methylphenidat, so daß diesbezüglicher Off-Label-Use einzelner Fertigarzneimittel nicht auszuschließen ist. Dieser wäre nur auf Basis der PZN zu ermitteln, nicht auf Basis des hier zugrunde gelegten ATC-Kode. Vor dieser Zulassungserweiterung waren erwachsene Patienten mit ADHS in der Praxis i.w. auf die Verordnung von Methylphenidat auf Privatrezept, also auf eigene Kosten, verwiesen. Indem hier die Berichtsjahre 2010 und 2011 zusammengefasst wurden, kann nicht beurteilt werden, inwieweit vor dem 14. April 2011 Methylphenidat zu Lasten der GKV wegen der Altersbegrenzung off-label verordnet wurde. Es ist zu bezweifeln, daß die hier für die Jahre 2010/2011 gefundene Altersverteilung in den Folgejahren stabil bleiben wird.

3.10.3 Modafinil (N06BA07)

3.10.3.1 Anwendungsgebiete (1998/2012/2015)

angezeigt zur Behandlung von Erwachsenen mit exzessiver Schläfrigkeit, die mit Narkolepsie mit oder ohne Kataplexie einhergeht.

Die optimale Behandlungsdauer ist nicht formal festgeschrieben.

Als Mindestalter wurden 18 Jahre angenommen („Modafinil sollte bei Kindern unter 18 Jahren nicht angewendet werden, da Bedenken zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit vorliegen").

Modafinil wurde im Jahre 2006 aus dem Betäubungsmittelrecht entlassen. Am 27. Januar 2011 hat die Europäischen Kommission die Zulassung der Indikationen obstruktive Schlafapnoe, Schichtarbeitersyndrom und idiopathische Hypersomnie widerrufen. Gemäß Bescheid des BfArM vom 15.3.2011 wurden die Zulassungen der Modafinil-haltigen Arzneimittel zum 01.06.2011 beschränkt auf die Anwendung bei „Erwachsenen mit exzessiver Schläfrigkeit, die mit Narkolepsie, mit und ohne Kataplexie, einhergeht". Die Fach- und die Gebrauchsinformation war zum 01.06.2011 an den Wortlaut der Kommissionsentscheidung (K(2011)578) anzupassen.

Operationalisierung der Anwendungsgebiete:

- G47.4 Narkolepsie und Kataplexie

Kritik der Operationalisierung:

Die Operationalisierbarkeit wurde als sehr gut bewertet, auch wenn Kontraindikationen – wie generell – aus Gründen der Effizienz nicht berücksichtigt werden konnten.

3.10.3.2 Ergebnisse:

3.10.3.2.1 Übersicht: Verordnungen nach Altersgruppen

Mit Modafinil wurden n=10.618 (OLU + ILU) bzw. n=9.199 (ILU + IOLU) behandelt (Tab. 3.10.3.2.1.1). Bei 99,84% der Patienten standen der Auswertung ambulant und ggf. anläßlich eines stationären Aufenthaltes im Beobachtungszeitraum kodierte Diagnosen, bei dem Rest ausschließlich anläßlich eines stationären Aufenthaltes kodierte Diagnosen zur Verfügung. Patienten mit IOLU machten etwa 77% der OLU-Patienten aus; weshalb auf gesonderte Sichtung der Diagnosen in der IOLU-Gruppe verzichtet wurde. In erster Betrachtung gemäß Operationalisierung betrug ILU 41%, OLU 59% und IOLU 53%.

Tabelle 3.10.3.2.1.1: Verordnung von Modafinil im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU)

	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU	Anteil IOLU an OLU	Anteil ambulant
	4827	4372	6246	77,28%	
total	9199		10618		
total	52,5%	41,2%	58,8%		
ambulant	4903	4273	6328	77,48%	

	9176		10601		
	53,4%	40,3%	59,7%		99,84%

Die drei Gruppen (ILU, OLU, IOLU) wiesen – soweit die Datenschutzregelung dies ermessen lässt – ähnliche Altersverteilungen mit Häufungen in der 5. und 8. Dekade auf (Tab. 3.10.3.2.1.2, Abb. 3.10.3.2.2.1).

Tabelle 3.10.3.2.1.2: Verordnung von Modafinil im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU
< 1			
1 < 14	30	30	30
14 < 18	30	68	30
18 < 30	492	899	615
30 < 40	737	754	933
40 < 50	1173	911	1545
50 < 60	1114	742	1442
60 < 70	631	534	831
70 < 80	497	333	653
80 < 90	147	103	180
90 < 100	30	30	30
>= 100			
subtotal min	4794	4346	6202
subtotal max	4881	4404	6289
total min	9140		10548
total max	9285		10693
total min	52,5%	41,2%	58,8%
total max	52,6%	41,2%	58,8%

3.10.3.2.2 Übersicht: Verordnungen nach Geschlecht und Altersgruppen

Bei einem Anteil des weiblichen Geschlechts von etwa 46% („1“) lag die Quote des OLU beim männlichen Geschlecht („2“) um etwa relativ 4% höher als beim weiblichen (Tab. 3.10.3.2.2.1, Abb. 3.10.3.2.2.1). Die im wesentlichen ausgeglichene Geschlechtsverteilung entspricht epidemiologischen Befunden zur Krankheitsprävalenz.

Tabelle 3.10.3.2.2.1: Verordnung von Modafinil im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht (1=w, 2=m) (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	SEX	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU	SEX	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU
< 1	1				2	0	0	0
1 < 14	1	30	30	30	2	30	30	30
14 < 18	1	30	43	30	2	30	30	30
18 < 30	1	250	454	300	2	242	445	315

30 < 40	1	397	375	496	2	340	379	437
40 < 50	1	558	386	743	2	615	525	802
50 < 60	1	471	317	592	2	643	425	850
60 < 70	1	232	241	298	2	399	293	533
70 < 80	1	209	176	265	2	288	157	388
80 < 90	1	76	58	89	2	71	45	91
90 < 100	1	30	30	30	2	30	30	30
>= 100	1				2	0	0	0
subtotal min		2196	2052	2786		2601	2272	3419
subtotal max		2283	2110	2873		2688	2359	3506
total min		4248		4838		4873		5691
total max		4393		4983		5047		5865
total min		51,7%	42,4%	57,6%		53,4%	39,9%	60,1%
total max		52,0%	42,3%	57,7%		53,3%	40,2%	59,8%
total min								10529
total max								10848
total min				45,9%				54,1%
total max				45,9%				54,1%

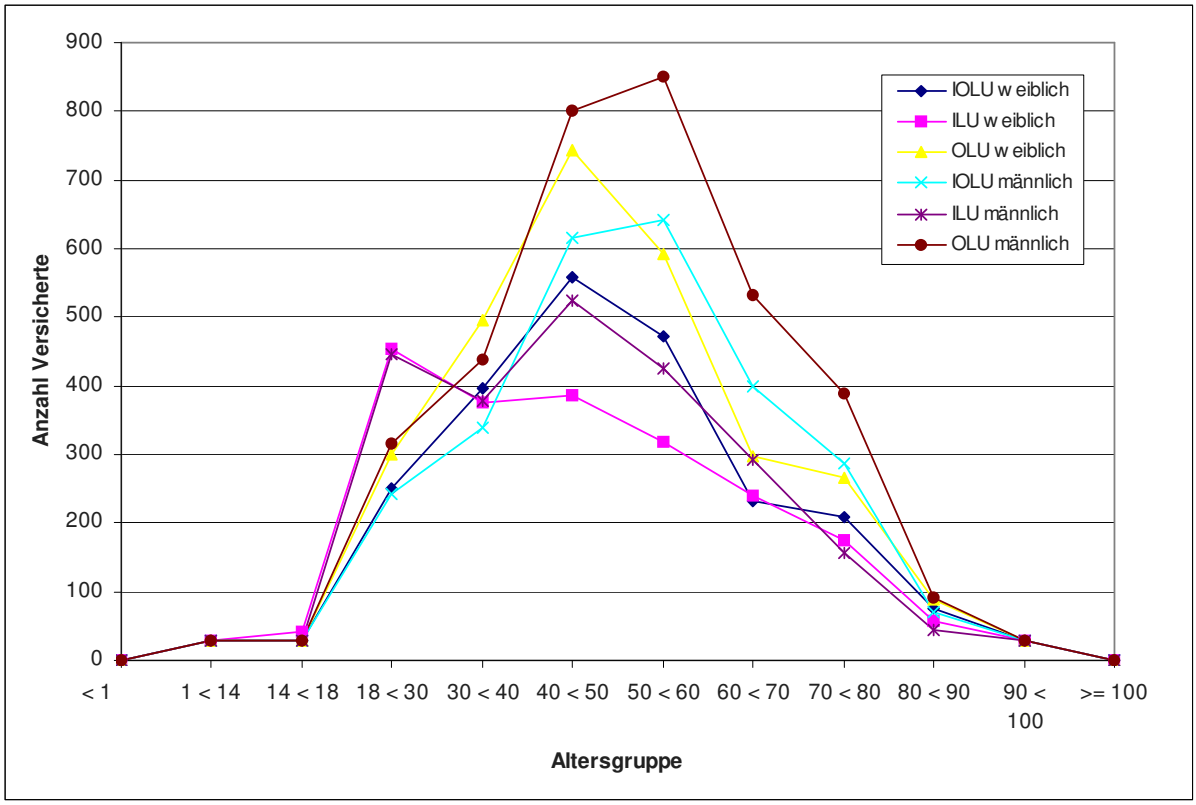


Abbildung 3.10.3.2.2.1: Verordnung von Modafinil im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht

3.10.3.2.3 Analyse der Diagnosen in der In-Label-Gruppe

In der ILU-Gruppe fanden sich 4.372 Nennungen von Kodes gemäß Operationalisierung, also erwartungsgemäß der Größe der ILU-Gruppe (Tab. 3.10.3.2.3.1) entsprechend.

Tabelle 3.10.3.2.3.1: Verordnung von Modafinil im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU): Versicherte mit Nennung der Indikationen

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen	Anteil an ILU total
G474	Narkolepsie und Kataplexie	4372	100,0%	100,00%
			4372	
			ILU total	4372

3.10.3.2.4 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen

Das Mindestalter gemäß zugelassenen Anwendungsgebieten wurde mit 18 Jahren angenommen. Gemäß Tabellen 3.10.3.2.2.1 und 3.10.3.2.4.1 waren, soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung zulässt, 6%o bis 14%o der Patienten jünger als 18 Jahre.

Tabelle 3.10.3.2.4.1: Verordnung von Modafinil im Alter von <18 Jahren (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	IOLU	ILU	OLU	ILU+OLU
< 1 min	0,00000%	0,00000%	0,00000%	0,000%
1 < 14 min	0,01094%	0,00948%	0,00948%	0,019%
14 < 18 min	0,01094%	0,64467%	0,00948%	0,654%
< 1 max	0,00000%	0,00000%	0,00000%	0,000%
1 < 14 max	0,32310%	0,28056%	0,28056%	0,561%
14 < 18 max	0,32310%	0,63593%	0,28056%	0,916%
AGEGROUP	IOLU	ILU	OLU	ILU+OLU
0 < 18 min	0,02188%	0,65415%	0,01896%	0,673%
0 < 18 max	0,64620%	0,91649%	0,56111%	1,478%

3.10.3.2.5 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen nach Geschlecht

Das Mindestalter gemäß zugelassenen Anwendungsgebieten wurde mit 18 Jahren angenommen. Gemäß Tab. 3.10.3.2.2.1 und Tab. 3.10.3.2.5.1 ließ sich infolge der Datenschutzregelung nicht belastbar prüfen, ob sich die Geschlechtsverteilung im Alter unter 18 Jahren unterschied und ob sich die Geschlechter hier im Off-Label-Use unterschieden.

Tabelle 3.10.3.2.5.1: Verordnung von Modafinil bei Kindern und Jugendlichen als Anteil aller Verordnungen gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU), differenziert nach Geschlecht (max/min gemäß Datenschutzregelung; 1=w, 2=m).

AGEGROUP	SEX	IOLU	ILU	OLU	SEX	IOLU	ILU	OLU
< 1 min	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%
1 < 14 min	1	0,024%	0,021%	0,021%	2	0,021%	0,018%	0,018%
14 < 18 min	1	0,024%	0,889%	0,021%	2	0,021%	0,018%	0,018%
< 1 max	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%
1 < 14 max	1	0,683%	0,602%	0,602%	2	0,594%	0,512%	0,512%
14 < 18 max	1	0,683%	0,863%	0,602%	2	0,594%	0,512%	0,512%
AGEGROUP	SEX	IOLU	ILU	OLU	SEX	IOLU	ILU	OLU

0 < 18 min	1	0,047%	0,909%	0,041%	2	0,041%	0,035%	0,035%
0 < 18 max	1	1,366%	1,465%	1,204%	2	1,189%	1,023%	1,023%

3.10.3.2.6 Analyse der Diagnosen in der Off-Label-Gruppe

In der OLU-Gruppe waren 668 Diagnosen mit 109.582 Nennungen zu sichten. Von den 668 Diagnosen wurden unter der Annahme, daß es sich mit hoher Wahrscheinlichkeit um somatische Komorbiditäten ohne direkten Bezug zur Verordnung von Modafinil handelte, nur diejenigen geprüft, die psychische und neurologische Krankheiten oder Symptome adressieren (also aus Kapitel F und G und R der ICD).

Damit verblieben aus dem Kapitel F 60 Diagnosen mit 13.323 Nennungen (bei einer Gruppengröße von n=6.246). Damit war ein kleinerer Teil der nach ICD kodierbaren psychischen Krankheiten – abgesehen von derjenigen, die den in-label-use definiert – vertreten.

Tabelle 3.10.3.2.6.1: Verordnung von Modafinil außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): die 30 am häufigsten genannten Diagnosen aus Kapitel F (83% der Nennungen, 178% der OLU-Gruppe)

ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
Depressive Episode, nicht näher bezeichnet	1802	13,5%	28,9%
Mittelgradige depressive Episode	807	6,1%	12,9%
Somatoforme Störung, nicht näher bezeichnet	667	5,0%	10,7%
Neurasthenie	629	4,7%	10,1%
Anpassungsstörungen	580	4,4%	9,3%
Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig mittelgradige Episode	498	3,7%	8,0%
Schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome	479	3,6%	7,7%
Dysthymia	475	3,6%	7,6%
Psychische und Verhaltensstörungen durch Tabak: Schädlicher Gebrauch	428	3,2%	6,9%
Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode ohne psychotische Symptome	350	2,6%	5,6%
Angst und depressive Störung, gemischt	330	2,5%	5,3%
Chronische Schmerzstörung mit somatischen und psychischen Faktoren	298	2,2%	4,8%
Leichte depressive Episode	287	2,2%	4,6%
Rezidivierende depressive Störung, nicht näher bezeichnet	287	2,2%	4,6%
Somatisierungsstörung	286	2,1%	4,6%
Sonstige depressive Episoden	278	2,1%	4,5%
Angststörung, nicht näher bezeichnet	236	1,8%	3,8%
Versagen genitaler Reaktionen	231	1,7%	3,7%
Akute Belastungsreaktion	206	1,5%	3,3%
Nichtorganische Insomnie	206	1,5%	3,3%
Nicht näher bezeichnete Demenz	198	1,5%	3,2%
Panikstörung [episodisch paroxysmale Angst]	194	1,5%	3,1%

Nicht näher bezeichnete organische psychische Störung aufgrund einer Schädigung oder Funktionsstörung des Gehirns oder einer körperlichen Krankheit	191	1,4%	3,1%
Generalisierte Angststörung	186	1,4%	3,0%
Nichtorganische Hypersomnie	185	1,4%	3,0%
Einfache Aktivitäts- und Aufmerksamkeitsstörung	182	1,4%	2,9%
Leichte kognitive Störung	164	1,2%	2,6%
Psychische und Verhaltensstörungen durch Tabak: Abhängigkeitssyndrom	149	1,1%	2,4%
Sonstige somatoforme Störungen	148	1,1%	2,4%
Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig leichte Episode	143	1,1%	2,3%

Zu den häufigsten Diagnosen gehörten verschiedene depressive Syndrome.

Aus dem Kapitel G verblieben 56 Diagnosen mit 14.873 Nennungen (bei einer Gruppengröße von n=6.246). Unter den Diagnosen (Tabelle 3.10.3.2.6.2) fanden sich zahlreiche, die den Off-Label-Use hätten motiviert haben können. Anscheinend scheint implizit oder explizit insbesondere Fatigue bei multipler Sklerose adressiert worden zu sein (trotz negativer Evidenz in der Literatur), hier auch explizit als Kodes G2010 Krankhaft gesteigertes Schlafbedürfnis und G2090 Chronisches Müdigkeitssyndrom.

Tabelle 3.10.3.2.6.2: Verordnung von Modafinil außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): die 20 am häufigsten genannten Diagnosen aus ICD-Kapitel G (76% der Nennungen aus Kapitel G, 180% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
G040	Schlafapnoe, nicht näher bezeichnet	1432	9,6%	22,9%
G049	Obstruktives Schlafapnoe-Syndrom	1268	8,5%	20,3%
G2000	Multiple Sklerose, nicht näher bezeichnet	1267	8,5%	20,3%
G2010	Krankhaft gesteigertes Schlafbedürfnis	846	5,7%	13,5%
G2090	Chronisches Müdigkeitssyndrom	746	5,0%	11,9%
G258	Multiple Sklerose mit vorherrschend schubförmigem Verlauf: Ohne Angabe einer akuten Exazerbation oder Progression	690	4,6%	11,0%
G2580	Schlafapnoe	557	3,7%	8,9%
G2581	Schlafstörung, nicht näher bezeichnet	556	3,7%	8,9%
G350	Ein- und Durchschlafstörungen	517	3,5%	8,3%
G351	Multiple Sklerose mit vorherrschend schubförmigem Verlauf: Mit Angabe einer akuten Exazerbation oder Progression	440	3,0%	7,0%
G3510	Syndrom der unruhigen Beine [Restless-Legs-Syndrom]	383	2,6%	6,1%
G3511	Migräne, nicht näher bezeichnet	380	2,6%	6,1%
G352	Polyneuropathie, nicht näher bezeichnet	373	2,5%	6,0%
G3520	Erstmanifestation einer multiplen Sklerose	343	2,3%	5,5%
G3521	Karpaltunnel-Syndrom	324	2,2%	5,2%

G3530	Multiple Sklerose mit sekundär-chronischem Verlauf: Ohne Angabe einer akuten Exazerbation oder Progression	246	1,7%	3,9%
G3531	Sonstige Schlafapnoe	240	1,6%	3,8%
G359	Multiple Sklerose mit primär-chronischem Verlauf: Ohne Angabe einer akuten Exazerbation oder Progression	216	1,5%	3,5%
G401	Spannungskopfschmerz	211	1,4%	3,4%
G402	Multiple Sklerose mit sekundär-chronischem Verlauf: Mit Angabe einer akuten Exazerbation oder Progression	208	1,4%	3,3%

Aus dem Kapitel R verblieben 55 Diagnosen mit 9.217 Nennungen (bei einer Gruppengröße von n=6.246). Unter den Diagnosen aus ICD-Kapitel R (Tab. 3.10.3.2.6.3) fanden sich keine, die den Off-Label-Use hätten plausibel motiviert haben können.

Tabelle 3.10.3.2.6.3: Verordnung von Modafinil außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): die 10 am häufigsten genannten Diagnosen aus ICD-Kapitel R (44% der Nennungen aus Kapitel R, 65% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
R522	Sonstiger chronischer Schmerz	677	7,3%	10,8%
R53	Unwohlsein und Ermüdung	616	6,7%	9,9%
R32	Nicht näher bezeichnete Harninkontinenz	487	5,3%	7,8%
R42	Schwindel und Taumel	455	4,9%	7,3%
R51	Kopfschmerz	419	4,5%	6,7%
R268	Sonstige und nicht näher bezeichnete Störungen des Ganges und der Mobilität	312	3,4%	5,0%
R11	Übelkeit und Erbrechen	287	3,1%	4,6%
R104	Sonstige und nicht näher bezeichnete Bauchschmerzen	286	3,1%	4,6%
R391	Sonstige Miktionsstörungen	268	2,9%	4,3%
R060	Dyspnoe	264	2,9%	4,2%

Schließlich wurden die Häufigkeiten (Anteil an der Gruppe) der Nennungen aller ICD-Kodes der OLU-Gruppe mit den Häufigkeiten derselben Kodes der ILU-Gruppe verglichen. 193 Kodes der OLU-Gruppe wurden – soweit die Datenschutzregelung erlaubt - in der ILU-Gruppe nicht angetroffen. Das bedeutet, daß in der ILU-Gruppe die übrigen 475 Diagnosen als Komorbiditäten oder Diagnosewechsel im Beobachtungszeitraum vertreten waren, die in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use hätten motiviert haben können, sofern es sich nicht um scheinbaren Off-Label-Use infolge unvollständiger Kodierung handelte. Im Ergebnis waren 388 Kodes in der OLU-Gruppe häufiger als in der ILU-Gruppe und 280 Kodes in der ILU-Gruppe (Abb. 3.10.3.2.6.1). Formallogisch kann nicht davon ausgegangen werden, nur die in der OLU-Gruppe häufigeren Diagnosen kämen als Motiv für einen Off-Label-Use in Frage, denn z.B. eine Komorbidität in der ILU-Gruppe kann sehr wohl in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use initiiert haben.

Zu den – nicht zwangsläufig disjunkten – Diagnosen, die nur in der OLU-Gruppe genannt worden waren, gehörten insbesondere solche aus dem Bereich der Multiplen Sklerose. Zu den – nicht zwangsläufig disjunkten – Diagnosen mit den größten Unterschieden der Häufigkeiten gehörten wiederum solche aus dem Bereich der Multiplen Sklerose, der Kode G933 Chronisches Müdigkeitssyndrom, sowie depressive Störungen (Tab. 3.10.3.2.6.4).

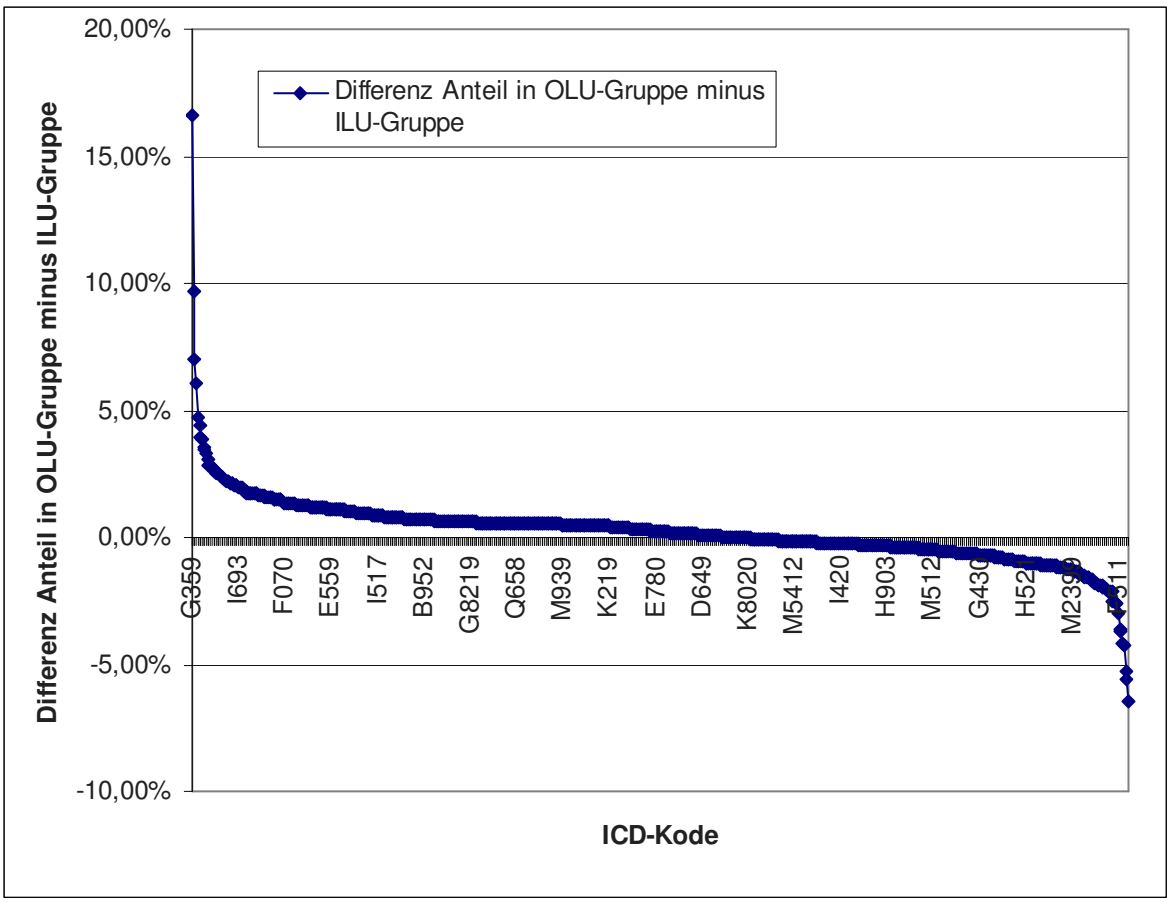


Abbildung 3.10.3.2.6.1: Verordnung von Modafinil außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) aller Diagnosen der OLU-Gruppe

Tabelle 3.10.3.2.6.4: Verordnung von Modafinil außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Die 30 Diagnosen mit den größten Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) aller Diagnosen (225% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	Differenz Anteil in OLU-Gruppe minus ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an OLU-Gruppe	ErsterWert von ICD_TITEL_2010/2011
G359	16,65%	3,64%	20,28%	Multiple Sklerose, nicht näher bezeichnet

G3510	9,67%	1,37%	11,05%	Multiple Sklerose mit vorherrschend schubförmigem Verlauf: Ohne Angabe einer akuten Exazerbation oder Progression
G3511	7,04%	0,00%	7,04%	Multiple Sklerose mit vorherrschend schubförmigem Verlauf: Mit Angabe einer akuten Exazerbation oder Progression
G933	6,04%	5,90%	11,94%	Chronisches Müdigkeitssyndrom
G350	4,69%	0,80%	5,49%	Erstmanifestation einer multiplen Sklerose
I1090	4,45%	29,41%	33,86%	Essentielle Hypertonie, nicht näher bezeichnet: Ohne Angabe einer hypertensiven Krise
G3530	3,94%	0,00%	3,94%	Multiple Sklerose mit sekundär-chronischem Verlauf: Ohne Angabe einer akuten Exazerbation oder Progression
I1000	3,83%	15,51%	19,34%	Benigne essentielle Hypertonie: Ohne Angabe einer hypertensiven Krise
R32	3,57%	4,23%	7,80%	Nicht näher bezeichnete Harninkontinenz
G3520	3,46%	0,00%	3,46%	Multiple Sklerose mit primär-chronischem Verlauf: Ohne Angabe einer akuten Exazerbation oder Progression
G3531	3,33%	0,00%	3,33%	Multiple Sklerose mit sekundär-chronischem Verlauf: Mit Angabe einer akuten Exazerbation oder Progression
G351	3,06%	0,00%	3,06%	Multiple Sklerose mit vorherrschend schubförmigem Verlauf
G819	2,83%	0,00%	2,83%	Hemiparese und Hemiplegie, nicht näher bezeichnet
R522	2,81%	8,03%	10,84%	Sonstiger chronischer Schmerz
R139	2,79%	0,00%	2,79%	Sonstige und nicht näher bezeichnete Dysphagie
G049	2,71%	0,00%	2,71%	Enzephalitis, Myelitis und Enzephalomyelitis, nicht näher bezeichnet
N319	2,58%	1,88%	4,45%	Neuromuskuläre Dysfunktion der Harnblase, nicht näher bezeichnet
R15	2,53%	1,65%	4,18%	Stuhlinkontinenz
N3942	2,50%	1,74%	4,24%	Dranginkontinenz
E876	2,49%	3,06%	5,56%	Hypokaliämie
R471	2,42%	0,00%	2,42%	Dysarthrie und Anarthrie
F329	2,39%	26,46%	28,85%	Depressive Episode, nicht näher bezeichnet
K590	2,34%	3,20%	5,54%	Obstipation

G8243	2,29%	0,00%	2,29%	Spastische Tetraparese und Tetraplegie: Chronische inkomplette Querschnittlähmung
R201	2,21%	0,69%	2,90%	Hypästhesie der Haut
F332	2,20%	3,41%	5,60%	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode ohne psychotische Symptome
Z998	2,19%	0,71%	2,90%	Langzeitige Abhängigkeit von sonstigen unterstützenden Apparaten, medizinischen Geräten oder Hilfsmitteln
G811	2,15%	0,00%	2,15%	Spastische Hemiparese und Hemiplegie
I4811	2,11%	0,00%	2,11%	Vorhofflimmern: Chronisch
I639	2,11%	0,00%	2,11%	Hirninfarkt, nicht näher bezeichnet

3.10.3.3 Bewertung:

Indem die Zulassung der Indikationen obstruktive Schlafapnoe, Schichtarbeitersyndrom und idiopathische Hypersomnie zum 01.06.2011 widerrufen wurden, ist der diesbezügliche Off-Label-Use im Beobachtungszeitraum 2010 und 2011 nicht quantifizierbar. Ignoriert man die unterjährige Änderung, so reduziert sich der apparente Off-Label-Use (OLU-Gruppe) um höchstens 50% (Tab. 3.10.3.3.1). Modafinil wurde also im Beobachtungszeitraum 2010 und 2011 wahrscheinlich mit etwa 30% off-label verordnet bei Indikationen aus einem breiten Spektrum von Krankheiten, hier besonders nennenswert Fatigue (implizit oder explizit) bei multipler Sklerose sowie Depressionen (hier am ehesten als Augmentationstherapie, also adjuvant zu Antidepressiva, wie in der Literatur diskutiert). Es ist nicht zu ermessen, welchem Anteil eine – durch Nicht-Kodieren der eigentlich indizierenden zugelassenen Nebendiagnose - unvollständige Kodierung zugrunde liegt. Somit muss offen bleiben, inwieweit diese gefundenen Indikationen den Off-Label-Use aufklären.

Tabelle 3.10.3.3.1: Verordnung von Modafinil bei den zum 01.06.2011 widerrufenen Indikationen obstruktive Schlafapnoe, Schichtarbeitersyndrom und idiopathische Hypersomnie (da die Kodes nicht zwangsläufig disinkt sind, kann nur konservativ geschätzt werden) in den Jahren 2010 und 2011

ICD_CODE	Differenz Anteil in OLU-Gruppe minus ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an OLU-Gruppe	ErsterWert von ICD_TITEL_2010/2011
F511	-2,99%	5,95%	2,96%	Nichtorganische Hypersomnie
G471	-6,45%	19,99%	13,54%	Krankhaft gesteigertes Schlafbedürfnis
G472	-0,39%	3,34%	2,95%	Störungen des Schlaf-Wach-Rhythmus
G473	0,34%	8,58%	8,92%	Schlafapnoe
G4730	0,19%	2,90%	3,09%	Zentrales Schlafapnoe-Syndrom
G4731	1,18%	19,12%	20,30%	Obstruktives Schlafapnoe-Syndrom
G4732	0,50%	0,00%	0,50%	Schlafbezogenes Hypoventilations-Syndrom
G4738	-1,05%	4,89%	3,84%	Sonstige Schlafapnoe
G4739	1,75%	21,18%	22,93%	Schlafapnoe, nicht näher bezeichnet
G479	-0,25%	9,15%	8,90%	Schlafstörung, nicht näher bezeichnet

Z56	1,19%	0,85%	2,03%	Kontaktanlässe mit Bezug auf das Berufsleben

Das Mindestalter von 18 Jahren wurde bei 6‰ bis 14‰ (Datenschutzregelung) unterschritten.

Die ausgeglichene Geschlechtsverteilung entsprach den epidemiologischen Daten zur Narkolepsie, während in der OLU-Gruppe das männliche Geschlecht überwog.

3.10.3.3.1 OLU-Relevanz aus Perspektive seltener Krankheiten

Es wurde keine seltene Krankheit identifiziert, bei der Modafinil hätte off-label eingesetzt worden sein können.

3.10.3.3.2 OLU-Relevanz aus quantitativer Perspektive

Wahrscheinlich bei etwa 30% (mit nicht zu ermessendem Anteil zugrunde liegender unvollständiger Kodierung) der Verordnungen (mindestens eine Dosis an eine Person) von Modafinil galten dem Off-Label-Use insbesondere bei Fatigue im Zusammenhang mit Multipler Sklerose sowie – vermutlich als Augmentationstherapie – bei depressiven Syndromen.

Das Mindestalter von 18 Jahren wurde bei 6‰ bis 14‰ (Datenschutzregelung) unterschritten.

3.11 Antidementiva - Nootropika

3.11.1 Donepezil (N06DA02)

3.11.1.1 Anwendungsgebiete (1997/2007/2016)

Donepezil ist indiziert zur symptomatischen Behandlung der leichten bis mittelschweren Alzheimer-Demenz.

Die optimale Behandlungsdauer ist nicht formal festgeschrieben.

Als Mindestalter wurden 18 Jahre angenommen („Donepezil wird nicht zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen empfohlen.“).

Operationalisierung der Anwendungsgebiete:

- F00.- Demenz bei Alzheimer-Krankheit (G30.-†)
- G30.- Alzheimer-Krankheit (F00.-*)

Kritik der Operationalisierung:

Die Operationalisierbarkeit wurde nur als gut bewertet, weil sich der Schweregrad der Demenz nicht mittels ICD-Kodes abbilden lässt.

3.11.1.2 Ergebnisse:

3.11.1.2.1 Übersicht: Verordnungen nach Altersgruppen

Mit Donepezil wurden n=114.096 (OLU + ILU) bzw. n=106.377 (ILU + IOLU) behandelt (Tab. 3.11.1.2.1.1). Bei 99,90% der Patienten standen der Auswertung ambulant und ggf. anläßlich eines stationären Aufenthaltes im Beobachtungszeitraum kodierte Diagnosen, bei dem Rest ausschließlich anläßlich eines stationären Aufenthaltes kodierte Diagnosen zur Verfügung. Patienten mit IOLU machten etwa 76% der OLU-Patienten aus, weshalb auf gesonderte Sichtung der Diagnosen in der IOLU-Gruppe verzichtet wurde. In erster Betrachtung gemäß Operationalisierung betrug ILU 72%, OLU 28% und IOLU 23%.

Tabelle 3.11.1.2.1.1: Verordnung von Donepezil im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU)

	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU	Anteil IOLU an OLU	Anteil ambulant
	23906	82471	31625	75,59%	
total	106377		114096		
total	22,5%	72,3%	27,7%		
ambulant	27630	77430	36551	75,59%	
	105060		113981		
	26,3%	67,9%	32,1%		99,90%

Die drei Gruppen (ILU, OLU, IOLU) wiesen – soweit die Datenschutzregelung dies ermessen lässt – ähnliche Altersverteilungen mit Häufungen in der 8. bis 9. Dekade auf (Tab. 3.11.1.2.1.2, Abb. 3.11.1.2.2.1).

Tabelle 3.11.1.2.1.2: Verordnung von Donepezil im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU
< 1			
1 < 14	30		30
14 < 18	30		30
18 < 30	30	30	30
30 < 40	39	30	48
40 < 50	158	109	201
50 < 60	564	1228	722
60 < 70	1762	6026	2249
70 < 80	8855	31950	11394
80 < 90	10907	38194	14747
90 < 100	1587	4917	2220
>= 100	30	36	30
subtotal min	23876	82462	31585
subtotal max	23992	82520	31701
total min	106338		114047
total max	106512		114221
total min	22,5%	72,3%	27,7%
total max	22,5%	72,2%	27,8%

3.11.1.2.2 Übersicht: Verordnungen nach Geschlecht und Altersgruppen

Bei einem Anteil des weiblichen Geschlechts von etwa 65% („1“) war die Quote des OLU beim männlichen Geschlecht mit etwa 29% um relativ etwa 12% höher als beim weiblichen (Tab. 3.11.1.2.2.1, Abb. 3.11.1.2.2.1).

Tabelle 3.11.1.2.2.1: Verordnung von Donepezil im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht (1=w, 2=m) (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	SEX	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU	SEX	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU
< 1	1				2	0	0	0
1 < 14	1				2	30	0	30
14 < 18	1	30		30	2	0	0	30
18 < 30	1	30	30	30	2	30	30	30
30 < 40	1	30	30	30	2	30	30	30
40 < 50	1	69	59	94	2	89	50	107
50 < 60	1	277	620	341	2	287	608	381
60 < 70	1	857	3244	1075	2	905	2782	1174
70 < 80	1	4751	18729	6125	2	4104	13221	5269

80 < 90	1	7467	27089	10171	2	3440	11105	4576
90 < 100	1	1288	4084	1813	2	299	833	407
>= 100	1	30	32	30	2	30	30	30
subtotal min		14713	53859	19623		9128	28602	11919
subtotal max		14829	53917	19739		9244	28689	12064
total min		68572		73482		37730		40521
total max		68746		73656		37933		40753
total min		21,5%	73,3%	26,7%		24,2%	70,6%	29,4%
total max		21,6%	73,2%	26,8%		24,4%	70,4%	29,6%
total min								114003
total max								114409
total min				64,5%				35,5%
total max				64,4%				35,6%

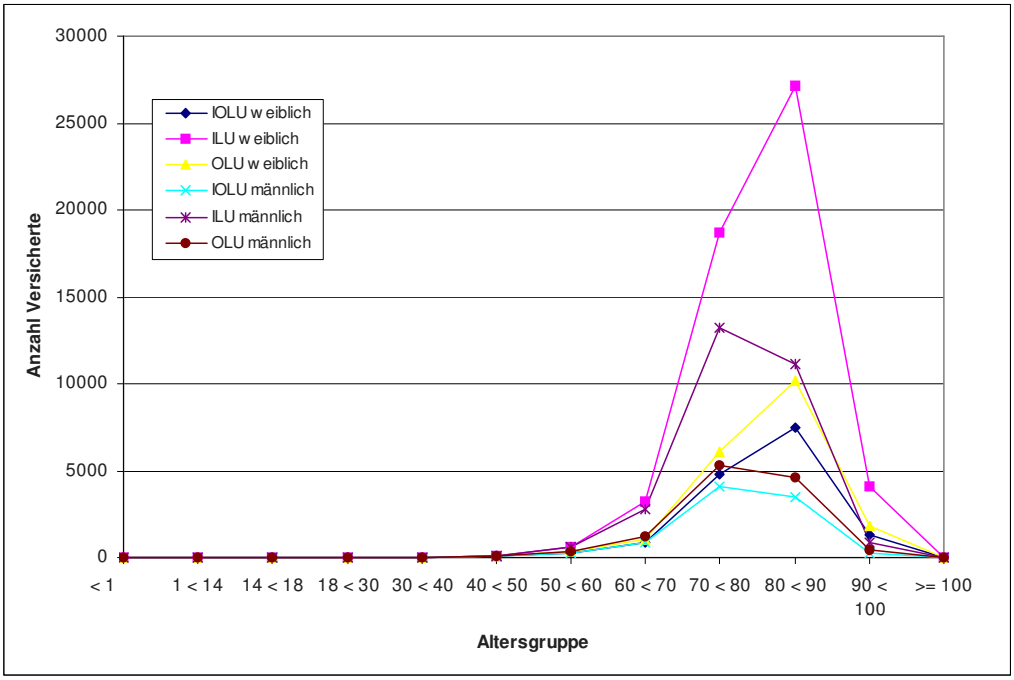


Abbildung 3.11.1.2.2.1: Verordnung von Donepezil im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht

3.11.1.2.3 Analyse der Diagnosen in der In-Label-Gruppe

In der ILU-Gruppe fanden sich 200.931 Nennungen von Kodes gemäß Operationalisierung, also mehr als das Doppelte der Größe der ILU-Gruppe (Tab. 3.11.1.2.3.1). Ursachen können grundsätzlich nur Mehrfachkodierungen sein, also Komorbiditäten und oder infolge zwischen Ärzten und über die Quartale variierender Kodiergewohnheiten wechselnde Kodes, auch unterschiedliche Kodes zum selben Sachverhalt. Bei den Demenzen vom Alzheimer-Typ trägt aber entscheidend bei, daß die entsprechenden Kodes aus ICD-Kapitel F parallel mit den ätiologischen Kodes aus ICD-Kapitel G zu kodieren sind (Kreuz-Stern-Systematik). Jedenfalls ist sicher, daß jedem Versicherten der ILU-Gruppe mindestens einmal einer dieser In-Label-Kodes zugeordnet wurde.

Tabelle 3.11.1.2.3.1: Verordnung von Donepezil im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU): Versicherte mit Nennung der Indikationen

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen	Anteil an ILU total
F000	Demenz bei Alzheimer-Krankheit, mit frühem Beginn (Typ 2)	7458	3,7%	9,04%
F001	Demenz bei Alzheimer-Krankheit, mit spätem Beginn (Typ 1)	48268	24,0%	58,53%
F002	Demenz bei Alzheimer-Krankheit, atypische oder gemischte Form	16310	8,1%	19,78%
F009	Demenz bei Alzheimer-Krankheit, nicht näher bezeichnet	23663	11,8%	28,69%
G300	Alzheimer-Krankheit mit frühem Beginn	8194	4,1%	9,94%
G301	Alzheimer-Krankheit mit spätem Beginn	48411	24,1%	58,70%
G308	Sonstige Alzheimer-Krankheit	14120	7,0%	17,12%
G309	Alzheimer-Krankheit, nicht näher bezeichnet	34507	17,2%	41,84%
			200931	
			ILU total	82471

Quantitativ führend war die Alzheimer-Krankheit mit spätem Beginn, deren Anteil aber gemäß epidemiologischen Erhebungen eigentlich größer ist; eine mögliche Erklärung gibt der Trend zu unspezifischem Kodieren (z.B. G309 mit über 40%).

3.11.1.2.4 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen

Das Mindestalter gemäß zugelassenen Anwendungsgebieten wurde mit 18 Jahren angenommen. Gemäß Tabellen 3.11.1.2.2.1 und 3.11.1.2.4.1 waren, soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung zulässt, etwa 0,02%o bis 0,5%o der Patienten (was 2 bis 60 Patienten entspricht) jünger als 18 Jahre.

Tabelle 3.11.1.2.4.1: Verordnung von Donepezil im Alter von <18 Jahren (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	IOLU	ILU	OLU	ILU+OLU
< 1 min	0,00000%	0,00000%	0,00000%	0,000%
1 < 14 min	0,00094%	0,00000%	0,00088%	0,001%
14 < 18 min	0,00094%	0,00000%	0,00088%	0,001%
< 1 max	0,00000%	0,00000%	0,00000%	0,000%
1 < 14 max	0,02817%	0,00000%	0,02626%	0,026%
14 < 18 max	0,02817%	0,00000%	0,02626%	0,026%
AGEGROUP	IOLU	ILU	OLU	ILU+OLU
0 < 18 min	0,00188%	0,00000%	0,00175%	0,002%
0 < 18 max	0,05633%	0,00000%	0,05253%	0,053%

3.11.1.2.5 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen nach Geschlecht

Das Mindestalter gemäß zugelassenen Anwendungsgebieten wurde mit 18 Jahren angenommen. Gemäß Tab. 3.11.1.2.2.1 und Tab. 3.11.1.2.5.1 war der Umfang des Off-Label-Use bezüglich des

Anwendungsgebietes zwischen den Geschlechtern vergleichbar, soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung erlaubt.

Tabelle 3.11.1.2.5.1: Verordnung von Donepezil bei Kindern und Jugendlichen als Anteil aller Verordnungen gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU), differenziert nach Geschlecht (max/min gemäß Datenschutzregelung; 1=w, 2=m).

AGEGROUP	SEX	IOLU	ILU	OLU	SEX	IOLU	ILU	OLU
< 1 min	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%
1 < 14 min	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,003%	0,000%	0,002%
14 < 18 min	1	0,001%	0,000%	0,001%	2	0,000%	0,000%	0,002%
< 1 max	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%
1 < 14 max	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,079%	0,000%	0,074%
14 < 18 max	1	0,044%	0,000%	0,041%	2	0,000%	0,000%	0,074%
AGEGROUP	SEX	IOLU	ILU	OLU	SEX	IOLU	ILU	OLU
0 < 18 min	1	0,001%	0,000%	0,001%	2	0,003%	0,000%	0,005%
0 < 18 max	1	0,044%	0,000%	0,041%	2	0,079%	0,000%	0,147%

Angesichts der geringen Anzahl Versicherter und der Datenschutzregelung waren spezifische Analysen der Diagnosen in diesen Altersgruppen unmöglich.

3.11.1.2.6 Analyse der Diagnosen in der Off-Label-Gruppe

In der OLU-Gruppe waren 1.978 Diagnosen mit 844.369 Nennungen zu sichten. Von den 1.978 Diagnosen wurden unter der Annahme, daß es sich mit Wahrscheinlichkeit um somatische Komorbiditäten ohne direkten Bezug zur Verordnung von Donepezil handelte, nur diejenigen geprüft, die psychische und neurologische Krankheiten oder Symptome adressieren (also aus Kapitel F und G und R der ICD).

Damit verblieben aus dem Kapitel F 117 Diagnosen mit 84.046 Nennungen (bei einer Gruppengröße von n=31.625). Damit war ein beträchtlicher Teil der nach ICD kodierbaren psychischen Krankheiten – abgesehen von denjenigen, die den in-label-use definieren – vertreten (Tab. 3.11.1.2.6.1).

Tabelle 3.11.1.2.6.1: Verordnung von Donepezil außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): die 20 am häufigsten genannten Diagnosen aus Kapitel F (73% der Nennungen, 194% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
F03	Nicht näher bezeichnete Demenz	21952	26,1%	69,4%
F329	Depressive Episode, nicht näher bezeichnet	7211	8,6%	22,8%
F019	Vaskuläre Demenz, nicht näher bezeichnet	4621	5,5%	14,6%
F013	Gemischte kortikale und subkortikale vaskuläre Demenz	2761	3,3%	8,7%
F069	Nicht näher bezeichnete organische psychische Störung aufgrund einer Schädigung oder Funktionsstörung des Gehirns oder einer körperlichen Krankheit	2651	3,2%	8,4%

F018	Sonstige vaskuläre Demenz	2379	2,8%	7,5%
F321	Mittelgradige depressive Episode	2275	2,7%	7,2%
F070	Organische Persönlichkeitsstörung	2149	2,6%	6,8%
F067	Leichte kognitive Störung	1932	2,3%	6,1%
F459	Somatoforme Störung, nicht näher bezeichnet	1809	2,2%	5,7%
F051	Delir bei Demenz	1635	1,9%	5,2%
F322	Schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome	1449	1,7%	4,6%
F328	Sonstige depressive Episoden	1375	1,6%	4,3%
F012	Subkortikale vaskuläre Demenz	1229	1,5%	3,9%
F011	Multiinfarkt-Demenz	1082	1,3%	3,4%
F339	Rezidivierende depressive Störung, nicht näher bezeichnet	1051	1,3%	3,3%
F023	Demenz bei primärem Parkinson-Syndrom	962	1,1%	3,0%
F063	Organische affektive Störungen	921	1,1%	2,9%
F320	Leichte depressive Episode	900	1,1%	2,8%
F331	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig mittelgradige Episode	847	1,0%	2,7%

Zu den häufigsten Diagnosen gehörten die unspezifischen Kodes F03 (nicht näher bezeichnete Demenz) und F019 (Vaskuläre Demenz, nicht näher bezeichnet) sowie der Kode F067 (Leichte kognitive Störung). Der unspezifische Kode F03 (nicht näher bezeichnete Demenz) wäre entweder einem allgemeinen Trend zu unspezifischem Kodieren zuzuschreiben oder aber einer - recht verbreiteten - diagnostischen Unsicherheit oder einem gezielten Vermeiden der Diagnose Alzheimer-Demenz. 19 ausgewählte Kodes zu hirnorganischen Störungen, darunter insbesondere vaskuläre Demenzen (Tab. 3.11.1.2.6.2), wären geeignet, den Off-Label-Use vollständig zu erklären, wobei aber einschränkend zu berücksichtigen ist, daß diese Kodes nicht disjunkt sind.

Tabelle 3.11.1.2.6.2: Verordnung von Donepezil außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): hirnorganische Syndrome, die den Off-Label-Use hätten motiviert haben können (142% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
F03	Nicht näher bezeichnete Demenz	21952	48,8%	69,4%
F019	Vaskuläre Demenz, nicht näher bezeichnet	4621	10,3%	14,6%
F013	Gemischte kortikale und subkortikale vaskuläre Demenz	2761	6,1%	8,7%
F069	Nicht näher bezeichnete organische psychische Störung aufgrund einer Schädigung oder Funktionsstörung des Gehirns oder einer körperlichen Krankheit	2651	5,9%	8,4%
F018	Sonstige vaskuläre Demenz	2379	5,3%	7,5%
F070	Organische Persönlichkeitsstörung	2149	4,8%	6,8%
F067	Leichte kognitive Störung	1932	4,3%	6,1%
F012	Subkortikale vaskuläre Demenz	1229	2,7%	3,9%
F011	Multiinfarkt-Demenz	1082	2,4%	3,4%
F023	Demenz bei primärem Parkinson-Syndrom	962	2,1%	3,0%

F079	Nicht näher bezeichnete organische Persönlichkeits- und Verhaltensstörung aufgrund einer Krankheit, Schädigung oder Funktionsstörung des Gehirns	742	1,6%	2,3%
F028	Demenz bei anderenorts klassifizierten Krankheitsbildern	523	1,2%	1,7%
F010	Vaskuläre Demenz mit akutem Beginn	479	1,1%	1,5%
F078	Sonstige organische Persönlichkeits- und Verhaltensstörungen aufgrund einer Krankheit, Schädigung oder Funktionsstörung des Gehirns	443	1,0%	1,4%
F068	Sonstige näher bezeichnete organische psychische Störungen aufgrund einer Schädigung oder Funktionsstörung des Gehirns oder einer körperlichen Krankheit	424	0,9%	1,3%
F09	Nicht näher bezeichnete organische oder symptomatische psychische Störung	261	0,6%	0,8%
F020	Demenz bei Pick-Krankheit	164	0,4%	0,5%
F072	Organisches Psychosyndrom nach Schädelhirntrauma	139	0,3%	0,4%
F04	Organisches amnestisches Syndrom, nicht durch Alkohol oder andere psychotrope Substanzen bedingt	109	0,2%	0,3%

Aus dem Kapitel G verblieben 110 Diagnose mit 36.029 Nennungen (bei einer Gruppengröße von n=31.625). Unter den führenden Diagnosen fanden sich unspezifisch kodierte Parkinson-Syndrome (Tab. 3.11.1.2.6.3), an Rang 31 der Kode G3182 (Lewy-Körper-Demenz, 0,9% der OLU-Gruppe), von diesen abgesehen eher keine, die den Off-Label-Use hätten motiviert haben können, wobei die Hemiparesen mit Schlaganfällen zusammenhängen und damit in Zusammenhang mit vaskulären Demenzen stehen dürften.

Tabelle 3.11.1.2.6.3: Verordnung von Donepezil außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): die 20 am häufigsten genannten Diagnosen aus ICD-Kapitel G (61% der Nennungen aus Kapitel G, 69% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
G2090	Primäres Parkinson-Syndrom, nicht näher bezeichnet: Ohne Wirkungsfluktuation	2739	7,6%	8,7%
G629	Polyneuropathie, nicht näher bezeichnet	2324	6,5%	7,3%
G479	Schlafstörung, nicht näher bezeichnet	1852	5,1%	5,9%
G632	Diabetische Polyneuropathie	1531	4,2%	4,8%
G470	Ein- und Durchschlafstörungen	1303	3,6%	4,1%
G409	Epilepsie, nicht näher bezeichnet	1172	3,3%	3,7%
G819	Hemiparese und Hemiplegie, nicht näher bezeichnet	1162	3,2%	3,7%
G319	Degenerative Krankheit des Nervensystems, nicht näher bezeichnet	1110	3,1%	3,5%
G810	Schlaffe Hemiparese und Hemiplegie	1048	2,9%	3,3%
G560	Karpaltunnel-Syndrom	1003	2,8%	3,2%

G4592	Zerebrale transitorische Ischämie, nicht näher bezeichnet: Komplette Rückbildung innerhalb von 1 bis 24 Stunden	958	2,7%	3,0%
G2010	Primäres Parkinson-Syndrom mit mäßiger bis schwerer Beeinträchtigung: Ohne Wirkungsfluktuation	907	2,5%	2,9%
G934	Enzephalopathie, nicht näher bezeichnet	734	2,0%	2,3%
G2000	Primäres Parkinson-Syndrom mit fehlender oder geringer Beeinträchtigung: Ohne Wirkungsfluktuation	685	1,9%	2,2%
G9388	Sonstige näher bezeichnete Krankheiten des Gehirns	607	1,7%	1,9%
G4739	Schlafapnoe, nicht näher bezeichnet	591	1,6%	1,9%
G2581	Syndrom der unruhigen Beine [Restless-Legs-Syndrom]	572	1,6%	1,8%
G510	Fazialisparese	569	1,6%	1,8%
G310	Umschriebene Hirnatrophie	512	1,4%	1,6%
G4599	Zerebrale transitorische Ischämie, nicht näher bezeichnet: Verlauf der Rückbildung nicht näher bezeichnet	508	1,4%	1,6%

Aus dem Kapitel R verblieben 119 Diagnosen mit 51.818 Nennungen (bei einer Gruppengröße von n=31.625). Führend war der Kode R32 (Harninkontinenz), aber kein Kode, den den Off-Label-Use plausibel hätte motiviert haben können (Tab. 3.11.1.2.6.4).

Tabelle 3.11.1.2.6.4: Verordnung von Donepezil außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): die 10 am häufigsten genannten Diagnosen aus ICD-Kapitel R (47% der Nennungen aus Kapitel R, 100% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
R32	Nicht näher bezeichnete Harninkontinenz	8765	13,0%	27,7%
R15	Stuhlinkontinenz	4034	6,0%	12,8%
R42	Schwindel und Taumel	3879	5,8%	12,3%
R268	Sonstige und nicht näher bezeichnete Störungen des Ganges und der Mobilität	3266	4,9%	10,3%
R55	Synkope und Kollaps	2676	4,0%	8,5%
R522	Sonstiger chronischer Schmerz	2008	3,0%	6,3%
R296	Sturzneigung, anderenorts nicht klassifiziert	1884	2,8%	6,0%
R410	Orientierungsstörung, nicht näher bezeichnet	1869	2,8%	5,9%
R11	Übelkeit und Erbrechen	1727	2,6%	5,5%
R060	Dyspnoe	1620	2,4%	5,1%

Schließlich wurden die Häufigkeiten (Anteil an der Gruppe) der Nennungen aller ICD-Kodes der OLU-Gruppe mit den Häufigkeiten derselben Kodes der ILU-Gruppe verglichen. 4 Kodes der OLU-Gruppe (mit insgesamt 1.978 Kodes) wurden – soweit die Datenschutzregelung erlaubt - in der

ILU-Gruppe nicht angetroffen; keiner davon hätte plausibel den Off-Label-Use motiviert haben können. Ansonsten waren in der ILU-Gruppe die Diagnosen als Komorbiditäten oder Diagnosewechsel im Beobachtungszeitraum vertreten, die in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use hätten motiviert haben können, sofern es sich nicht um scheinbaren Off-Label-Use infolge unvollständiger Kodierung handelte. 502 Kodes (einschließlich der in der ILU-Gruppe nicht angetroffenen) waren in der OLU-Gruppe häufiger als in der ILU-Gruppe und 1.476 Kodes in der ILU-Gruppe (Abb. 3.11.1.2.6.1). Formallogisch kann nicht davon ausgegangen werden, nur die in der OLU-Gruppe häufigeren Diagnosen kämen als Motiv für einen Off-Label-Use in Frage, denn z.B. eine Komorbidität in der ILU-Gruppe kann sehr wohl in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use initiiert haben.

Zu den – nicht zwangsläufig disjunkten – Diagnosen mit den größten – wenn auch letztlich kleinen - Unterschieden der Häufigkeiten gehörten unter anderem Hirninfarkte („Schlaganfälle“), Parkinson-Syndrome und leichte kognitive Störungen (Tab. 3.11.1.2.6.5), die den Off-Label-Use motiviert haben können. Der Beitrag dieser Analysestrategie zur quantitativen Aufklärung des Off-Label-Use blieb gering. Vielmehr zeigt die Ähnlichkeit der Häufigkeiten (Abb. 3.11.1.2.6.1), wie häufig in der ILU-Gruppe im Beobachtungszeitraum neben der Demenz vom Alzheimer-Typ auch andere Formen von Demenzen und anderen hirnorganischen Affektionen kodiert worden waren (Tab. 3.11.1.2.6.6).

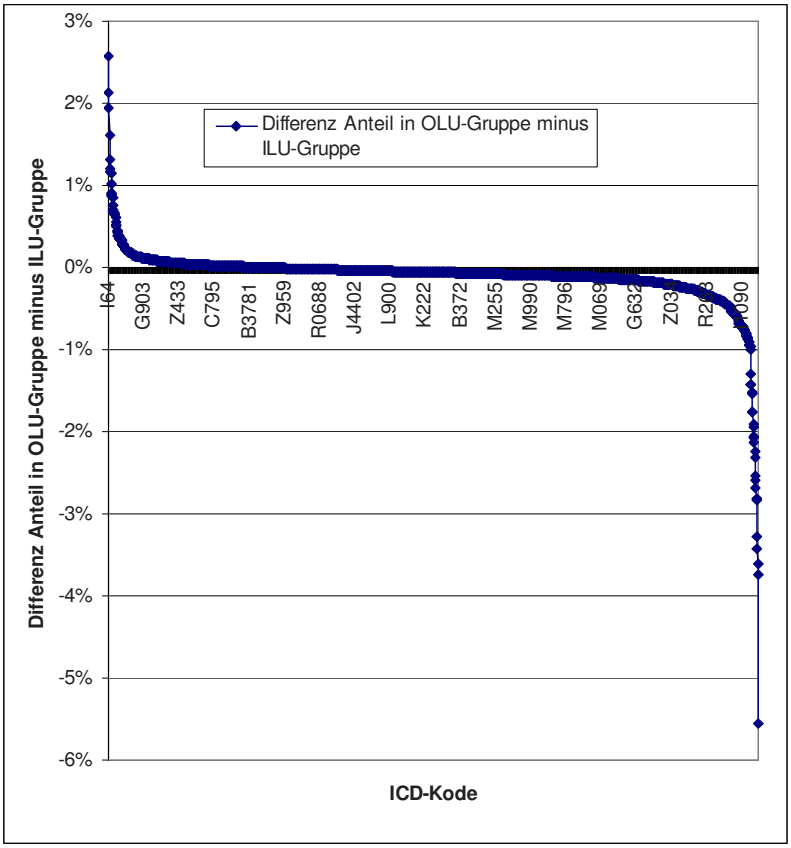


Abbildung 3.11.1.2.6.1: Verordnung von Donepezil außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) aller Diagnosen der OLU-Gruppe

Tabelle 3.11.1.2.6.5: Verordnung von Donepezil außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Die 20 Diagnosen mit den größten Differenzen der

Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) aller Diagnosen (141% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	Differenz Anteil in OLU-Gruppe minus ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an OLU-Gruppe	ErsterWert von ICD_TITEL_2010/2011
I64	2,58%	8,61%	11,19%	Schlaganfall, nicht als Blutung oder Infarkt bezeichnet
G2090	2,13%	6,53%	8,66%	Primäres Parkinson-Syndrom, nicht näher bezeichnet: Ohne Wirkungsfluktuation
F019	1,95%	12,66%	14,61%	Vaskuläre Demenz, nicht näher bezeichnet
F013	1,61%	7,12%	8,73%	Gemischte kortikale und subkortikale vaskuläre Demenz
F023	1,31%	1,73%	3,04%	Demenz bei primärem Parkinson-Syndrom
Z921	1,21%	10,84%	12,05%	Dauertherapie (gegenwärtig) mit Antikoagulanzien in der Eigenanamnese
G819	1,17%	2,50%	3,67%	Hemiparese und Hemiplegie, nicht näher bezeichnet
I509	1,15%	16,16%	17,31%	Herzinsuffizienz, nicht näher bezeichnet
F067	1,02%	5,09%	6,11%	Leichte kognitive Störung
I694	0,90%	3,09%	3,99%	Folgen eines Schlaganfalls, nicht als Blutung oder Infarkt bezeichnet
I639	0,90%	5,29%	6,18%	Hirninfarkt, nicht näher bezeichnet
G810	0,88%	2,44%	3,31%	Schlaffe Hemiparese und Hemiplegie
R471	0,86%	2,11%	2,97%	Dysarthrie und Anarthrie
G2010	0,76%	2,10%	2,87%	Primäres Parkinson-Syndrom mit mäßiger bis schwerer Beeinträchtigung: Ohne Wirkungsfluktuation
I4819	0,70%	9,68%	10,38%	Vorhofflimmern: Nicht näher bezeichnet
I693	0,68%	4,83%	5,51%	Folgen eines Hirninfarktes
F018	0,67%	6,85%	7,52%	Sonstige vaskuläre Demenz
G2011	0,66%	0,87%	1,54%	Primäres Parkinson-Syndrom mit mäßiger bis schwerer Beeinträchtigung: Mit Wirkungsfluktuation
Z867	0,65%	3,36%	4,01%	Krankheiten des Kreislaufsystems in der Eigenanamnese
I4810	0,64%	6,56%	7,20%	Vorhofflimmern: Paroxysmal

Tabelle 3.11.1.2.6.6: Verordnung von Donepezil außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU) im Vergleich zum In-Label-Use (ILU): 34 ausgewählte Diagnosen in mutmaßlichem Zusammenhang mit hirnorganischen Störungen mit den Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) aller Diagnosen (144% der ILU-Gruppe bzw. 154% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	Differenz Anteil in OLU-Gruppe minus ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an OLU-Gruppe	ErsterWert von ICD_TITEL_2010/2011
F010	0,15%	1,37%	1,51%	Vaskuläre Demenz mit akutem Beginn
F011	0,43%	2,99%	3,42%	Multiinfarkt-Demenz
F012	0,45%	3,44%	3,89%	Subkortikale vaskuläre Demenz
F013	1,61%	7,12%	8,73%	Gemischte kortikale und subkortikale vaskuläre Demenz
F018	0,67%	6,85%	7,52%	Sonstige vaskuläre Demenz
F019	1,95%	12,66%	14,61%	Vaskuläre Demenz, nicht näher bezeichnet
F020	-0,03%	0,55%	0,52%	Demenz bei Pick-Krankheit
F023	1,31%	1,73%	3,04%	Demenz bei primärem Parkinson-Syndrom
F028	0,13%	1,53%	1,65%	Demenz bei anderenorts klassifizierten Krankheitsbildern
F03	0,27%	69,15%	69,41%	Nicht näher bezeichnete Demenz
F04	0,05%	0,29%	0,34%	Organisches amnestisches Syndrom, nicht durch Alkohol oder andere psychotrope Substanzen bedingt
F067	1,02%	5,09%	6,11%	Leichte kognitive Störung
F070	-3,74%	10,54%	6,80%	Organische Persönlichkeitsstörung
G200	0,22%	0,43%	0,65%	Primäres Parkinson-Syndrom mit fehlender oder geringer Beeinträchtigung
G2000	0,56%	1,61%	2,17%	Primäres Parkinson-Syndrom mit fehlender oder geringer Beeinträchtigung: Ohne Wirkungsfluktuation
G2001	0,03%	0,31%	0,34%	Primäres Parkinson-Syndrom mit fehlender oder geringer Beeinträchtigung: Mit Wirkungsfluktuation
G201	0,18%	0,52%	0,70%	Primäres Parkinson-Syndrom mit mäßiger bis schwerer Beeinträchtigung
G2010	0,76%	2,10%	2,87%	Primäres Parkinson-Syndrom mit mäßiger bis schwerer Beeinträchtigung: Ohne Wirkungsfluktuation
G2011	0,66%	0,87%	1,54%	Primäres Parkinson-Syndrom mit mäßiger bis schwerer Beeinträchtigung: Mit Wirkungsfluktuation
G202	0,11%	0,00%	0,11%	Primäres Parkinson-Syndrom mit schwerster Beeinträchtigung
G2020	0,16%	0,39%	0,55%	Primäres Parkinson-Syndrom mit schwerster Beeinträchtigung: Ohne Wirkungsfluktuation

G2021	0,35%	0,26%	0,61%	Primäres Parkinson-Syndrom mit schwerster Beeinträchtigung: Mit Wirkungsfluktuation
G209	0,34%	0,72%	1,07%	Primäres Parkinson-Syndrom, nicht näher bezeichnet
G2090	2,13%	6,53%	8,66%	Primäres Parkinson-Syndrom, nicht näher bezeichnet: Ohne Wirkungsfluktuation
G2091	0,17%	0,39%	0,56%	Primäres Parkinson-Syndrom, nicht näher bezeichnet: Mit Wirkungsfluktuation
G211	-0,28%	0,98%	0,70%	Sonstiges arzneimittelinduziertes Parkinson-Syndrom
G214	0,07%	0,25%	0,32%	Vaskuläres Parkinson-Syndrom
G218	-0,03%	0,79%	0,76%	Sonstiges sekundäres Parkinson-Syndrom
G219	0,22%	1,26%	1,48%	Sekundäres Parkinson-Syndrom, nicht näher bezeichnet
G231	0,02%	0,11%	0,13%	Progressive supranukleäre Ophthalmoplegie [Steele-Richardson-Olszewski-Syndrom]
G238	-0,03%	0,13%	0,10%	Sonstige näher bezeichnete degenerative Krankheiten der Basalganglien
G310	-0,24%	1,86%	1,62%	Umschriebene Hirnatrophie
G3182	0,28%	0,62%	0,90%	Lewy-Körper-Demenz
G903	0,12%	0,22%	0,34%	Multisystem-Atrophie

Die frontotemporalen Demenzen, gemäß ICD-10 dem Kode F02.0* (Demenz bei Pick-Krankheit und G31.0†, zuzuordnen, stellen seltene Krankheiten dar. Auf Basis der vorliegenden Daten (mit schwer interpretierbarer Nennung dieser Kodes auch bei In-Label-Use) lässt sich nicht entscheiden, ob der Off-Label-Use von Donepezil tatsächlich diesen seltenen Krankheiten galt, oder ob es sich um zufällige Koinzidenzen handelte.

3.11.1.3 Bewertung:

Donepezil wurde im Beobachtungszeitraum 2010 und 2011 wahrscheinlich mit etwa 28% off-label verordnet bei Indikationen aus einem breiten Spektrum hirnorganischer psychischer Störungen. Es ist nicht zu ermessen, welchem Anteil eine – durch Nicht-Kodieren der eigentlich indizierenden zugelassenen Nebendiagnose - unvollständige Kodierung oder unscharfe Kodierungen zugrunde liegt. Somit muss offen bleiben, in welchem Umfang diese gefundenen Indikationen den Off-Label-Use quantitativ aufklären.

Das Mindestalter von 18 Jahren wurde kaum unterschritten.

Die Geschlechtsverteilung mit Überwiegen des weiblichen Geschlechts kann epidemiologischen Daten zur Prävalenz der Demenzen entsprechen.

3.11.1.3.1 OLU-Relevanz aus Perspektive seltener Krankheiten

Seltene Krankheiten wurden nicht eindeutig identifiziert, bei denen Donepezil hätte off-label eingesetzt worden sein können. Die frontotemporalen Demenzen, gemäß ICD-10 dem Kode F02.0* (Demenz bei Pick-Krankheit) und G31.0†, zuzuordnen, stellen seltene Krankheiten dar. Auf Basis der vorliegenden Daten (mit schwer interpretierbarer Nennung dieser Kodes auch bei In-Label-Use) lässt sich nicht entscheiden, ob der Off-Label-Use von Donepezil tatsächlich diesen

seltenen Krankheiten galt, oder ob es sich um zufällige Koinzidenzen oder „unscharfe“ Kodierung handelte.

3.11.1.3.2 OLU-Relevanz aus quantitativer Perspektive

Wahrscheinlich etwa 28% (mit nicht zu ermessendem Anteil zugrunde liegender unvollständiger Kodierung) der Verordnungen (mindestens eine Dosis an eine Person) von Donepezil galten dem Off-Label-Use bei anderen psychischen Krankheiten mit hirnorganischem Hintergrund.

Das Mindestalter von 18 Jahren wurde kaum unterschritten.

3.11.2 Galantamin (N06DA04)

3.11.2.1 Anwendungsgebiete (2000/2005/2010)

Galantamin ist indiziert zur symptomatischen Behandlung leichter bis mittelschwerer Demenz vom Alzheimer Typ.

Die optimale Behandlungsdauer ist nicht formal festgeschrieben.

Als Mindestalter wurden 18 Jahre angenommen („Galantamin wird aufgrund des Fehlens von Daten zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit nicht für die Anwendung bei Kindern empfohlen." oder „Es gibt keinen relevanten Nutzen von Galantamin bei Kindern und Jugendlichen.").

Operationalisierung der Anwendungsgebiete:

- F00.- Demenz bei Alzheimer-Krankheit (G30.-†)
- G30.- Alzheimer-Krankheit (F00.-*)

Kritik der Operationalisierung:

Die Operationalisierbarkeit wurde nur als gut bewertet, weil sich der Schweregrad der Demenz nicht mittels ICD-Kodes abbilden lässt.

3.11.2.2 Ergebnisse:

3.11.2.2.1 Übersicht: Verordnungen nach Altersgruppen

Mit Galantamin wurden n=64.436 (OLU + ILU) bzw. n=57.789 (ILU + IOLU) Patienten behandelt (Tab. 3.11.2.2.1.1). Bei 99,91% der Patienten standen der Auswertung ambulant und ggf. anläßlich eines stationären Aufenthaltes im Beobachtungszeitraum kodierte Diagnosen, bei dem Rest ausschließlich anläßlich eines stationären Aufenthaltes kodierte Diagnosen zur Verfügung. Patienten mit IOLU machten etwa 60% der OLU-Patienten aus, weshalb auf gesonderte Sichtung der Diagnosen in der IOLU-Gruppe verzichtet wurde. In erster Betrachtung gemäß Operationalisierung betrug ILU 74%, OLU 26% und IOLU 17%.

Tabelle 3.11.2.2.1.1: Verordnung von Galantamin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU)

	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU	Anteil IOLU an OLU	Anteil ambulant
	9970	47819	16617	60,00%	
total	57789		64436		
total	17,3%	74,2%	25,8%		
ambulant	11573	45208	19169	60,37%	
	56781		64377		
	20,4%	70,2%	29,8%		99,91%

Die drei Gruppen (ILU, OLU, IOLU) wiesen – soweit die Datenschutzregelung dies ermessen lässt – ähnliche Altersverteilungen mit Häufungen in der 8. bis 9. Dekade auf (Tab. 3.11.2.2.1.2, Abb. 3.11.2.2.2.1).

Tabelle 3.11.2.2.1.2: Verordnung von Galantamin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU
< 1	30		30
1 < 14	30		30
14 < 18			
18 < 30	30	30	30
30 < 40	30	30	30
40 < 50	80	64	112
50 < 60	321	654	436
60 < 70	845	3286	1256
70 < 80	3651	18371	5793
80 < 90	4352	22443	7640
90 < 100	685	2975	1331
>= 100	30	30	30
subtotal min	9939	47796	16573
subtotal max	10084	47883	16718
total min	57735		64369
total max	57967		64601
total min	17,2%	74,3%	25,7%
total max	17,4%	74,1%	25,9%

3.11.2.2.2 Übersicht: Verordnungen nach Geschlecht und Altersgruppen

Bei einem Anteil des weiblichen Geschlechts von etwa 65% („1“) war die Quote des OLU beim männlichen Geschlecht mit etwa 27% um relativ etwa 8% höher als beim weiblichen (Tab. 3.11.2.2.2.1, Abb. 3.11.2.2.2.1).

Tabelle 3.11.2.2.2.1: Verordnung von Galantamin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht (1=w, 2=m) (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	SEX	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU	SEX	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU
< 1	1				2	30	0	30
1 < 14	1	30		30	2	30	0	30
14 < 18	1				2	0	0	0
18 < 30	1	30		30	2	30	30	30
30 < 40	1	30	30	30	2	30	30	30
40 < 50	1	42	30	56	2	38	35	56
50 < 60	1	179	345	231	2	142	309	205
60 < 70	1	442	1760	646	2	403	1526	610
70 < 80	1	1984	10805	3145	2	1667	7566	2648
80 < 90	1	3019	16183	5393	2	1333	6260	2247

90 < 100	1	538	2465	1081	2	147	510	250
>= 100	1	30	30	30	2	30	30	30
subtotal min		6208	31561	10556		3735	16209	6021
subtotal max		6324	31648	10672		3880	16296	6166
total min		37769		42117		19944		22230
total max		37972		42320		20176		22462
total min		16,4%	74,9%	25,1%		18,7%	72,9%	27,1%
total max		16,7%	74,8%	25,2%		19,2%	72,5%	27,5%
total min								64347
total max								64782
total min				65,5%				34,5%
total max				65,3%				34,7%

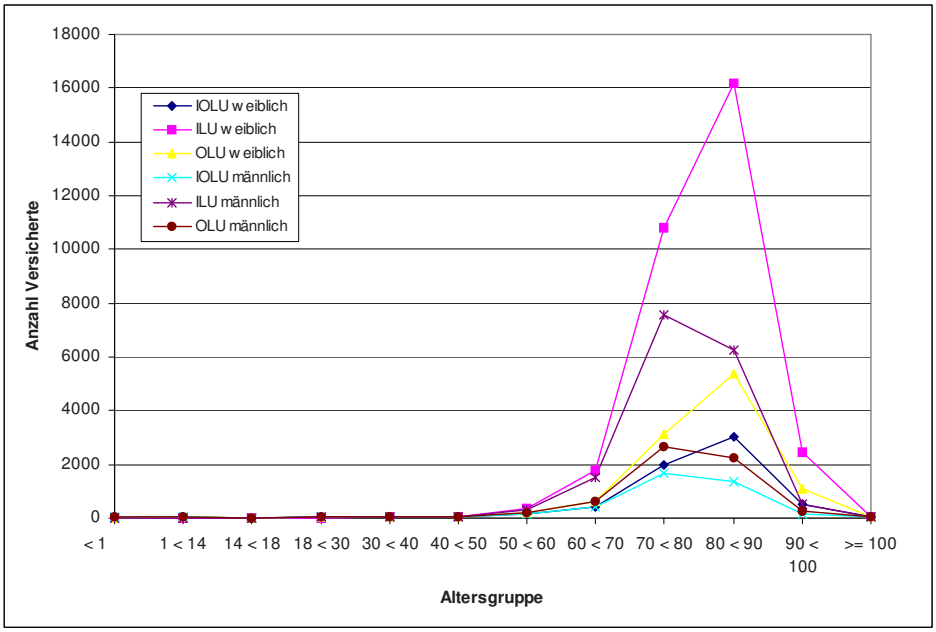


Abbildung 3.11.2.2.2.1: Verordnung von Galantamin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht

3.11.2.2.3 Analyse der Diagnosen in der In-Label-Gruppe

In der ILU-Gruppe fanden sich 119.615 Nennungen von Kodes gemäß Operationalisierung, also mehr als das Doppelte der Größe der ILU-Gruppe (Tab. 3.11.2.2.3.1). Ursachen können grundsätzlich nur Mehrfachkodierungen sein, also Komorbiditäten und oder infolge zwischen Ärzten und über die Quartale variierender Kodiergewohnheiten wechselnde Kodes, auch unterschiedliche Kodes zum selben Sachverhalt. Bei den Demenzen vom Alzheimer-Typ trägt aber entscheidend bei, daß die entsprechenden Kodes aus ICD-Kapitel F parallel mit den ätiologischen Kodes aus ICD-Kapitel G zu kodieren sind (Kreuz-Stern-Systematik). Jedenfalls ist sicher, daß jedem Versicherten der ILU-Gruppe mindestens einmal einer dieser In-Label-Kodes zugeordnet wurde.

Tabelle 3.11.2.2.3.1: Verordnung von Galantamin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU): Versicherte mit Nennung der Indikationen

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen	Anteil an ILU total
F000	Demenz bei Alzheimer-Krankheit, mit frühem Beginn (Typ 2)	4252	3,6%	8,89%
F001	Demenz bei Alzheimer-Krankheit, mit spätem Beginn (Typ 1)	28038	23,4%	58,63%
F002	Demenz bei Alzheimer-Krankheit, atypische oder gemischte Form	10850	9,1%	22,69%
F009	Demenz bei Alzheimer-Krankheit, nicht näher bezeichnet	13915	11,6%	29,10%
G300	Alzheimer-Krankheit mit frühem Beginn	4681	3,9%	9,79%
G301	Alzheimer-Krankheit mit spätem Beginn	28360	23,7%	59,31%
G308	Sonstige Alzheimer-Krankheit	9596	8,0%	20,07%
G309	Alzheimer-Krankheit, nicht näher bezeichnet	19923	16,7%	41,66%
			119615	
			ILU total	47819

Quantitativ führend war die Alzheimer-Krankheit mit spätem Beginn, deren Anteil aber gemäß epidemiologischen Erhebungen eigentlich größer ist; eine mögliche Erklärung gibt der Trend zu unspezifischem Kodieren (z.B. G309 mit über 34%).

3.11.2.2.4 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen

Das Mindestalter gemäß zugelassenen Anwendungsgebieten wurde mit 18 Jahren angenommen. Gemäß Tabellen 3.11.2.2.2.1 und 3.11.2.2.4.1 waren, soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung zulässt, etwa 0,03%o bis 0,9%o der Patienten (was 2 bis 60 Patienten entspricht) jünger als 18 Jahre.

Tabelle 3.11.2.2.4.1: Verordnung von Galantamin im Alter von <18 Jahren (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	IOLU	ILU	OLU
< 1 min	0,00173%	0,00000%	0,00155%
1 < 14 min	0,00173%	0,00000%	0,00155%
14 < 18 min	0,00000%	0,00000%	0,00000%
< 1 max	0,05175%	0,00000%	0,04644%
1 < 14 max	0,05175%	0,00000%	0,04644%
14 < 18 max	0,00000%	0,00000%	0,00000%
AGEGROUP	IOLU	ILU	OLU
0 < 18 min	0,00346%	0,00000%	0,00311%
0 < 18 max	0,10351%	0,00000%	0,09288%

3.11.2.2.5 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen nach Geschlecht

Das Mindestalter gemäß zugelassenen Anwendungsgebieten wurde mit 18 Jahren angenommen. Gemäß Tab. 3.11.2.2.2.1 und Tab. 3.11.2.2.5.1 war der Umfang des Off-Label-Use bezüglich des

Anwendungsgebietes zwischen den Geschlechtern vergleichbar, soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung erlaubt.

Tabelle 3.11.2.2.5.1: Verordnung von Galantamin bei Kindern und Jugendlichen als Anteil aller Verordnungen gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU), differenziert nach Geschlecht (max/min gemäß Datenschutzregelung; 1=w, 2=m).

AGEGROUP	SEX	IOLU	ILU	OLU	SEX	IOLU	ILU	OLU
< 1 min	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,005%	0,000%	0,004%
1 < 14 min	1	0,003%	0,000%	0,002%	2	0,005%	0,000%	0,004%
14 < 18 min	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%
< 1 max	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,149%	0,000%	0,134%
1 < 14 max	1	0,079%	0,000%	0,071%	2	0,149%	0,000%	0,134%
14 < 18 max	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%
AGEGROUP	SEX	IOLU	ILU	OLU	SEX	IOLU	ILU	OLU
0 < 18 min	1	0,003%	0,000%	0,002%	2	0,010%	0,000%	0,009%
0 < 18 max	1	0,079%	0,000%	0,071%	2	0,297%	0,000%	0,267%

Angesichts der geringen Anzahl Versicherter und der Datenschutzregelung waren spezifische Analysen der Diagnosen in diesen Altersgruppen unmöglich.

3.11.2.2.6 Analyse der Diagnosen in der Off-Label-Gruppe

In der OLU-Gruppe waren 1.445 Diagnosen mit 442.383 Nennungen zu sichten. Von den 1.445 Diagnosen wurden unter der Annahme, daß es sich mit Wahrscheinlichkeit um somatische Komorbiditäten ohne direkten Bezug zur Verordnung von Galantamin handelte, nur diejenigen geprüft, die psychische und neurologische Krankheiten oder Symptome adressieren (also aus Kapitel F und G und R der ICD).

Damit verblieben aus dem Kapitel F 93 Diagnosen mit 46.297 Nennungen (bei einer Gruppengröße von n=16.617). Damit war ein beträchtlicher Teil der nach ICD kodierbaren psychischen Krankheiten – abgesehen von denjenigen, die den in-label-use definieren – vertreten (Tab. 3.11.2.2.6.1).

Tabelle 3.11.2.2.6.1: Verordnung von Galantamin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): die 20 am häufigsten genannten Diagnosen aus Kapitel F (73% der Nennungen, 204% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
F03	Nicht näher bezeichnete Demenz	11676	25,2%	70,3%
F329	Depressive Episode, nicht näher bezeichnet	3902	8,4%	23,5%
F019	Vaskuläre Demenz, nicht näher bezeichnet	2589	5,6%	15,6%
F013	Gemischte kortikale und subkortikale vaskuläre Demenz	1664	3,6%	10,0%
F069	Nicht näher bezeichnete organische psychische Störung aufgrund einer Schädigung oder Funktionsstörung des Gehirns oder einer körperlichen Krankheit	1555	3,4%	9,4%

F321	Mittelgradige depressive Episode	1262	2,7%	7,6%
F018	Sonstige vaskuläre Demenz	1236	2,7%	7,4%
F070	Organische Persönlichkeitsstörung	1236	2,7%	7,4%
F067	Leichte kognitive Störung	1046	2,3%	6,3%
F459	Somatoforme Störung, nicht näher bezeichnet	984	2,1%	5,9%
F322	Schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome	923	2,0%	5,6%
F051	Delir bei Demenz	921	2,0%	5,5%
F012	Subkortikale vaskuläre Demenz	763	1,6%	4,6%
F328	Sonstige depressive Episoden	726	1,6%	4,4%
F011	Multiinfarkt-Demenz	692	1,5%	4,2%
F432	Anpassungsstörungen	596	1,3%	3,6%
F063	Organische affektive Störungen	592	1,3%	3,6%
F332	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode ohne psychotische Symptome	538	1,2%	3,2%
F339	Rezidivierende depressive Störung, nicht näher bezeichnet	538	1,2%	3,2%
F320	Leichte depressive Episode	465	1,0%	2,8%

Zu den häufigsten Diagnosen gehörten die unspezifischen Kodes F03 (nicht näher bezeichnete Demenz) und F019 (Vaskuläre Demenz, nicht näher bezeichnet) sowie der Kode F067 (Leichte kognitive Störung). Der unspezifische Kode F03 (nicht näher bezeichnete Demenz) wäre entweder einem allgemeinen Trend zu unspezifischem Kodieren zuzuschreiben oder aber einer - recht verbreiteten - diagnostischen Unsicherheit oder einem gezielten Vermeiden der Diagnose Alzheimer-Demenz. 18 ausgewählte Kodes zu hirnorganischen Störungen, darunter insbesondere vaskuläre Demenzen (Tab. 3.11.2.2.6.2), wären geeignet, den Off-Label-Use vollständig zu erklären, wobei aber einschränkend zu berücksichtigen ist, daß diese Kodes nicht disjunkt sind.

Tabelle 3.11.2.2.6.2: Verordnung von Galantamin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): hirnorganische Syndrome, die den Off-Label-Use hätten motiviert haben können (149% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
F010	Vaskuläre Demenz mit akutem Beginn	335	1,4%	2,0%
F011	Multiinfarkt-Demenz	692	2,8%	4,2%
F012	Subkortikale vaskuläre Demenz	763	3,1%	4,6%
F013	Gemischte kortikale und subkortikale vaskuläre Demenz	1664	6,7%	10,0%
F018	Sonstige vaskuläre Demenz	1236	5,0%	7,4%
F019	Vaskuläre Demenz, nicht näher bezeichnet	2589	10,5%	15,6%
F020	Demenz bei Pick-Krankheit	94	0,4%	0,6%
F023	Demenz bei primärem Parkinson-Syndrom	456	1,8%	2,7%
F028	Demenz bei anderenorts klassifizierten Krankheitsbildern	281	1,1%	1,7%
F03	Nicht näher bezeichnete Demenz	11676	47,2%	70,3%
F067	Leichte kognitive Störung	1046	4,2%	6,3%

F068	Sonstige näher bezeichnete organische psychische Störungen aufgrund einer Schädigung oder Funktionsstörung des Gehirns oder einer körperlichen Krankheit	225	0,9%	1,4%
F069	Nicht näher bezeichnete organische psychische Störung aufgrund einer Schädigung oder Funktionsstörung des Gehirns oder einer körperlichen Krankheit	1555	6,3%	9,4%
F070	Organische Persönlichkeitsstörung	1236	5,0%	7,4%
F072	Organisches Psychosyndrom nach Schädelhirntrauma	40	0,2%	0,2%
F078	Sonstige organische Persönlichkeits- und Verhaltensstörungen aufgrund einer Krankheit, Schädigung oder Funktionsstörung des Gehirns	258	1,0%	1,6%
F079	Nicht näher bezeichnete organische Persönlichkeits- und Verhaltensstörung aufgrund einer Krankheit, Schädigung oder Funktionsstörung des Gehirns	430	1,7%	2,6%
F09	Nicht näher bezeichnete organische oder symptomatische psychische Störung	181	0,7%	1,1%

Aus dem Kapitel G verblieben 80 Diagnose mit 17.377 Nennungen (bei einer Gruppengröße von n=16.617). Unter den führenden Diagnosen fanden sich Parkinson-Syndrome, Hemiparesen und transitorische Ischämien (Tab. 3.11.2.2.6.3), außerdem – erst an Rang 46 - der Kode G3182 (Lewy-Körper-Demenz; 0,7% der OLU-Gruppe), von diesen abgesehen eher keine, die den Off-Label-Use hätten motiviert haben können, wobei die Hemiparesen mit Schlaganfällen zusammenhängen und damit in Zusammenhang mit vaskulären Demenzen bzw. die Parkinson-Syndrome mit diesen assoziierten Demenzen stehen dürften.

Tabelle 3.11.2.2.6.3: Verordnung von Galantamin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): die 20 am häufigsten genannten Diagnosen aus ICD-Kapitel G (66% der Nennungen aus Kapitel G, 69% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
G2090	Primäres Parkinson-Syndrom, nicht näher bezeichnet: Ohne Wirkungsfluktuation	1300	7,5%	7,8%
G629	Polyneuropathie, nicht näher bezeichnet	1095	6,3%	6,6%
G479	Schlafstörung, nicht näher bezeichnet	1044	6,0%	6,3%
G632	Diabetische Polyneuropathie	811	4,7%	4,9%
G470	Ein- und Durchschlafstörungen	699	4,0%	4,2%
G819	Hemiparese und Hemiplegie, nicht näher bezeichnet	651	3,7%	3,9%
G319	Degenerative Krankheit des Nervensystems, nicht näher bezeichnet	644	3,7%	3,9%
G409	Epilepsie, nicht näher bezeichnet	644	3,7%	3,9%
G4592	Zerebrale transitorische Ischämie, nicht näher bezeichnet: Komplette Rückbildung innerhalb von 1 bis 24 Stunden	536	3,1%	3,2%

G810	Schlaffe Hemiparese und Hemiplegie	528	3,0%	3,2%
G560	Karpaltunnel-Syndrom	501	2,9%	3,0%
G2010	Primäres Parkinson-Syndrom mit mäßiger bis schwerer Beeinträchtigung: Ohne Wirkungsfluktuation	440	2,5%	2,6%
G934	Enzephalopathie, nicht näher bezeichnet	369	2,1%	2,2%
G510	Fazialisparese	342	2,0%	2,1%
G9388	Sonstige näher bezeichnete Krankheiten des Gehirns	333	1,9%	2,0%
G4739	Schlafapnoe, nicht näher bezeichnet	320	1,8%	1,9%
G2000	Primäres Parkinson-Syndrom mit fehlender oder geringer Beeinträchtigung: Ohne Wirkungsfluktuation	312	1,8%	1,9%
G2581	Syndrom der unruhigen Beine [Restless-Legs-Syndrom]	287	1,7%	1,7%
G402	Lokalisationsbezogene (fokale) (partielle) symptomatische Epilepsie und epileptische Syndrome mit komplexen fokalen Anfällen	269	1,5%	1,6%
G310	Umschriebene Hirnatrophie	267	1,5%	1,6%

Aus dem Kapitel R verblieben 94 Diagnosen mit 36.533 Nennungen (bei einer Gruppengröße von n=16.617). Führend war der Kode R32 (Harninkontinenz), aber kein Kode, den den Off-Label-Use plausibel hätte motiviert haben können (Tab. 3.11.2.2.6.4).

Tabelle 3.11.2.2.6.4: Verordnung von Galantamin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): die 10 am häufigsten genannten Diagnosen aus ICD-Kapitel R (47% der Nennungen aus Kapitel R, 103% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
R32	Nicht näher bezeichnete Harninkontinenz	4705	12,9%	28,3%
R15	Stuhlinkontinenz	2207	6,0%	13,3%
R42	Schwindel und Taumel	2070	5,7%	12,5%
R268	Sonstige und nicht näher bezeichnete Störungen des Ganges und der Mobilität	1736	4,8%	10,4%
R55	Synkope und Kollaps	1407	3,9%	8,5%
R522	Sonstiger chronischer Schmerz	1124	3,1%	6,8%
R296	Sturzneigung, anderenorts nicht klassifiziert	1014	2,8%	6,1%
R11	Übelkeit und Erbrechen	1006	2,8%	6,1%
R410	Orientierungsstörung, nicht näher bezeichnet	972	2,7%	5,8%
R451	Ruhelosigkeit und Erregung	896	2,5%	5,4%

Schließlich wurden die Häufigkeiten (Anteil an der Gruppe) der Nennungen aller ICD-Kodes der OLU-Gruppe mit den Häufigkeiten derselben Kodes der ILU-Gruppe verglichen. Alle Kodes der OLU-Gruppe (mit insgesamt 1.445 Kodes) wurden – soweit die Datenschutzregelung erlaubt - in der ILU-Gruppe angetroffen. In der ILU-Gruppe waren also die Diagnosen als Komorbiditäten

oder Diagnosewechsel im Beobachtungszeitraum vertreten, die in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use hätten motiviert haben können, sofern es sich nicht um scheinbaren Off-Label-Use infolge unvollständiger Kodierung handelte. 435 Kodes waren in der OLU-Gruppe häufiger als in der ILU-Gruppe und 1,010 Kodes in der ILU-Gruppe (Abb. 3.11.2.2.6.1). Formallogisch kann nicht davon ausgegangen werden, nur die in der OLU-Gruppe häufigeren Diagnosen kämen als Motiv für einen Off-Label-Use in Frage, denn z.B. eine Komorbidität in der ILU-Gruppe kann sehr wohl in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use initiiert haben.

Zu den – nicht zwangsläufig disjunkten – Diagnosen mit den größten – wenn auch letztlich kleinen - Unterschieden der Häufigkeiten gehörten unter anderem Hirninfarkte („Schlaganfälle“), vaskuläre Demenzen und leichte kognitive Störungen (Tab. 3.11.2.2.6.5), die den Off-Label-Use motiviert haben können. Der Beitrag dieser Analysestrategie zur quantitativen Aufklärung des Off-Label-Use blieb gering. Vielmehr zeigt die Ähnlichkeit der Häufigkeiten (Abb. 3.11.2.2.6.1), wie häufig in der ILU-Gruppe im Beobachtungszeitraum neben der Demenz vom Alzheimer-Typ auch andere Formen von Demenzen und anderen hirnorganischen Affektionen kodiert worden waren (Tab. 3.11.2.2.6.6).

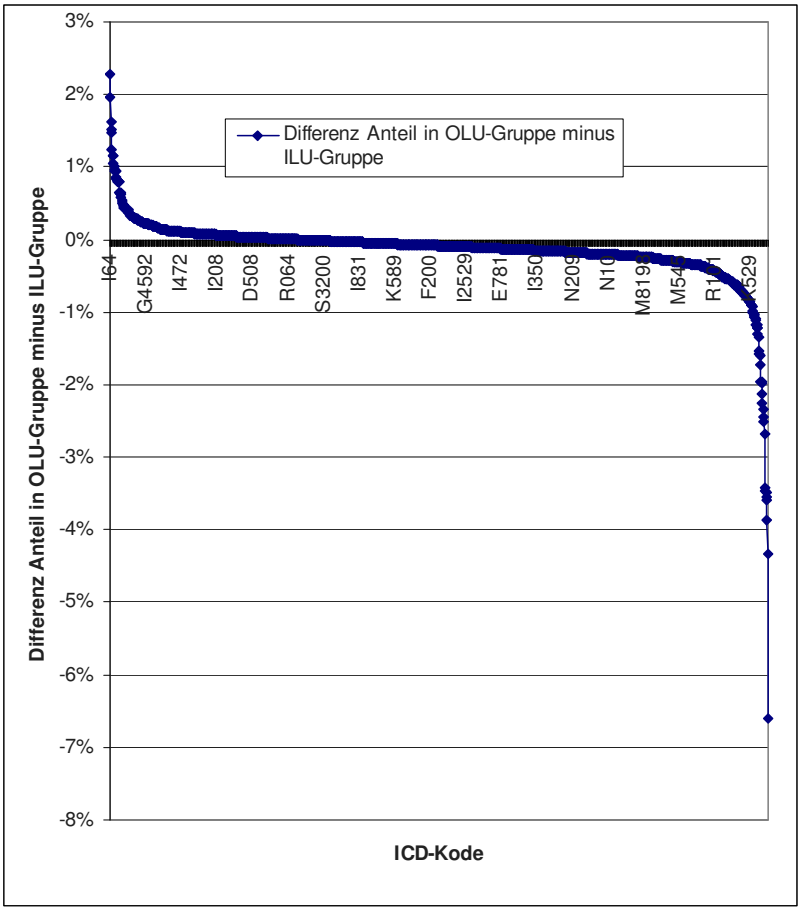


Abbildung 3.11.2.2.6.1: Verordnung von Galantamin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) aller Diagnosen der OLU-Gruppe

Tabelle 3.11.2.2.6.5: Verordnung von Galantamin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Die 20 Diagnosen mit den größten Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) aller Diagnosen (178% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	Differenz Anteil in OLU-Gruppe minus ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an OLU-Gruppe	ErsterWert von ICD_TITEL_2010/2011
I64	2,29%	9,10%	11,39%	Schlaganfall, nicht als Blutung oder Infarkt bezeichnet
F019	1,96%	13,62%	15,58%	Vaskuläre Demenz, nicht näher bezeichnet
F013	1,61%	8,40%	10,01%	Gemischte kortikale und subkortikale vaskuläre Demenz
F067	1,52%	4,78%	6,29%	Leichte kognitive Störung
G2090	1,48%	6,34%	7,82%	Primäres Parkinson-Syndrom, nicht näher bezeichnet: Ohne Wirkungsfluktuation
G819	1,25%	2,67%	3,92%	Hemiparese und Hemiplegie, nicht näher bezeichnet
Z921	1,16%	10,66%	11,81%	Dauertherapie (gegenwärtig) mit Antikoagulanzien in der Eigenanamnese
E1190	1,15%	27,46%	28,61%	Nicht primär insulinabhängiger Diabetes mellitus [Typ-2-Diabetes]: Ohne Komplikationen: Nicht als entgleist bezeichnet
I4819	1,05%	9,82%	10,86%	Vorhofflimmern: Nicht näher bezeichnet
F102	1,00%	1,68%	2,68%	Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol: Abhängigkeitssyndrom
I693	0,96%	5,20%	6,16%	Folgen eines Hirninfarktes
I639	0,95%	5,60%	6,55%	Hirninfarkt, nicht näher bezeichnet
F023	0,94%	1,80%	2,74%	Demenz bei primärem Parkinson-Syndrom
I694	0,94%	3,33%	4,27%	Folgen eines Schlaganfalls, nicht als Blutung oder Infarkt bezeichnet
F332	0,86%	2,37%	3,24%	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode ohne psychotische Symptome
F012	0,84%	3,75%	4,59%	Subkortikale vaskuläre Demenz
J4499	0,82%	6,78%	7,60%	Chronische obstruktive Lungenkrankheit, nicht näher bezeichnet: FEV1 nicht näher bezeichnet
I509	0,81%	17,17%	17,98%	Herzinsuffizienz, nicht näher bezeichnet
E1490	0,80%	10,85%	11,65%	Nicht näher bezeichneter Diabetes mellitus: Ohne Komplikationen: Nicht als entgleist bezeichnet
F011	0,79%	3,37%	4,16%	Multiinfarkt-Demenz

Tabelle 3.11.2.2.6.6: Verordnung von Galantamin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU) im Vergleich zum In-Label-Use (ILU): 32 ausgewählte Diagnosen in mutmaßlichem Zusammenhang mit hirnorganischen Störungen mit den

Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) aller Diagnosen (163% der ILU-Gruppe bzw. 169% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	Differenz Anteil in OLU-Gruppe minus ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an OLU-Gruppe	ErsterWert von ICD_TITEL_2010/2011
F010	0,37%	1,65%	2,02%	Vaskuläre Demenz mit akutem Beginn
F011	0,79%	3,37%	4,16%	Multiinfarkt-Demenz
F012	0,84%	3,75%	4,59%	Subkortikale vaskuläre Demenz
F013	1,61%	8,40%	10,01%	Gemischte kortikale und subkortikale vaskuläre Demenz
F018	0,20%	7,24%	7,44%	Sonstige vaskuläre Demenz
F019	1,96%	13,62%	15,58%	Vaskuläre Demenz, nicht näher bezeichnet
F020	0,06%	0,51%	0,57%	Demenz bei Pick-Krankheit
F023	0,94%	1,80%	2,74%	Demenz bei primärem Parkinson-Syndrom
F028	0,15%	1,54%	1,69%	Demenz bei anderenorts klassifizierten Krankheitsbildern
F03	0,19%	70,07%	70,27%	Nicht näher bezeichnete Demenz
F067	1,52%	4,78%	6,29%	Leichte kognitive Störung
F068	-0,56%	1,91%	1,35%	Sonstige näher bezeichnete organische psychische Störungen aufgrund einer Schädigung oder Funktionsstörung des Gehirns oder einer körperlichen Krankheit
F069	0,65%	8,70%	9,36%	Nicht näher bezeichnete organische psychische Störung aufgrund einer Schädigung oder Funktionsstörung des Gehirns oder einer körperlichen Krankheit
F070	-3,60%	11,03%	7,44%	Organische Persönlichkeitsstörung
F072	-0,12%	0,36%	0,24%	Organisches Psychosyndrom nach Schädelhirntrauma
F078	-1,18%	2,74%	1,55%	Sonstige organische Persönlichkeits- und Verhaltensstörungen aufgrund einer Krankheit, Schädigung oder Funktionsstörung des Gehirns
F079	0,02%	2,57%	2,59%	Nicht näher bezeichnete organische Persönlichkeits- und Verhaltensstörung aufgrund einer Krankheit, Schädigung oder Funktionsstörung des Gehirns
F09	0,02%	1,07%	1,09%	Nicht näher bezeichnete organische oder symptomatische psychische Störung
G200	-0,11%	0,41%	0,30%	Primäres Parkinson-Syndrom mit fehlender oder geringer Beeinträchtigung
G2000	0,29%	1,59%	1,88%	Primäres Parkinson-Syndrom mit fehlender oder geringer Beeinträchtigung: Ohne Wirkungsfluktuation
G2001	-0,08%	0,27%	0,20%	Primäres Parkinson-Syndrom mit fehlender oder geringer Beeinträchtigung: Mit Wirkungsfluktuation

G201	0,05%	0,50%	0,55%	Primäres Parkinson-Syndrom mit mäßiger bis schwerer Beeinträchtigung
G2010	0,65%	2,00%	2,65%	Primäres Parkinson-Syndrom mit mäßiger bis schwerer Beeinträchtigung: Ohne Wirkungsfluktuation
G2011	0,45%	0,79%	1,24%	Primäres Parkinson-Syndrom mit mäßiger bis schwerer Beeinträchtigung: Mit Wirkungsfluktuation
G2020	0,01%	0,45%	0,46%	Primäres Parkinson-Syndrom mit schwerster Beeinträchtigung: Ohne Wirkungsfluktuation
G2021	-0,09%	0,29%	0,20%	Primäres Parkinson-Syndrom mit schwerster Beeinträchtigung: Mit Wirkungsfluktuation
G209	0,22%	0,76%	0,98%	Primäres Parkinson-Syndrom, nicht näher bezeichnet
G2090	1,48%	6,34%	7,82%	Primäres Parkinson-Syndrom, nicht näher bezeichnet: Ohne Wirkungsfluktuation
G2091	0,13%	0,37%	0,50%	Primäres Parkinson-Syndrom, nicht näher bezeichnet: Mit Wirkungsfluktuation
G310	-0,29%	1,90%	1,61%	Umschriebene Hirnatrophie
G311	-0,13%	1,24%	1,11%	Senile Degeneration des Gehirns, anderenorts nicht klassifiziert
G3182	0,12%	0,56%	0,68%	Lewy-Körper-Demenz

Die frontotemporalen Demenzen, gemäß ICD-10 dem Kode F02.0* (Demenz bei Pick-Krankheit und G31.0†, zuzuordnen, stellen seltene Krankheiten dar. Auf Basis der vorliegenden Daten (mit schwer interpretierbarer Nennung dieser Kodes auch bei In-Label-Use) lässt sich nicht entscheiden, ob der Off-Label-Use von Galantamin tatsächlich diesen seltenen Krankheiten galt, oder ob es sich um zufällige Koinzidenzen handelte.

3.11.2.3 Bewertung:

Galantamin wurde im Beobachtungszeitraum 2010 und 2011 wahrscheinlich mit etwa 26% off-label verordnet bei Indikationen aus einem breiten Spektrum hirnorganischer psychischer Störungen. Es ist nicht zu ermessen, welchem Anteil eine – durch Nicht-Kodieren der eigentlich indizierenden zugelassenen Nebendiagnose - unvollständige Kodierung oder unscharfe Kodierungen zugrunde liegt. Somit muss offen bleiben, in welchem Umfang diese gefundenen Indikationen den Off-Label-Use quantitativ aufklären.

Das Mindestalter von 18 Jahren wurde kaum unterschritten.

Die Geschlechtsverteilung mit Überwiegen des weiblichen Geschlechts kann epidemiologischen Daten zur Prävalenz der Demenzen entsprechen.

3.11.2.3.1 OLU-Relevanz aus Perspektive seltener Krankheiten

Seltene Krankheiten wurden nicht eindeutig identifiziert, bei denen Galantamin hätte off-label eingesetzt worden sein können. Die frontotemporalen Demenzen, gemäß ICD-10 dem Kode F02.0* (Demenz bei Pick-Krankheit) und G31.0†, zuzuordnen, stellen seltene Krankheiten dar. Auf Basis der vorliegenden Daten (mit schwer interpretierbarer Nennung dieser Kodes auch bei In-Label-Use) lässt sich nicht entscheiden, ob der Off-Label-Use von Galantamin tatsächlich diesen

seltenen Krankheiten galt, oder ob es sich um zufällige Koinzidenzen oder „unscharfe“ Kodierung handelte.

3.11.2.3.2 OLU-Relevanz aus quantitativer Perspektive

Wahrscheinlich etwa 26% (mit nicht zu ermessendem Anteil zugrunde liegender unvollständiger Kodierung) der Verordnungen (mindestens eine Dosis an eine Person) von Galantamin galten dem Off-Label-Use bei anderen psychischen Krankheiten mit hirnorganischem Hintergrund.

Das Mindestalter von 18 Jahren wurde kaum unterschritten.

3.11.3 Rivastigmin (N06DA03)

3.11.3.1 Anwendungsgebiete (1998/2008/2015)

Zur symptomatischen Behandlung der leichten bis mittelschweren Alzheimer-Demenz.

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

Die optimale Behandlungsdauer ist nicht formal festgeschrieben.

Als Mindestalter wurden 18 Jahre angenommen („Es gibt im Anwendungsgebiet Alzheimer-Demenz keinen relevanten Nutzen von Rivastigmin bei Kindern und Jugendlichen.“).

Operationalisierung der Anwendungsgebiete:

- F00.- Demenz bei Alzheimer-Krankheit (G30.-†)
- G30.- Alzheimer-Krankheit (F00.-*)
- F02.3 Demenz bei primärem Parkinson-Syndrom (G20†)
- G20.- Primäres Parkinson-Syndrom

Kritik der Operationalisierung:

Die Operationalisierbarkeit wurde nur als gut bewertet, weil sich der Schweregrad der Demenz nicht mittels ICD-Kodes abbilden lässt.

3.11.3.2 Ergebnisse:

3.11.3.2.1 Übersicht: Verordnungen nach Altersgruppen

Mit Rivastigmin wurden n=80.959 (OLU + ILU) bzw. n=76.920 (ILU + IOLU) behandelt (Tab. 3.11.3.2.1.1). Bei 99,89% der Patienten standen der Auswertung ambulant und ggf. anläßlich eines stationären Aufenthaltes im Beobachtungszeitraum kodierte Diagnosen, bei dem Rest ausschließlich anläßlich eines stationären Aufenthaltes kodierte Diagnosen zur Verfügung. Patienten mit IOLU machten etwa 73% der OLU-Patienten aus, weshalb auf gesonderte Sichtung der Diagnosen in der IOLU-Gruppe verzichtet wurde. In erster Betrachtung gemäß Operationalisierung betrug ILU 78%, OLU 22% und IOLU 18%.

Tabelle 3.11.3.2.1.1: Verordnung von Rivastigmin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU)

	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU	Anteil IOLU an OLU	Anteil ambulant
	10669	66251	14708	72,54%	
total	76920		80959		
total	13,9%	81,8%	18,2%		
ambulant	13313	62714	18158	73,32%	
	76027		80872		
	17,5%	77,5%	22,5%		99,89%

Die drei Gruppen (ILU, OLU, IOLU) wiesen – soweit die Datenschutzregelung dies ermessen lässt – ähnliche Altersverteilungen mit Häufungen in der 8. bis 9. Dekade auf (Tab. 3.11.3.2.1.2, Abb. 3.11.3.2.2.1).

Tabelle 3.11.3.2.1.2: Verordnung von Rivastigmin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU
< 1			
1 < 14	30		30
14 < 18	30		30
18 < 30	30	30	30
30 < 40	30	30	41
40 < 50	96	100	132
50 < 60	327	938	421
60 < 70	798	5385	1098
70 < 80	3847	28222	5198
80 < 90	4795	28321	6692
90 < 100	754	3237	1095
>= 100	30	35	30
subtotal min	10622	66240	14681
subtotal max	10767	66298	14797
total min	76862		80921
total max	77065		81095
total min	13,8%	81,9%	18,1%
total max	14,0%	81,8%	18,2%

3.11.3.2.2 Übersicht: Verordnungen nach Geschlecht und Altersgruppen

Bei einem Anteil des weiblichen Geschlechts von etwa 60% („1“) war die Quote des OLU beim weiblichen Geschlecht mit etwa 20% um relativ etwa 16% höher als beim männlichen (Tab. 3.11.3.2.2.1, Abb. 3.11.3.2.2.1).

Tabelle 3.11.3.2.2.1: Verordnung von Rivastigmin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht (1=w, 2=m) (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	SEX	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU	SEX	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU
< 1	1				2	0	0	0
1 < 14	1	30		30	2	30	0	30
14 < 18	1	30		30	2	0	0	0
18 < 30	1	30		30	2	30	30	30
30 < 40	1	30	30	30	2	30	30	30
40 < 50	1	54	54	68	2	42	46	64
50 < 60	1	147	459	190	2	180	479	231
60 < 70	1	390	2469	527	2	408	2916	571
70 < 80	1	2067	14193	2839	2	1780	14029	2359

80 < 90	1	3364	18657	4710	2	1431	9664	1982
90 < 100	1	619	2605	901	2	135	632	194
>= 100	1	30	32	30	2	30	30	30
subtotal min		6646	38470	9240		3980	27769	5405
subtotal max		6791	38499	9385		4096	27856	5521
total min		45116		47710		31749		33174
total max		45290		47884		31952		33377
total min		14,7%	80,6%	19,4%		12,5%	83,7%	16,3%
total max		15,0%	80,4%	19,6%		12,8%	83,5%	16,5%
total min								80884
total max								81261
total min				59,0%				41,0%
total max				58,9%				41,1%

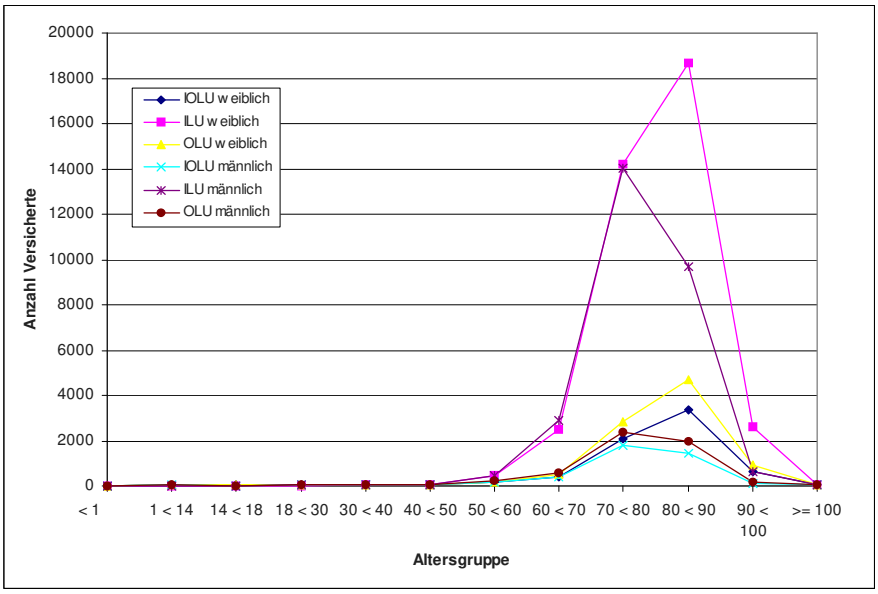


Abbildung 3.11.3.2.2.1: Verordnung von Rivastigmin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht

3.11.3.2.3 Analyse der Diagnosen in der In-Label-Gruppe

In der ILU-Gruppe fanden sich 198.555 Nennungen von Kodes gemäß Operationalisierung, also das Dreifache der Größe der ILU-Gruppe (Tab. 3.11.3.2.3.1). Ursachen können grundsätzlich nur Mehrfachkodierungen sein, also Komorbiditäten und oder infolge zwischen Ärzten und über die Quartale variierender Kodiergewohnheiten wechselnde Kodes, auch unterschiedliche Kodes zum selben Sachverhalt. Bei den Demenzen vom Alzheimer-Typ bzw. bei Parkinson-Krankheit trägt aber entscheidend bei, daß die entsprechenden Kodes aus ICD-Kapitel F parallel mit den ätiologischen Kodes aus ICD-Kapitel G zu kodieren sind (Kreuz-Stern-Systematik). Jedenfalls ist sicher, daß jedem Versicherten der ILU-Gruppe mindestens einmal einer dieser In-Label-Kodes zugeordnet wurde.

Tabelle 3.11.3.2.3.1: Verordnung von Rivastigmin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU): Versicherte mit Nennung der Indikationen

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen	Anteil an ILU total
F000	Demenz bei Alzheimer-Krankheit, mit frühem Beginn (Typ 2)	4816	2,4%	7,27%
F001	Demenz bei Alzheimer-Krankheit, mit spätem Beginn (Typ 1)	31247	15,7%	47,16%
F002	Demenz bei Alzheimer-Krankheit, atypische oder gemischte Form	11847	6,0%	17,88%
F009	Demenz bei Alzheimer-Krankheit, nicht näher bezeichnet	15836	8,0%	23,90%
F023	Demenz bei primärem Parkinson-Syndrom	11029	5,6%	16,65%
G200	Primäres Parkinson-Syndrom mit fehlender oder geringer Beeinträchtigung	1433	0,7%	2,16%
G2000	Primäres Parkinson-Syndrom mit fehlender oder geringer Beeinträchtigung: Ohne Wirkungsfluktuation	5718	2,9%	8,63%
G2001	Primäres Parkinson-Syndrom mit fehlender oder geringer Beeinträchtigung: Mit Wirkungsfluktuation	1204	0,6%	1,82%
G201	Primäres Parkinson-Syndrom mit mäßiger bis schwerer Beeinträchtigung	2075	1,0%	3,13%
G2010	Primäres Parkinson-Syndrom mit mäßiger bis schwerer Beeinträchtigung: Ohne Wirkungsfluktuation	8943	4,5%	13,50%
G2011	Primäres Parkinson-Syndrom mit mäßiger bis schwerer Beeinträchtigung: Mit Wirkungsfluktuation	6115	3,1%	9,23%
G202	Primäres Parkinson-Syndrom mit schwerster Beeinträchtigung	507	0,3%	0,77%
G2020	Primäres Parkinson-Syndrom mit schwerster Beeinträchtigung: Ohne Wirkungsfluktuation	2050	1,0%	3,09%
G2021	Primäres Parkinson-Syndrom mit schwerster Beeinträchtigung: Mit Wirkungsfluktuation	2468	1,2%	3,73%
G209	Primäres Parkinson-Syndrom, nicht näher bezeichnet	2983	1,5%	4,50%
G2090	Primäres Parkinson-Syndrom, nicht näher bezeichnet: Ohne Wirkungsfluktuation	19189	9,7%	28,96%
G2091	Primäres Parkinson-Syndrom, nicht näher bezeichnet: Mit Wirkungsfluktuation	1992	1,0%	3,01%
G300	Alzheimer-Krankheit mit frühem Beginn	5270	2,7%	7,95%
G301	Alzheimer-Krankheit mit spätem Beginn	31384	15,8%	47,37%
G308	Sonstige Alzheimer-Krankheit	10106	5,1%	15,25%
G309	Alzheimer-Krankheit, nicht näher bezeichnet	22343	11,3%	33,72%
			198555	
			ILU total	66251

Quantitativ führend war die Alzheimer-Krankheit mit spätem Beginn, deren Anteil aber gemäß epidemiologischen Erhebungen eigentlich größer ist; eine mögliche Erklärung gibt der Trend zu unspezifischem Kodieren (z.B. G309 mit über 34%).

3.11.3.2.4 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen

Das Mindestalter gemäß zugelassenen Anwendungsgebieten wurde mit 18 Jahren angenommen. Gemäß Tabellen 3.11.3.2.2.1 und 3.11.3.2.4.1 waren, soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung zulässt, etwa 0,02%o bis 0,7%o der Patienten (was 2 bis 60 Patienten entspricht) jünger als 18 Jahre.

Tabelle 3.11.3.2.4.1: Verordnung von Rivastigmin im Alter von <18 Jahren (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	IOLU	ILU	OLU	ILU+OLU
< 1 min	0,00000%	0,00000%	0,00000%	0,000%
1 < 14 min	0,00130%	0,00000%	0,00124%	0,001%
14 < 18 min	0,00130%	0,00000%	0,00124%	0,001%
< 1 max	0,00000%	0,00000%	0,00000%	0,000%
1 < 14 max	0,03893%	0,00000%	0,03699%	0,037%
14 < 18 max	0,03893%	0,00000%	0,03699%	0,037%
AGEGROUP	IOLU	ILU	OLU	ILU+OLU
0 < 18 min	0,00260%	0,00000%	0,00247%	0,002%
0 < 18 max	0,07786%	0,00000%	0,07399%	0,074%

3.11.3.2.5 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen nach Geschlecht

Das Mindestalter gemäß zugelassenen Anwendungsgebieten wurde mit 18 Jahren angenommen. Gemäß Tab. 3.11.3.2.2.1 und Tab. 3.11.3.2.5.1 war der Umfang des Off-Label-Use bezüglich des Anwendungsgebietes zwischen den Geschlechtern vergleichbar, soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung erlaubt.

Tabelle 3.11.3.2.5.1: Verordnung von Rivastigmin bei Kindern und Jugendlichen als Anteil aller Verordnungen gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU), differenziert nach Geschlecht (max/min gemäß Datenschutzregelung; 1=w, 2=m).

AGEGROUP	SEX	IOLU	ILU	OLU	SEX	IOLU	ILU	OLU
< 1 min	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%
1 < 14 min	1	0,002%	0,000%	0,002%	2	0,003%	0,000%	0,003%
14 < 18 min	1	0,002%	0,000%	0,002%	2	0,000%	0,000%	0,000%
< 1 max	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%
1 < 14 max	1	0,066%	0,000%	0,063%	2	0,094%	0,000%	0,090%
14 < 18 max	1	0,066%	0,000%	0,063%	2	0,000%	0,000%	0,000%
AGEGROUP	SEX	IOLU	ILU	OLU	SEX	IOLU	ILU	OLU
0 < 18 min	1	0,004%	0,000%	0,004%	2	0,003%	0,000%	0,003%
0 < 18 max	1	0,132%	0,000%	0,125%	2	0,094%	0,000%	0,090%

Angesichts der geringen Anzahl Versicherter und der Datenschutzregelung waren spezifische Analysen der Diagnosen in diesen Altersgruppen unmöglich.

3.11.3.2.6 Analyse der Diagnosen in der Off-Label-Gruppe

In der OLU-Gruppe waren 1.306 Diagnosen mit 375.934 Nennungen zu sichten. Von den 1.306 Diagnosen wurden unter der Annahme, daß es sich mit Wahrscheinlichkeit um somatische

Komorbiditäten ohne direkten Bezug zur Verordnung von Rivastigmin handelte, nur diejenigen geprüft, die psychische und neurologische Krankheiten oder Symptome adressieren (also aus Kapitel F und G und R der ICD).

Damit verblieben aus dem Kapitel F 86 Diagnosen mit 40.817 Nennungen (bei einer Gruppengröße von n=14.708). Damit war ein beträchtlicher Teil der nach ICD kodierbaren psychischen Krankheiten – abgesehen von denjenigen, die den in-label-use definieren – vertreten (Tab. 3.11.3.2.6.1).

Tabelle 3.11.3.2.6.1: Verordnung von Rivastigmin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): die 20 am häufigsten genannten Diagnosen aus Kapitel F (74% der Nennungen, 204% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
F03	Nicht näher bezeichnete Demenz	10233	25,1%	69,6%
F329	Depressive Episode, nicht näher bezeichnet	3421	8,4%	23,3%
F019	Vaskuläre Demenz, nicht näher bezeichnet	2167	5,3%	14,7%
F013	Gemischte kortikale und subkortikale vaskuläre Demenz	1563	3,8%	10,6%
F069	Nicht näher bezeichnete organische psychische Störung aufgrund einer Schädigung oder Funktionsstörung des Gehirns oder einer körperlichen Krankheit	1309	3,2%	8,9%
F018	Sonstige vaskuläre Demenz	1164	2,9%	7,9%
F070	Organische Persönlichkeitsstörung	1140	2,8%	7,8%
F321	Mittelgradige depressive Episode	1137	2,8%	7,7%
F067	Leichte kognitive Störung	961	2,4%	6,5%
F051	Delir bei Demenz	956	2,3%	6,5%
F459	Somatoforme Störung, nicht näher bezeichnet	818	2,0%	5,6%
F322	Schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome	786	1,9%	5,3%
F012	Subkortikale vaskuläre Demenz	737	1,8%	5,0%
F011	Multiinfarkt-Demenz	657	1,6%	4,5%
F063	Organische affektive Störungen	598	1,5%	4,1%
F328	Sonstige depressive Episoden	595	1,5%	4,0%
F339	Rezidivierende depressive Störung, nicht näher bezeichnet	477	1,2%	3,2%
F320	Leichte depressive Episode	450	1,1%	3,1%
F332	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode ohne psychotische Symptome	439	1,1%	3,0%
F331	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig mittelgradige Episode	437	1,1%	3,0%

Zu den häufigsten Diagnosen gehörten die unspezifischen Kodes F03 (nicht näher bezeichnete Demenz) und F019 (Vaskuläre Demenz, nicht näher bezeichnet) sowie der Kode F067 (Leichte kognitive Störung). Der unspezifische Kode F03 (nicht näher bezeichnete Demenz) wäre entweder einem allgemeinen Trend zu unspezifischem Kodieren zuzuschreiben oder aber einer - recht

verbreiteten - diagnostischen Unsicherheit oder einem gezielten Vermeiden der Diagnose Alzheimer-Demenz. 18 ausgewählte Kodes zu hirnorganischen Störungen, darunter insbesondere vaskuläre Demenzen (Tab. 3.11.3.2.6.2), wären geeignet, den Off-Label-Use vollständig zu erklären, wobei aber einschränkend zu berücksichtigen ist, daß diese Kodes nicht disjunkt sind.

Tabelle 3.11.3.2.6.2: Verordnung von Rivastigmin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): hirnorganische Syndrome, die den Off-Label-Use hätten motiviert haben können (148% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
F010	Vaskuläre Demenz mit akutem Beginn	293	1,3%	2,0%
F011	Multiinfarkt-Demenz	657	3,0%	4,5%
F012	Subkortikale vaskuläre Demenz	737	3,4%	5,0%
F013	Gemischte kortikale und subkortikale vaskuläre Demenz	1563	7,2%	10,6%
F018	Sonstige vaskuläre Demenz	1164	5,3%	7,9%
F019	Vaskuläre Demenz, nicht näher bezeichnet	2167	9,9%	14,7%
F020	Demenz bei Pick-Krankheit	118	0,5%	0,8%
F028	Demenz bei anderenorts klassifizierten Krankheitsbildern	341	1,6%	2,3%
F03	Nicht näher bezeichnete Demenz	10233	46,9%	69,6%
F067	Leichte kognitive Störung	961	4,4%	6,5%
F068	Sonstige näher bezeichnete organische psychische Störungen aufgrund einer Schädigung oder Funktionsstörung des Gehirns oder einer körperlichen Krankheit	277	1,3%	1,9%
F069	Nicht näher bezeichnete organische psychische Störung aufgrund einer Schädigung oder Funktionsstörung des Gehirns oder einer körperlichen Krankheit	1309	6,0%	8,9%
F070	Organische Persönlichkeitsstörung	1140	5,2%	7,8%
F072	Organisches Psychosyndrom nach Schädelhirntrauma	73	0,3%	0,5%
F078	Sonstige organische Persönlichkeits- und Verhaltensstörungen aufgrund einer Krankheit, Schädigung oder Funktionsstörung des Gehirns	255	1,2%	1,7%
F079	Nicht näher bezeichnete organische Persönlichkeits- und Verhaltensstörung aufgrund einer Krankheit, Schädigung oder Funktionsstörung des Gehirns	347	1,6%	2,4%
F09	Nicht näher bezeichnete organische oder symptomatische psychische Störung	179	0,8%	1,2%

Aus dem Kapitel G verblieben 65 Diagnose mit 13.650 Nennungen (bei einer Gruppengröße von n=14.708). Unter den führenden Diagnosen fanden sich Hemiparesen und transitorische Ischämien (Tab. 3.11.3.2.6.3), außerdem der Kode G3182 (Lewy-Körper-Demenz), von diesen abgesehen eher keine, die den Off-Label-Use hätten motiviert haben können, wobei die

Hemiparesen mit Schlaganfällen zusammenhängen und damit in Zusammenhang mit vaskulären Demenzen stehen dürften.

Tabelle 3.11.3.2.6.3: Verordnung von Rivastigmin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): die 20 am häufigsten genannten Diagnosen aus ICD-Kapitel G (70% der Nennungen aus Kapitel G, 65% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
G629	Polyneuropathie, nicht näher bezeichnet	1089	8,0%	7,4%
G479	Schlafstörung, nicht näher bezeichnet	832	6,1%	5,7%
G632	Diabetische Polyneuropathie	746	5,5%	5,1%
G409	Epilepsie, nicht näher bezeichnet	684	5,0%	4,7%
G470	Ein- und Durchschlafstörungen	657	4,8%	4,5%
G810	Schlaffe Hemiparese und Hemiplegie	620	4,5%	4,2%
G819	Hemiparese und Hemiplegie, nicht näher bezeichnet	617	4,5%	4,2%
G319	Degenerative Krankheit des Nervensystems, nicht näher bezeichnet	531	3,9%	3,6%
G560	Karpaltunnel-Syndrom	476	3,5%	3,2%
G4592	Zerebrale transitorische Ischämie, nicht näher bezeichnet: Komplette Rückbildung innerhalb von 1 bis 24 Stunden	468	3,4%	3,2%
G934	Enzephalopathie, nicht näher bezeichnet	361	2,6%	2,5%
G310	Umschriebene Hirnatrophie	321	2,4%	2,2%
G402	Lokalisationsbezogene (fokale) (partielle) symptomatische Epilepsie und epileptische Syndrome mit komplexen fokalen Anfällen	317	2,3%	2,2%
G510	Fazialisparese	303	2,2%	2,1%
G9388	Sonstige näher bezeichnete Krankheiten des Gehirns	286	2,1%	1,9%
G811	Spastische Hemiparese und Hemiplegie	280	2,1%	1,9%
G4599	Zerebrale transitorische Ischämie, nicht näher bezeichnet: Verlauf der Rückbildung nicht näher bezeichnet	265	1,9%	1,8%
G4739	Schlafapnoe, nicht näher bezeichnet	254	1,9%	1,7%
G2581	Syndrom der unruhigen Beine [Restless-Legs-Syndrom]	243	1,8%	1,7%
G3182	Lewy-Körper-Demenz	238	1,7%	1,6%

Aus dem Kapitel R verblieben 90 Diagnosen mit 31.880 Nennungen (bei einer Gruppengröße von n=14.708). Führend war der Kode R32 (Harninkontinenz), aber kein Kode, den den Off-Label-Use plausibel hätte motiviert haben können (Tab. 3.11.3.2.6.4).

Tabelle 3.11.3.2.6.4: Verordnung von Rivastigmin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): die 10 am häufigsten genannten Diagnosen aus ICD-Kapitel R (48% der Nennungen aus Kapitel R, 106% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
R32	Nicht näher bezeichnete Harninkontinenz	4025	12,4%	27,4%
R15	Stuhlinkontinenz	2034	6,3%	13,8%
R42	Schwindel und Taumel	1808	5,6%	12,3%
R268	Sonstige und nicht näher bezeichnete Störungen des Ganges und der Mobilität	1687	5,2%	11,5%
R55	Synkope und Kollaps	1239	3,8%	8,4%
R410	Orientierungsstörung, nicht näher bezeichnet	1050	3,2%	7,1%
R296	Sturzneigung, anderenorts nicht klassifiziert	1011	3,1%	6,9%
R522	Sonstiger chronischer Schmerz	962	3,0%	6,5%
R11	Übelkeit und Erbrechen	924	2,8%	6,3%
R451	Ruhelosigkeit und Erregung	831	2,6%	5,6%

Schließlich wurden die Häufigkeiten (Anteil an der Gruppe) der Nennungen aller ICD-Kodes der OLU-Gruppe mit den Häufigkeiten derselben Kodes der ILU-Gruppe verglichen. Alle Kodes der OLU-Gruppe (mit insgesamt 1.306 Kodes) wurden – soweit die Datenschutzregelung erlaubt - in der ILU-Gruppe angetroffen. In der ILU-Gruppe waren also die Diagnosen als Komorbiditäten oder Diagnosewechsel im Beobachtungszeitraum vertreten, die in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use hätten motiviert haben können, sofern es sich nicht um scheinbaren Off-Label-Use infolge unvollständiger Kodierung handelte. 281 Kodes waren in der OLU-Gruppe häufiger als in der ILU-Gruppe und 1.025 Kodes in der ILU-Gruppe (Abb. 3.11.3.2.6.1). Formallogisch kann nicht davon ausgegangen werden, nur die in der OLU-Gruppe häufigeren Diagnosen kämen als Motiv für einen Off-Label-Use in Frage, denn z.B. eine Komorbidität in der ILU-Gruppe kann sehr wohl in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use initiiert haben.

Zu den – nicht zwangsläufig disjunkten – Diagnosen mit den größten – wenn auch letztlich kleinen - Unterschieden der Häufigkeiten gehörten unter anderem Hirninfarkte („Schlaganfälle“), vaskuläre Demenzen und leichte kognitive Störungen (Tab. 3.11.3.2.6.5), die den Off-Label-Use motiviert haben können. Der Beitrag dieser Analysestrategie zur quantitativen Aufklärung des Off-Label-Use blieb gering. Vielmehr zeigt die Ähnlichkeit der Häufigkeiten (Abb. 3.11.3.2.6.1), wie häufig in der ILU-Gruppe im Beobachtungszeitraum neben der Demenz vom Alzheimer-Typ bzw. bei Parkinson-Krankheit auch andere Formen von Demenzen und anderen hirnorganischen Affektionen kodiert worden waren (Tab. 3.11.3.2.6.6).

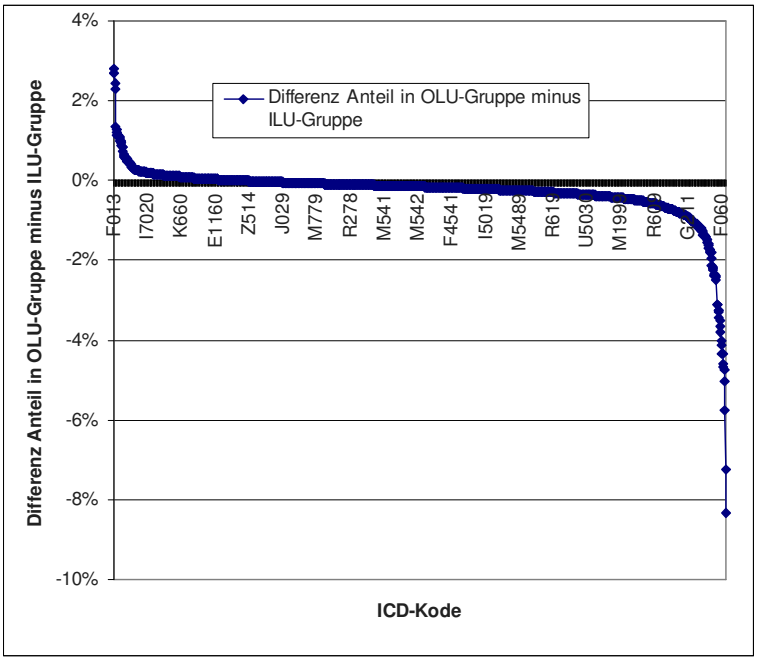


Abbildung 3.11.3.2.6.1: Verordnung von Rivastigmin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) aller Diagnosen der OLU-Gruppe

Tabelle 3.11.3.2.6.5: Verordnung von Rivastigmin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Die 20 Diagnosen mit den größten Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) aller Diagnosen (220% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	Differenz Anteil in OLU-Gruppe minus ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an OLU-Gruppe	ErsterWert von ICD_TITEL_2010/2011
F013	2,81%	7,81%	10,63%	Gemischte kortikale und subkortikale vaskuläre Demenz
I64	2,70%	9,82%	12,52%	Schlaganfall, nicht als Blutung oder Infarkt bezeichnet
F03	2,44%	67,13%	69,57%	Nicht näher bezeichnete Demenz
F019	2,30%	12,43%	14,73%	Vaskuläre Demenz, nicht näher bezeichnet
I639	1,34%	5,94%	7,28%	Hirninfarkt, nicht näher bezeichnet
G810	1,30%	2,92%	4,22%	Schlaffe Hemiparese und Hemiplegie
F011	1,20%	3,27%	4,47%	Multiinfarkt-Demenz
Z921	1,15%	11,77%	12,92%	Dauertherapie (gegenwärtig) mit Antikoagulanzien in der Eigenanamnese
F012	1,13%	3,88%	5,01%	Subkortikale vaskuläre Demenz
I694	1,13%	3,66%	4,79%	Folgen eines Schlaganfalls, nicht als Blutung oder Infarkt bezeichnet
G819	1,09%	3,11%	4,19%	Hemiparese und Hemiplegie, nicht näher bezeichnet
I693	1,08%	5,82%	6,90%	Folgen eines Hirninfarktes

I4819	1,07%	10,24%	11,31%	Vorhofflimmern: Nicht näher bezeichnet
F067	1,00%	5,53%	6,53%	Leichte kognitive Störung
F018	0,98%	6,93%	7,91%	Sonstige vaskuläre Demenz
I4811	0,97%	8,92%	9,89%	Vorhofflimmern: Chronisch
E790	0,95%	13,94%	14,89%	Hyperurikämie ohne Zeichen von entzündlicher Arthritis oder tophischer Gicht
J4499	0,90%	6,45%	7,35%	Chronische obstruktive Lungenkrankheit, nicht näher bezeichnet: FEV1 nicht näher bezeichnet
I635	0,85%	2,31%	3,16%	Hirninfarkt durch nicht näher bezeichneten Verschluss oder Stenose zerebraler Arterien
F102	0,84%	1,63%	2,47%	Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol: Abhängigkeitssyndrom

Tabelle 3.11.3.2.6.6: Verordnung von Rivastigmin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU) im Vergleich zum In-Label-Use (ILU): 22 ausgewählte Diagnosen in mutmaßlichem Zusammenhang mit hirnorganischen Störungen mit den Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) aller Diagnosen (153% der ILU-Gruppe bzw. 154% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	Differenz Anteil in OLU-Gruppe minus ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an OLU-Gruppe	ErsterWert von ICD_TITEL_2010/2011
F010	0,56%	1,43%	1,99%	Vaskuläre Demenz mit akutem Beginn
F011	1,20%	3,27%	4,47%	Multiinfarkt-Demenz
F012	1,13%	3,88%	5,01%	Subkortikale vaskuläre Demenz
F013	2,81%	7,81%	10,63%	Gemischte kortikale und subkortikale vaskuläre Demenz
F018	0,98%	6,93%	7,91%	Sonstige vaskuläre Demenz
F019	2,30%	12,43%	14,73%	Vaskuläre Demenz, nicht näher bezeichnet
F020	0,17%	0,63%	0,80%	Demenz bei Pick-Krankheit
F028	-0,74%	3,06%	2,32%	Demenz bei anderenorts klassifizierten Krankheitsbildern
F03	2,44%	67,13%	69,57%	Nicht näher bezeichnete Demenz
F067	1,00%	5,53%	6,53%	Leichte kognitive Störung
F068	-0,32%	2,20%	1,88%	Sonstige näher bezeichnete organische psychische Störungen aufgrund einer Schädigung oder Funktionsstörung des Gehirns oder einer körperlichen Krankheit
F069	-0,16%	9,06%	8,90%	Nicht näher bezeichnete organische psychische Störung aufgrund einer Schädigung oder Funktionsstörung des Gehirns oder einer körperlichen Krankheit
F070	-3,30%	11,05%	7,75%	Organische Persönlichkeitsstörung
F072	0,10%	0,40%	0,50%	Organisches Psychosyndrom nach Schädelhirntrauma

F078	-0,83%	2,57%	1,73%	Sonstige organische Persönlichkeits- und Verhaltensstörungen aufgrund einer Krankheit, Schädigung oder Funktionsstörung des Gehirns
F079	-0,50%	2,86%	2,36%	Nicht näher bezeichnete organische Persönlichkeits- und Verhaltensstörung aufgrund einer Krankheit, Schädigung oder Funktionsstörung des Gehirns
F09	-0,14%	1,35%	1,22%	Nicht näher bezeichnete organische oder symptomatische psychische Störung
G310	0,12%	2,06%	2,18%	Umschriebene Hirnatrophie
G311	-0,35%	1,23%	0,88%	Senile Degeneration des Gehirns, anderenorts nicht klassifiziert
G3182	-1,08%	2,70%	1,62%	Lewy-Körper-Demenz
G3188	-0,39%	0,70%	0,31%	Sonstige näher bezeichnete degenerative Krankheiten des Nervensystems
G319	-0,61%	4,22%	3,61%	Degenerative Krankheit des Nervensystems, nicht näher bezeichnet

Die frontotemporalen Demenzen, gemäß ICD-10 dem Kode F02.0* (Demenz bei Pick-Krankheit und G31.0†, zuzuordnen, stellen seltene Krankheiten dar. Auf Basis der vorliegenden Daten (mit schwer interpretierbarer Nennung dieser Kodes auch bei In-Label-Use) lässt sich nicht entscheiden, ob der Off-Label-Use von Rivastigmin tatsächlich diesen seltenen Krankheiten galt, oder ob es sich um zufällige Koinzidenzen handelte.

3.11.3.3 Bewertung:

Rivastigmin wurde im Beobachtungszeitraum 2010 und 2011 wahrscheinlich mit etwa 18% off-label verordnet bei Indikationen aus einem breiten Spektrum hirnorganischer psychischer Störungen. Es ist nicht zu ermessen, welchem Anteil eine – durch Nicht-Kodieren der eigentlich indizierenden zugelassenen Nebendiagnose - unvollständige Kodierung oder unscharfe Kodierungen zugrunde liegt. Somit muss offen bleiben, in welchem Umfang diese gefundenen Indikationen den Off-Label-Use quantitativ aufklären.

Das Mindestalter von 18 Jahren wurde kaum unterschritten.

Die Geschlechtsverteilung mit Überwiegen des weiblichen Geschlechts kann epidemiologischen Daten zur Prävalenz der Demenzen entsprechen.

3.11.3.3.1 OLU-Relevanz aus Perspektive seltener Krankheiten

Seltene Krankheiten wurden nicht eindeutig identifiziert, bei denen Rivastigmin hätte off-label eingesetzt worden sein können. Die frontotemporalen Demenzen, gemäß ICD-10 dem Kode F02.0* (Demenz bei Pick-Krankheit) und G31.0†, zuzuordnen, stellen seltene Krankheiten dar. Auf Basis der vorliegenden Daten (mit schwer interpretierbarer Nennung dieser Kodes auch bei In-Label-Use) lässt sich nicht entscheiden, ob der Off-Label-Use von Rivastigmin tatsächlich diesen seltenen Krankheiten galt, oder ob es sich um zufällige Koinzidenzen oder „unscharfe“ Kodierung handelte.

3.11.3.3.2 OLU-Relevanz aus quantitativer Perspektive

Wahrscheinlich etwa 18% (mit nicht zu ermessendem Anteil zugrunde liegender unvollständiger Kodierung) der Verordnungen (mindestens eine Dosis an eine Person) von Rivastigmin galten dem Off-Label-Use bei anderen psychischen Krankheiten mit hirnorganischem Hintergrund.

Das Mindestalter von 18 Jahren wurde kaum unterschritten.

3.11.4 Memantin (N06DX01)

3.11.4.1 Anwendungsgebiete (2002/2007/2012/2015)

Zur Behandlung von Patienten mit moderater bis schwerer Alzheimer-Demenz.

Die optimale Behandlungsdauer ist nicht formal festgeschrieben.

Als Mindestalter wurden 18 Jahre angenommen („Memantin wird nicht empfohlen für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren aufgrund des Fehlens von Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit.“).

Operationalisierung der Anwendungsgebiete:

- F00.- Demenz bei Alzheimer-Krankheit (G30.-†)
- G30.- Alzheimer-Krankheit (F00.-*)

Kritik der Operationalisierung:

Die Operationalisierbarkeit wurde nur als gut bewertet, weil sich der Schweregrad der Demenz nicht mittels ICD-Kodes abbilden lässt.

3.11.4.2 Ergebnisse:

3.11.4.2.1 Übersicht: Verordnungen nach Altersgruppen

Mit Memantin wurden n=151.954 (OLU + ILU) bzw. n=137.465 (ILU + IOLU) behandelt (Tab. 3.11.4.2.1.1). Bei 99,91% der Patienten standen der Auswertung ambulant und ggf. anläßlich eines stationären Aufenthaltes im Beobachtungszeitraum kodierte Diagnosen, bei dem Rest ausschließlich anläßlich eines stationären Aufenthaltes kodierte Diagnosen zur Verfügung. Patienten mit IOLU machten etwa 72% der OLU-Patienten aus, weshalb auf gesonderte Sichtung der Diagnosen in der IOLU-Gruppe verzichtet wurde. In erster Betrachtung gemäß Operationalisierung betrug ILU 65%, OLU 35% und IOLU 28%.

Tabelle 3.11.4.2.1.1: Verordnung von Memantin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU)

	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU	Anteil IOLU an OLU	Anteil ambulant
	38083	99382	52572	72,44%	
total	137465		151954		
total	27,7%	65,4%	34,6%		
ambulant	42686	92948	58875	72,50%	
	135634		151823		
	31,5%	61,2%	38,8%		99,91%

Die drei Gruppen (ILU, OLU, IOLU) wiesen – soweit die Datenschutzregelung dies ermessen lässt – ähnliche Altersverteilungen mit Häufungen in der 8. bis 9. Dekade auf (Tab. 3.11.4.2.1.2, Abb. 3.11.4.2.2.1).

Tabelle 3.11.4.2.1.2: Verordnung von Memantin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU
< 1			
1 < 14	30		30
14 < 18	30		30
18 < 30	64	30	96
30 < 40	126	30	208
40 < 50	440	160	671
50 < 60	1189	1224	1699
60 < 70	2895	6167	3943
70 < 80	12736	34863	16969
80 < 90	17546	49090	24603
90 < 100	3047	7787	4317
>= 100	30	67	49
subtotal min	38046	99360	52557
subtotal max	38133	99418	52615
total min	137406		151917
total max	137551		152033
total min	27,7%	65,4%	34,6%
total max	27,7%	65,4%	34,6%

3.11.4.2.2 Übersicht: Verordnungen nach Geschlecht und Altersgruppen

Bei einem Anteil des weiblichen Geschlechts von etwa 65% („1“) war die Quote des OLU beim männlichen Geschlecht mit etwa 38% um relativ etwa 12% höher als beim weiblichen (Tab. 3.11.4.2.2.1, Abb. 3.11.4.2.2.1).

Tabelle 3.11.4.2.2.1: Verordnung von Memantin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht (1=w, 2=m) (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	SEX	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU	SEX	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU
< 1	1				2	0	0	0
1 < 14	1	30		30	2	30	0	30
14 < 18	1	30		30	2	30	0	30
18 < 30	1	30	30	39	2	40	30	57
30 < 40	1	56	30	93	2	70	30	115
40 < 50	1	231	74	350	2	209	86	321
50 < 60	1	556	616	776	2	633	608	923
60 < 70	1	1311	3270	1762	2	1584	2897	2181
70 < 80	1	6672	20042	8901	2	6064	14821	8068
80 < 90	1	11845	35052	16786	2	5701	14038	7817
90 < 100	1	2473	6440	3524	2	574	1347	793
>= 100	1	30	60	44	2	30	30	30
subtotal min		23148	65556	32277		14878	33800	20278

subtotal max		23264	65614	32335		14965	33887	20365
total min		88704		97833		48678		54078
total max		88878		97949		48852		54252
total min		26,1%	67,0%	33,0%		30,6%	62,5%	37,5%
total max		26,2%	67,0%	33,0%		30,6%	62,5%	37,5%
total min								151911
total max								152201
total min				64,4%				35,6%
total max				64,4%				35,6%

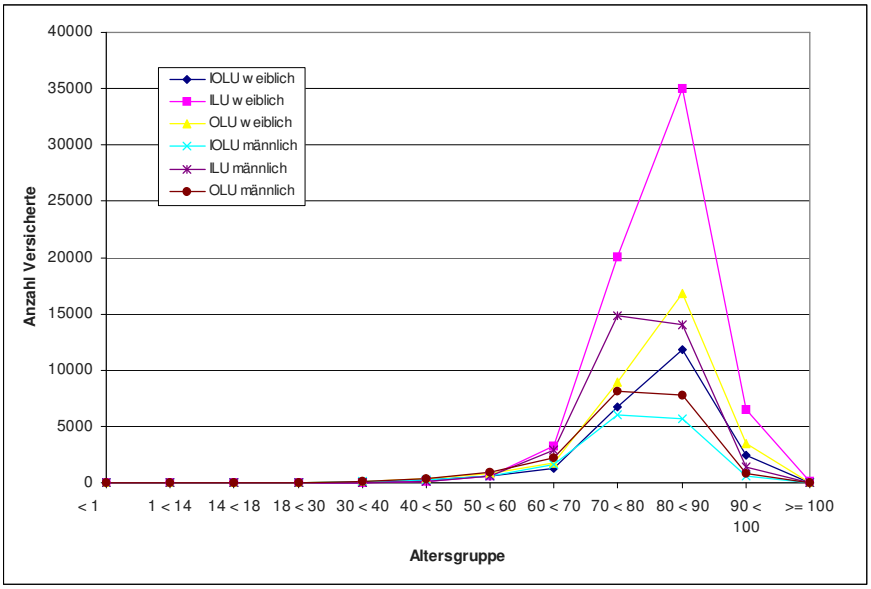


Abbildung 3.11.4.2.2.1: Verordnung von Memantin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht

3.11.4.2.3 Analyse der Diagnosen in der In-Label-Gruppe

In der ILU-Gruppe fanden sich 238.707 Nennungen von Kodes gemäß Operationalisierung, also mehr als das Doppelte der Größe der ILU-Gruppe (Tab. 3.11.4.2.3.1). Ursachen können grundsätzlich nur Mehrfachkodierungen sein, also Komorbiditäten und oder infolge zwischen Ärzten und über die Quartale variierender Kodiergewohnheiten wechselnde Kodes, auch unterschiedliche Kodes zum selben Sachverhalt. Bei den Demenzen vom Alzheimer-Typ trägt aber entscheidend bei, daß die entsprechenden Kodes aus ICD-Kapitel F parallel mit den ätiologischen Kodes aus ICD-Kapitel G zu kodieren sind (Kreuz-Stern-Systematik). Jedenfalls ist sicher, daß jedem Versicherten der ILU-Gruppe mindestens einmal einer dieser In-Label-Kodes zugeordnet wurde.

Tabelle 3.11.4.2.3.1: Verordnung von Memantin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU): Versicherte mit Nennung der Indikationen

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen	Anteil an ILU total
F000	Demenz bei Alzheimer-Krankheit, mit frühem Beginn (Typ 2)	7967	3,3%	8,02%
F001	Demenz bei Alzheimer-Krankheit, mit spätem Beginn (Typ 1)	53996	22,6%	54,33%
F002	Demenz bei Alzheimer-Krankheit, atypische oder gemischte Form	21840	9,1%	21,98%
F009	Demenz bei Alzheimer-Krankheit, nicht näher bezeichnet	29945	12,5%	30,13%
G300	Alzheimer-Krankheit mit frühem Beginn	8806	3,7%	8,86%
G301	Alzheimer-Krankheit mit spätem Beginn	54402	22,8%	54,74%
G308	Sonstige Alzheimer-Krankheit	18614	7,8%	18,73%
G309	Alzheimer-Krankheit, nicht näher bezeichnet	43137	18,1%	43,41%
			238707	
			ILU total	99382

Quantitativ führend war die Alzheimer-Krankheit mit spätem Beginn, deren Anteil aber gemäß epidemiologischen Erhebungen eigentlich größer ist; eine mögliche Erklärung gibt der Trend zu unspezifischem Kodieren (z.B. G309 mit über 40%).

3.11.4.2.4 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen

Das Mindestalter gemäß zugelassenen Anwendungsgebieten wurde mit 18 Jahren angenommen. Gemäß Tabellen 3.11.4.2.2.1 und 3.11.4.2.4.1 waren, soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung zulässt, etwa 0,01%o bis 0,4%o der Patienten (was 2 bis 60 Patienten entspricht) jünger als 18 Jahre.

Tabelle 3.11.4.2.4.1: Verordnung von Memantin im Alter von <18 Jahren (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	IOLU	ILU	OLU	ILU+OLU
< 1 min	0,00000%	0,00000%	0,00000%	0,000%
1 < 14 min	0,00073%	0,00000%	0,00066%	0,001%
14 < 18 min	0,00073%	0,00000%	0,00066%	0,001%
< 1 max	0,00000%	0,00000%	0,00000%	0,000%
1 < 14 max	0,02181%	0,00000%	0,01973%	0,020%
14 < 18 max	0,02181%	0,00000%	0,01973%	0,020%
AGEGROUP	IOLU	ILU	OLU	ILU+OLU
0 < 18 min	0,00146%	0,00000%	0,00132%	0,001%
0 < 18 max	0,04362%	0,00000%	0,03947%	0,039%

3.11.4.2.5 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen nach Geschlecht

Das Mindestalter gemäß zugelassenen Anwendungsgebieten wurde mit 18 Jahren angenommen. Gemäß Tab. 3.11.4.2.2.1 und Tab. 3.11.4.2.5.1 war der Umfang des Off-Label-Use bezüglich des Anwendungsgebietes zwischen den Geschlechtern vergleichbar.

Tabelle 3.11.4.2.5.1: Verordnung von Memantin bei Kindern und Jugendlichen als Anteil aller Verordnungen gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU), differenziert nach Geschlecht (max/min gemäß Datenschutzregelung; 1=w, 2=m).

AGEGROUP	SEX	IOLU	ILU	OLU	SEX	IOLU	ILU	OLU
< 1 min	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%
1 < 14 min	1	0,001%	0,000%	0,001%	2	0,002%	0,000%	0,002%
14 < 18 min	1	0,001%	0,000%	0,001%	2	0,002%	0,000%	0,002%
< 1 max	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%
1 < 14 max	1	0,034%	0,000%	0,031%	2	0,061%	0,000%	0,055%
14 < 18 max	1	0,034%	0,000%	0,031%	2	0,061%	0,000%	0,055%
AGEGROUP	SEX	IOLU	ILU	OLU	SEX	IOLU	ILU	OLU
0 < 18 min	1	0,002%	0,000%	0,002%	2	0,004%	0,000%	0,004%
0 < 18 max	1	0,068%	0,000%	0,061%	2	0,123%	0,000%	0,111%

Angesichts der geringen Anzahl Versicherter und der Datenschutzregelung waren spezifische Analysen der Diagnosen in diesen Altersgruppen unmöglich.

3.11.4.2.6 Analyse der Diagnosen in der Off-Label-Gruppe

In der OLU-Gruppe waren 2.563 Diagnosen mit 1.481.904 Nennungen zu sichten. Von den 2.563 Diagnosen wurden unter der Annahme, daß es sich mit Wahrscheinlichkeit um somatische Komorbiditäten ohne direkten Bezug zur Verordnung von Memantin handelte, nur diejenigen geprüft, die psychische und neurologische Krankheiten oder Symptome adressieren (also aus Kapitel F und G und R der ICD).

Damit verblieben aus dem Kapitel F 148 Diagnosen mit 137.180 Nennungen (bei einer Gruppengröße von n=52.572). Damit war ein beträchtlicher Teil der nach ICD kodierbaren psychischen Krankheiten – abgesehen von denjenigen, die den in-label-use definieren – vertreten (Tab. 3.11.4.2.6.1).

Tabelle 3.11.4.2.6.1: Verordnung von Memantin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): die 20 am häufigsten genannten Diagnosen aus Kapitel F (72% der Nennungen, 152% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
F03	Nicht näher bezeichnete Demenz	33916	24,7%	64,5%
F329	Depressive Episode, nicht näher bezeichnet	11496	8,4%	21,9%
F019	Vaskuläre Demenz, nicht näher bezeichnet	7978	5,8%	15,2%
F069	Nicht näher bezeichnete organische psychische Störung aufgrund einer Schädigung oder Funktionsstörung des Gehirns oder einer körperlichen Krankheit	5071	3,7%	9,6%
F013	Gemischte kortikale und subkortikale vaskuläre Demenz	4636	3,4%	8,8%
F018	Sonstige vaskuläre Demenz	4019	2,9%	7,6%
F070	Organische Persönlichkeitsstörung	3883	2,8%	7,4%

F321	Mittelgradige depressive Episode	3350	2,4%	6,4%
F459	Somatoforme Störung, nicht näher bezeichnet	2947	2,1%	5,6%
F067	Leichte kognitive Störung	2411	1,8%	4,6%
F051	Delir bei Demenz	2389	1,7%	4,5%
F011	Multiinfarkt-Demenz	2349	1,7%	4,5%
F012	Subkortikale vaskuläre Demenz	2261	1,6%	4,3%
F328	Sonstige depressive Episoden	2085	1,5%	4,0%
F322	Schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome	2056	1,5%	3,9%
F063	Organische affektive Störungen	1697	1,2%	3,2%
F339	Rezidivierende depressive Störung, nicht näher bezeichnet	1654	1,2%	3,1%
F341	Dysthymia	1400	1,0%	2,7%
F320	Leichte depressive Episode	1372	1,0%	2,6%
F331	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig mittelgradige Episode	1360	1,0%	2,6%

Zu den häufigsten Diagnosen gehörten die unspezifischen Kodes F03 (nicht näher bezeichnete Demenz) und F019 (Vaskuläre Demenz, nicht näher bezeichnet) sowie der Kode F067 (Leichte kognitive Störung). Der unspezifische Kode F03 (nicht näher bezeichnete Demenz) wäre entweder einem allgemeinen Trend zu unspezifischem Kodieren zuzuschreiben oder aber einer - recht verbreiteten - diagnostischen Unsicherheit oder einem gezielten Vermeiden der Diagnose Alzheimer-Demenz. 20 ausgewählte Kodes zu hirnorganischen Störungen, darunter insbesondere vaskuläre Demenzen (Tab. 3.11.4.2.6.2), wären geeignet, den Off-Label-Use vollständig zu erklären, wobei aber einschränkend zu berücksichtigen ist, daß diese Kodes nicht disjunkt sind.

Tabelle 3.11.4.2.6.2: Verordnung von Memantin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): hirnorganische Syndrome, die den Off-Label-Use hätten motiviert haben können (140% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
F03	Nicht näher bezeichnete Demenz	33916	45,9%	64,5%
F019	Vaskuläre Demenz, nicht näher bezeichnet	7978	10,8%	15,2%
F069	Nicht näher bezeichnete organische psychische Störung aufgrund einer Schädigung oder Funktionsstörung des Gehirns oder einer körperlichen Krankheit	5071	6,9%	9,6%
F013	Gemischte kortikale und subkortikale vaskuläre Demenz	4636	6,3%	8,8%
F018	Sonstige vaskuläre Demenz	4019	5,4%	7,6%
F070	Organische Persönlichkeitsstörung	3883	5,3%	7,4%
F067	Leichte kognitive Störung	2411	3,3%	4,6%
F011	Multiinfarkt-Demenz	2349	3,2%	4,5%
F012	Subkortikale vaskuläre Demenz	2261	3,1%	4,3%
F079	Nicht näher bezeichnete organische Persönlichkeits- und Verhaltensstörung aufgrund einer Krankheit, Schädigung oder Funktionsstörung des Gehirns	1320	1,8%	2,5%

F023	Demenz bei primärem Parkinson-Syndrom	1315	1,8%	2,5%
F010	Vaskuläre Demenz mit akutem Beginn	938	1,3%	1,8%
F068	Sonstige näher bezeichnete organische psychische Störungen aufgrund einer Schädigung oder Funktionsstörung des Gehirns oder einer körperlichen Krankheit	827	1,1%	1,6%
F078	Sonstige organische Persönlichkeits- und Verhaltensstörungen aufgrund einer Krankheit, Schädigung oder Funktionsstörung des Gehirns	795	1,1%	1,5%
F028	Demenz bei anderenorts klassifizierten Krankheitsbildern	794	1,1%	1,5%
F09	Nicht näher bezeichnete organische oder symptomatische psychische Störung	511	0,7%	1,0%
F072	Organisches Psychosyndrom nach Schädelhirntrauma	293	0,4%	0,6%
F020	Demenz bei Pick-Krankheit	220	0,3%	0,4%
F04	Organisches amnestisches Syndrom, nicht durch Alkohol oder andere psychotrope Substanzen bedingt	165	0,2%	0,3%
F022	Demenz bei Chorea Huntington	135	0,2%	0,3%

Aus dem Kapitel G verblieben 176 Diagnose mit 67.617 Nennungen (bei einer Gruppengröße von n=52.572). Unter den führenden Diagnosen fanden sich unspezifisch kodierte Parkinson-Syndrome (Tab. 3.11.4.2.6.3), von diesen abgesehen eher keine, die den Off-Label-Use hätten motiviert haben können.

Tabelle 3.11.4.2.6.3: Verordnung von Memantin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): die 20 am häufigsten genannten Diagnosen aus ICD-Kapitel G (56% der Nennungen aus Kapitel G, 72% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
G2090	Primäres Parkinson-Syndrom, nicht näher bezeichnet: Ohne Wirkungsfluktuation	4260	6,3%	8,1%
G629	Polyneuropathie, nicht näher bezeichnet	3705	5,5%	7,0%
G819	Hemiparese und Hemiplegie, nicht näher bezeichnet	2902	4,3%	5,5%
G479	Schlafstörung, nicht näher bezeichnet	2852	4,2%	5,4%
G632	Diabetische Polyneuropathie	2704	4,0%	5,1%
G470	Ein- und Durchschlafstörungen	2193	3,2%	4,2%
G810	Schlaffe Hemiparese und Hemiplegie	2153	3,2%	4,1%
G409	Epilepsie, nicht näher bezeichnet	2120	3,1%	4,0%
G319	Degenerative Krankheit des Nervensystems, nicht näher bezeichnet	1737	2,6%	3,3%
G4592	Zerebrale transitorische Ischämie, nicht näher bezeichnet: Komplette Rückbildung innerhalb von 1 bis 24 Stunden	1684	2,5%	3,2%
G560	Karpaltunnel-Syndrom	1579	2,3%	3,0%
G934	Enzephalopathie, nicht näher bezeichnet	1357	2,0%	2,6%

G811	Spastische Hemiparese und Hemiplegie	1302	1,9%	2,5%
G2010	Primäres Parkinson-Syndrom mit mäßiger bis schwerer Beeinträchtigung: Ohne Wirkungsfluktuation	1245	1,8%	2,4%
G510	Fazialisparese	1172	1,7%	2,2%
G9388	Sonstige näher bezeichnete Krankheiten des Gehirns	1094	1,6%	2,1%
G4739	Schlafapnoe, nicht näher bezeichnet	1051	1,6%	2,0%
G2000	Primäres Parkinson-Syndrom mit fehlender oder geringer Beeinträchtigung: Ohne Wirkungsfluktuation	947	1,4%	1,8%
G4599	Zerebrale transitorische Ischämie, nicht näher bezeichnet: Verlauf der Rückbildung nicht näher bezeichnet	919	1,4%	1,7%
G402	Lokalisationsbezogene (fokale) (partielle) symptomatische Epilepsie und epileptische Syndrome mit komplexen fokalen Anfällen	855	1,3%	1,6%

Aus dem Kapitel R verblieben 149 Diagnosen mit 82.419 Nennungen (bei einer Gruppengröße von n=52.572). Führend war der Kode R32 (Harninkontinenz), aber kein Kode, den den Off-Label-Use plausibel hätte motiviert haben können (Tab. 3.11.4.2.6.4).

Tabelle 3.11.4.2.6.4: Verordnung von Memantin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): die 10 am häufigsten genannten Diagnosen aus ICD-Kapitel R (47% der Nennungen aus Kapitel R, 104% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
R32	Nicht näher bezeichnete Harninkontinenz	15701	13,4%	29,9%
R15	Stuhlinkontinenz	7601	6,5%	14,5%
R42	Schwindel und Taumel	6679	5,7%	12,7%
R268	Sonstige und nicht näher bezeichnete Störungen des Ganges und der Mobilität	5427	4,6%	10,3%
R55	Synkope und Kollaps	4048	3,4%	7,7%
R522	Sonstiger chronischer Schmerz	3509	3,0%	6,7%
R296	Sturzneigung, anderenorts nicht klassifiziert	3089	2,6%	5,9%
R410	Orientierungsstörung, nicht näher bezeichnet	3033	2,6%	5,8%
R53	Unwohlsein und Ermüdung	2822	2,4%	5,4%
R11	Übelkeit und Erbrechen	2731	2,3%	5,2%

Schließlich wurden die Häufigkeiten (Anteil an der Gruppe) der Nennungen aller ICD-Kodes der OLU-Gruppe mit den Häufigkeiten derselben Kodes der ILU-Gruppe verglichen. 20 Kodes der OLU-Gruppe (mit insgesamt 2.563 Kodes) wurden – soweit die Datenschutzregelung erlaubt - in der ILU-Gruppe nicht angetroffen; keiner davon hätte plausibel den Off-Label-Use motiviert haben können. Ansonsten waren in der ILU-Gruppe die Diagnosen als Komorbiditäten oder Diagnosewechsel im Beobachtungszeitraum vertreten, die in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use

hätten motiviert haben können, sofern es sich nicht um scheinbaren Off-Label-Use infolge unvollständiger Kodierung handelte. 1046 Kodes (einschließlich der in der ILU-Gruppe nicht angetroffenen) waren in der OLU-Gruppe häufiger als in der ILU-Gruppe und 1518 Kodes in der ILU-Gruppe (Abb. 3.11.4.2.6.1). Formallogisch kann nicht davon ausgegangen werden, nur die in der OLU-Gruppe häufigeren Diagnosen kämen als Motiv für einen Off-Label-Use in Frage, denn z.B. eine Komorbidität in der ILU-Gruppe kann sehr wohl in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use initiiert haben.

Zu den – nicht zwangsläufig disjunkten – Diagnosen mit den größten – wenn auch letztlich kleinen - Unterschieden der Häufigkeiten gehörten unter anderem Hirninfarkte („Schlaganfälle“) und leichte kognitive Störungen (Tab. 3.11.4.2.6.5), die den Off-Label-Use motiviert haben können. Der Beitrag dieser Analysestrategie zur quantitativen Aufklärung des Off-Label-Use blieb gering. Vielmehr zeigt die Ähnlichkeit der Häufigkeiten (Abb. 3.11.4.2.6.1) eindrucksvoll, wie häufig in der ILU-Gruppe im Beobachtungszeitraum neben der Demenz vom Alzheimer-Typ auch andere Formen von Demenzen und anderen hirnorganischen Affektionen kodiert worden waren (Tab. 3.11.4.2.6.6).

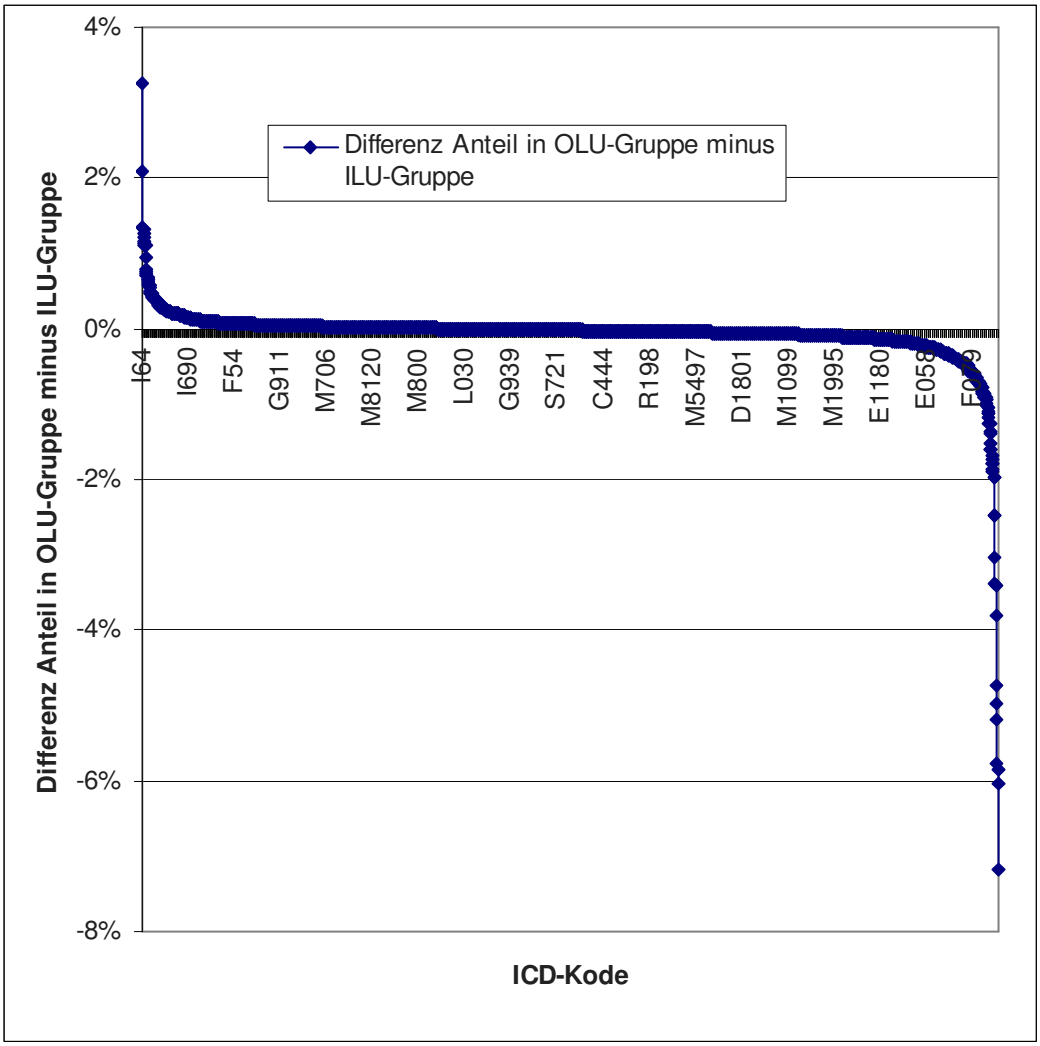


Abbildung 3.11.4.2.6.1: Verordnung von Memantin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) aller Diagnosen der OLU-Gruppe

Tabelle 3.11.4.2.6.5: Verordnung von Memantin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Die 20 Diagnosen mit den größten Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) aller Diagnosen (116% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	Differenz Anteil in OLU-Gruppe minus ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an OLU-Gruppe	ErsterWert von ICD_TITEL_2010/2011
I64	3,25%	10,70%	13,95%	Schlaganfall, nicht als Blutung oder Infarkt bezeichnet
G819	2,08%	3,44%	5,52%	Hemiparese und Hemiplegie, nicht näher bezeichnet
I693	1,33%	6,06%	7,39%	Folgen eines Hirninfarktes
I639	1,33%	6,29%	7,61%	Hirninfarkt, nicht näher bezeichnet
I694	1,27%	4,05%	5,32%	Folgen eines Schlaganfalls, nicht als Blutung oder Infarkt bezeichnet
G359	1,22%	0,30%	1,52%	Multiple Sklerose, nicht näher bezeichnet
Z921	1,15%	11,35%	12,50%	Dauertherapie (gegenwärtig) mit Antikoagulanzien in der Eigenanamnese
F067	1,13%	3,45%	4,59%	Leichte kognitive Störung
G810	1,12%	2,98%	4,10%	Schlaffe Hemiparese und Hemiplegie
R471	1,11%	2,37%	3,48%	Dysarthrie und Anarthrie
G811	0,94%	1,54%	2,48%	Spastische Hemiparese und Hemiplegie
E6699	0,78%	4,92%	5,70%	Adipositas, nicht näher bezeichnet: Body-Mass-Index [BMI] nicht näher bezeichnet
F102	0,76%	1,70%	2,46%	Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol: Abhängigkeitssyndrom
Z867	0,75%	3,63%	4,37%	Krankheiten des Kreislaufsystems in der Eigenanamnese
I635	0,72%	2,56%	3,28%	Hirninfarkt durch nicht näher bezeichneten Verschluss oder Stenose zerebraler Arterien
M512	0,67%	3,71%	4,38%	Sonstige näher bezeichnete Bandscheibenverlagerung
E1490	0,67%	11,02%	11,68%	Nicht näher bezeichneter Diabetes mellitus: Ohne Komplikationen: Nicht als entgleist bezeichnet
F011	0,66%	3,81%	4,47%	Multiinfarkt-Demenz
H534	0,62%	3,16%	3,78%	Gesichtsfelddefekte
G629	0,61%	6,43%	7,05%	Polyneuropathie, nicht näher bezeichnet

Tabelle 3.11.4.2.6.6: Verordnung von Memantin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU) im Vergleich zum In-Label-Use (ILU): 45 ausgewählte Diagnosen in mutmaßlichem Zusammenhang mit hirnorganischen Störungen mit den

Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) aller Diagnosen (189% der ILU- wie auch der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	Differenz Anteil in OLU-Gruppe minus ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an OLU-Gruppe	ErsterWert von ICD_TITEL_2010/2011
F010	0,30%	1,49%	1,78%	Vaskuläre Demenz mit akutem Beginn
F011	0,66%	3,81%	4,47%	Multiinfarkt-Demenz
F012	0,27%	4,03%	4,30%	Subkortikale vaskuläre Demenz
F013	0,37%	8,45%	8,82%	Gemischte kortikale und subkortikale vaskuläre Demenz
F018	-0,45%	8,09%	7,64%	Sonstige vaskuläre Demenz
F019	0,50%	14,68%	15,18%	Vaskuläre Demenz, nicht näher bezeichnet
F020	-0,05%	0,46%	0,42%	Demenz bei Pick-Krankheit
F022	0,26%	0,00%	0,26%	Demenz bei Chorea Huntington
F023	0,47%	2,04%	2,50%	Demenz bei primärem Parkinson-Syndrom
F028	0,01%	1,50%	1,51%	Demenz bei anderenorts klassifizierten Krankheitsbildern
F03	-5,86%	70,37%	64,51%	Nicht näher bezeichnete Demenz
F04	0,04%	0,27%	0,31%	Organisches amnestisches Syndrom, nicht durch Alkohol oder andere psychotrope Substanzen bedingt
F050	0,23%	0,56%	0,80%	Delir ohne Demenz
F051	-4,96%	9,51%	4,54%	Delir bei Demenz
F059	-0,63%	1,81%	1,18%	Delir, nicht näher bezeichnet
F060	-0,41%	1,22%	0,81%	Organische Halluzinose
F062	-1,90%	3,32%	1,41%	Organische wahnhafte [schizophreniforme] Störung
F063	-3,02%	6,25%	3,23%	Organische affektive Störungen
F064	-0,24%	0,35%	0,12%	Organische Angststörung
F066	0,01%	0,21%	0,22%	Organische emotional labile [asthenische] Störung
F067	1,13%	3,45%	4,59%	Leichte kognitive Störung
F068	-0,22%	1,79%	1,57%	Sonstige näher bezeichnete organische psychische Störungen aufgrund einer Schädigung oder Funktionsstörung des Gehirns oder einer körperlichen Krankheit
F069	0,07%	9,57%	9,65%	Nicht näher bezeichnete organische psychische Störung aufgrund einer Schädigung oder Funktionsstörung des Gehirns oder einer körperlichen Krankheit
F070	-4,74%	12,13%	7,39%	Organische Persönlichkeitsstörung
F072	0,15%	0,41%	0,56%	Organisches Psychosyndrom nach Schädelhirntrauma
F078	-1,19%	2,70%	1,51%	Sonstige organische Persönlichkeits- und Verhaltensstörungen aufgrund einer Krankheit, Schädigung oder Funktionsstörung des Gehirns

F079	-0,58%	3,10%	2,51%	Nicht näher bezeichnete organische Persönlichkeits- und Verhaltensstörung aufgrund einer Krankheit, Schädigung oder Funktionsstörung des Gehirns
F09	-0,07%	1,04%	0,97%	Nicht näher bezeichnete organische oder symptomatische psychische Störung
G10	0,40%	0,08%	0,49%	Chorea Huntington
G200	0,02%	0,46%	0,48%	Primäres Parkinson-Syndrom mit fehlender oder geringer Beeinträchtigung
G2000	-0,02%	1,83%	1,80%	Primäres Parkinson-Syndrom mit fehlender oder geringer Beeinträchtigung: Ohne Wirkungsfluktuation
G2001	-0,09%	0,34%	0,26%	Primäres Parkinson-Syndrom mit fehlender oder geringer Beeinträchtigung: Mit Wirkungsfluktuation
G201	-0,05%	0,61%	0,56%	Primäres Parkinson-Syndrom mit mäßiger bis schwerer Beeinträchtigung
G2010	-0,09%	2,46%	2,37%	Primäres Parkinson-Syndrom mit mäßiger bis schwerer Beeinträchtigung: Ohne Wirkungsfluktuation
G2011	0,17%	1,07%	1,24%	Primäres Parkinson-Syndrom mit mäßiger bis schwerer Beeinträchtigung: Mit Wirkungsfluktuation
G202	-0,04%	0,10%	0,06%	Primäres Parkinson-Syndrom mit schwerster Beeinträchtigung
G2020	0,00%	0,46%	0,45%	Primäres Parkinson-Syndrom mit schwerster Beeinträchtigung: Ohne Wirkungsfluktuation
G2021	0,10%	0,33%	0,43%	Primäres Parkinson-Syndrom mit schwerster Beeinträchtigung: Mit Wirkungsfluktuation
G209	0,05%	0,88%	0,92%	Primäres Parkinson-Syndrom, nicht näher bezeichnet
G2090	0,44%	7,66%	8,10%	Primäres Parkinson-Syndrom, nicht näher bezeichnet: Ohne Wirkungsfluktuation
G2091	0,08%	0,39%	0,48%	Primäres Parkinson-Syndrom, nicht näher bezeichnet: Mit Wirkungsfluktuation
G214	0,02%	0,36%	0,38%	Vaskuläres Parkinson-Syndrom
G218	-0,28%	1,06%	0,78%	Sonstiges sekundäres Parkinson-Syndrom
G231	0,10%	0,12%	0,22%	Progressive supranukleäre Ophthalmoplegie [Steele-Richardson-Olszewski-Syndrom]
G3182	-0,07%	0,41%	0,33%	Lewy-Körper-Demenz

Die frontotemporalen Demenzen, gemäß ICD-10 dem Kode F02.0* (Demenz bei Pick-Krankheit und G31.0†, zuzuordnen, stellen seltene Krankheiten dar, ebenso die Chorea Huntington (G10). Auf Basis der vorliegenden Daten (mit schwer interpretierbarer Nennung dieser Kodes auch bei In-Label-Use) lässt sich nicht entscheiden, ob der Off-Label-Use von Memantin tatsächlich diesen seltenen Krankheiten galt, oder ob es sich um zufällige Koinzidenzen handelte.

3.11.4.3 Bewertung:

Memantin wurde im Beobachtungszeitraum 2010 und 2011 wahrscheinlich mit etwa 35% off-label verordnet bei Indikationen aus einem breiten Spektrum anderer hirnorganischer psychischer Störungen. Es ist nicht zu ermessen, welchem Anteil eine – durch Nicht-Kodieren der eigentlich indizierenden zugelassenen Nebendiagnose - unvollständige Kodierung oder unscharfe Kodierungen zugrunde liegt. Somit muss offen bleiben, in welchem Umfang diese gefundenen Indikationen quantitativ den Off-Label-Use aufklären.

Das Mindestalter von 18 Jahren wurde kaum unterschritten.

Die Geschlechtsverteilung mit Überwiegen des weiblichen Geschlechts kann epidemiologischen Daten zur Prävalenz der Demenzen entsprechen.

3.11.4.3.1 OLU-Relevanz aus Perspektive seltener Krankheiten

Seltene Krankheiten wurden nicht eindeutig identifiziert, bei denen Memantin hätte off-label eingesetzt worden sein können. Die frontotemporalen Demenzen, gemäß ICD-10 dem Kode F02.0* (Demenz bei Pick-Krankheit) und G31.0†, zuzuordnen, stellen seltene Krankheiten dar, ebenso die Chorea Huntington (G10). Auf Basis der vorliegenden Daten (mit schwer interpretierbarer Nennung dieser Kodes auch bei In-Label-Use) lässt sich nicht entscheiden, ob der Off-Label-Use von Memantin tatsächlich diesen seltenen Krankheiten galt, oder ob es sich um zufällige Koinzidenzen oder „unscharfe“ Kodierung handelte.

3.11.4.3.2 OLU-Relevanz aus quantitativer Perspektive

Wahrscheinlich etwa 35% (mit nicht zu ermessendem Anteil zugrunde liegender unvollständiger Kodierung) der Verordnungen (mindestens eine Dosis an eine Person) von Memantin galten dem Off-Label-Use bei anderen psychischen Krankheiten mit hirnorganischem Hintergrund.

Das Mindestalter von 18 Jahren wurde kaum unterschritten.

3.11.5 Nicergolin (N06DX13)

3.11.5.1 Anwendungsgebiete (1989/2007/2013)

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

Bevor die Behandlung mit Nicergolin begonnen wird, sollte geklärt werden, ob die Krankheitserscheinungen nicht auf einer spezifisch zu behandelnden Grunderkrankung beruhen.

Die optimale Behandlungsdauer ist nicht formal festgeschrieben („Da der Behandlungserfolg allmählich eintritt, ist die Anwendung über einen längeren Zeitraum angezeigt. In geeigneten Abständen, mindestens jedoch alle 6 Monate sollte überprüft werden, ob die Therapie mit Nicergolin weiterhin angezeigt ist.“).

Als Mindestalter wurden 18 Jahre angenommen (auch wenn die Fachinformationen zu einzelnen Fertigarzneimitteln keine expliziten Vorgaben machen).

Operationalisierung der Anwendungsgebiete:

- F00.- Demenz bei Alzheimer-Krankheit (G30.-†)
- F01.- Vaskuläre Demenz
- F03 Nicht näher bezeichnete Demenz
- F04 Organisches amnestisches Syndrom, nicht durch Alkohol oder andere psychotrope Substanzen bedingt
- G30.- Alzheimer-Krankheit (F00.-*)

Kritik der Operationalisierung:

Die Operationalisierbarkeit wurde nur als gut bewertet, weil die „unterstützenden Maßnahme bei Hirnleistungsstörungen im Alter“ einen weiten Spielraum bieten und Kontraindikationen – wie generell – aus Gründen der Effizienz nicht berücksichtigt werden konnten.

3.11.5.2 Ergebnisse:

3.11.5.2.1 Übersicht: Verordnungen nach Altersgruppen

Mit Nicergolin wurden n=17.659 (OLU + ILU) bzw. n=13.911 (ILU + IOLU) behandelt (Tab. 3.11.5.2.1.1). Bei 99,92% der Patienten standen der Auswertung ambulant und ggf. anläßlich eines stationären Aufenthaltes im Beobachtungszeitraum kodierte Diagnosen, bei dem Rest ausschließlich anläßlich eines stationären Aufenthaltes kodierte Diagnosen zur Verfügung. Patienten mit IOLU machten etwa 69% der OLU-Patienten aus, weshalb auf gesonderte Sichtung der Diagnosen in der IOLU-Gruppe verzichtet wurde. In erster Betrachtung gemäß Operationalisierung betrug ILU 31%, OLU 69% und IOLU 60%.

Tabelle 3.11.5.2.1.1: Verordnung von Nicergolin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU)

	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU	Anteil IOLU an OLU	Anteil ambulant

	8407	5504	12155	69,16%	
total	13911		17659		
total	60,4%	31,2%	68,8%		
ambulant	8650	5085	12560	68,87%	
	13735		17645		
	63,0%	28,8%	71,2%		99,92%

Die drei Gruppen (ILU, OLU, IOLU) wiesen – soweit die Datenschutzregelung dies ermessen lässt – ähnliche Altersverteilungen mit Häufungen in der 7. bis 9. Dekade auf (Tab. 3.11.5.2.1.2, Abb. 3.11.5.2.2.1).

Tabelle 3.11.5.2.1.2: Verordnung von Nicergolin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU
< 1			
1 < 14	30		30
14 < 18	30		30
18 < 30	34		40
30 < 40	59	30	74
40 < 50	275	30	373
50 < 60	726	124	965
60 < 70	1476	487	2192
70 < 80	3314	2158	4835
80 < 90	2238	2351	3265
90 < 100	275	354	400
>= 100	30	30	30
subtotal min	8400	5477	12147
subtotal max	8487	5564	12234
total min	13877		17624
total max	14051		17798
total min	60,5%	31,1%	68,9%
total max	60,4%	31,3%	68,7%

3.11.5.2.2 Übersicht: Verordnungen nach Geschlecht und Altersgruppen

Bei einem Anteil des weiblichen Geschlechts von etwa 60% („1“) war die Quote des OLU beim weiblichen Geschlecht mit etwa 69% vergleichbar der beim männlichen (Tab. 3.11.5.2.2.1, Abb. 3.11.5.2.2.1).

Tabelle 3.11.5.2.2.1: Verordnung von Nicergolin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht (1=w, 2=m) (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	SEX	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU	SEX	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU
< 1	1				2	0	0	0
1 < 14	1				2	30	0	30
14 < 18	1	30		30	2	30	0	30
18 < 30	1	30		30	2	30	0	30
30 < 40	1	32	30	38	2	30	30	36
40 < 50	1	150	30	191	2	125	30	182
50 < 60	1	404	56	538	2	322	68	427
60 < 70	1	855	218	1250	2	621	269	942
70 < 80	1	1991	1191	2935	2	1323	967	1900
80 < 90	1	1475	1544	2208	2	763	807	1057
90 < 100	1	206	286	295	2	69	68	105
>= 100	1	30	30	30	2	0	30	0
subtotal min		5116	3298	7458		3227	2182	4652
subtotal max		5203	3385	7545		3343	2269	4739
total min		8414		10756		5409		6834
total max		8588		10930		5612		7008
total min		60,8%	30,7%	69,3%		59,7%	31,9%	68,1%
total max		60,6%	31,0%	69,0%		59,6%	32,4%	67,6%
total min								17590
total max								17938
total min				61,1%				38,9%
total max				60,9%				39,1%

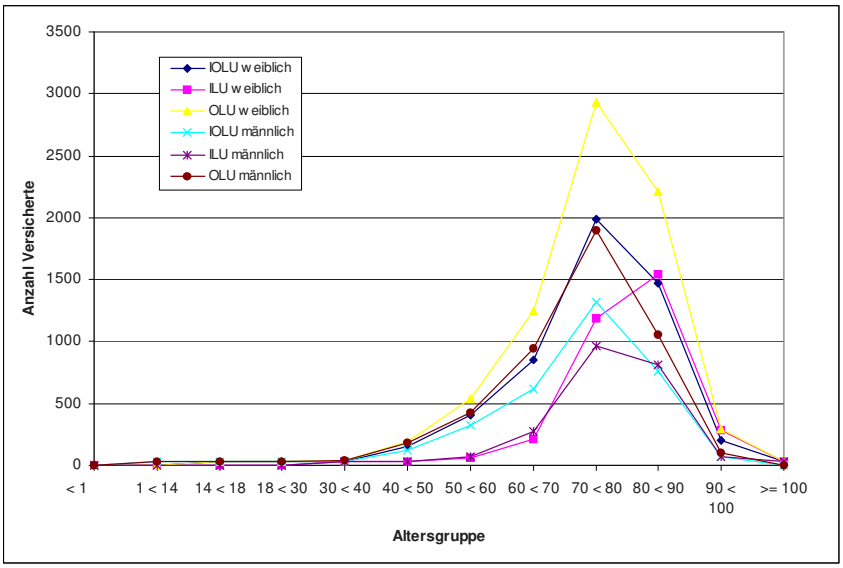


Abbildung 3.11.5.2.2.1: Verordnung von Nicergolin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht

3.11.5.2.3 Analyse der Diagnosen in der In-Label-Gruppe

In der ILU-Gruppe fanden sich 10.216 Nennungen von Kodes gemäß Operationalisierung, also fast dem Doppelten der Größe der ILU-Gruppe (Tab. 3.11.5.2.3.1) entsprechend. Ursachen können nur Mehrfachkodierungen sein, also Komorbiditäten und oder infolge zwischen Ärzten und über die Quartale variierender Kodiergewohnheiten wechselnde Kodes, auch unterschiedliche Kodes zum selben Sachverhalt. Dennoch ist sicher, daß jedem Versicherten der ILU-Gruppe mindestens einmal einer dieser In-Label-Kodes zugeordnet wurde.

Tabelle 3.11.5.2.3.1: Verordnung von Nicergolin im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU): Versicherte mit Nennung der Indikationen

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen	Anteil an ILU total
F000	Demenz bei Alzheimer-Krankheit, mit frühem Beginn (Typ 2)	159	1,6%	2,89%
F001	Demenz bei Alzheimer-Krankheit, mit spätem Beginn (Typ 1)	887	8,7%	16,12%
F002	Demenz bei Alzheimer-Krankheit, atypische oder gemischte Form	312	3,1%	5,67%
F009	Demenz bei Alzheimer-Krankheit, nicht näher bezeichnet	477	4,7%	8,67%
F010	Vaskuläre Demenz mit akutem Beginn	113	1,1%	2,05%
F011	Multiinfarkt-Demenz	290	2,8%	5,27%
F012	Subkortikale vaskuläre Demenz	434	4,2%	7,89%
F013	Gemischte kortikale und subkortikale vaskuläre Demenz	610	6,0%	11,08%
F018	Sonstige vaskuläre Demenz	457	4,5%	8,30%
F019	Vaskuläre Demenz, nicht näher bezeichnet	1007	9,9%	18,30%
F03	Nicht näher bezeichnete Demenz	3449	33,8%	62,66%
F04	Organisches amnestisches Syndrom, nicht durch Alkohol oder andere psychotrope Substanzen bedingt	48	0,5%	0,87%
G300	Alzheimer-Krankheit mit frühem Beginn	145	1,4%	2,63%
G301	Alzheimer-Krankheit mit spätem Beginn	901	8,8%	16,37%
G308	Sonstige Alzheimer-Krankheit	251	2,5%	4,56%
G309	Alzheimer-Krankheit, nicht näher bezeichnet	676	6,6%	12,28%
			10216	
			ILU total	5504

Quantitativ führend war der unspezifische Kode „Nicht näher bezeichnete Demenz“, gefolgt vom wiederum unspezifischen Kode „Vaskuläre Demenz, nicht näher bezeichnet“.

3.11.5.2.4 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen

Das Mindestalter gemäß zugelassenen Anwendungsgebieten wurde mit 18 Jahren angenommen. Gemäß Tabellen 3.11.5.2.2.1 und 3.11.5.2.4.1 waren, soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung zulässt, etwa 0,1%o bis 3%o der Patienten (was 2 bis 60 Patienten entspricht) jünger als 18 Jahre.

Tabelle 3.11.5.2.4.1: Verordnung von Nicergolin im Alter von <18 Jahren (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	IOLU	ILU	OLU	ILU+OLU
< 1 min	0,00000%	0,00000%	0,00000%	0,000%
1 < 14 min	0,00721%	0,00000%	0,00567%	0,006%
14 < 18 min	0,00721%	0,00000%	0,00567%	0,006%
< 1 max	0,00000%	0,00000%	0,00000%	0,000%
1 < 14 max	0,21351%	0,00000%	0,16856%	0,169%
14 < 18 max	0,21351%	0,00000%	0,16856%	0,169%
AGEGROUP	IOLU	ILU	OLU	ILU+OLU
0 < 18 min	0,01441%	0,00000%	0,01135%	0,011%
0 < 18 max	0,42702%	0,00000%	0,33712%	0,337%

3.11.5.2.5 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen nach Geschlecht

Das Mindestalter gemäß zugelassenen Anwendungsgebieten wurde mit 18 Jahren angenommen. Gemäß Tab. 3.11.5.2.2.1 und Tab. 3.11.5.2.5.1 war der Umfang des Off-Label-Use bezüglich des Anwendungsgebietes zwischen den Geschlechtern vergleichbar.

Tabelle 3.11.5.2.5.1: Verordnung von Nicergolin bei Kindern und Jugendlichen als Anteil aller Verordnungen gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU), differenziert nach Geschlecht (max/min gemäß Datenschutzregelung; 1=w, 2=m).

AGEGROUP	SEX	IOLU	ILU	OLU	SEX	IOLU	ILU	OLU
< 1 min	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%
1 < 14 min	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,018%	0,000%	0,015%
14 < 18 min	1	0,012%	0,000%	0,009%	2	0,018%	0,000%	0,015%
< 1 max	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%
1 < 14 max	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,535%	0,000%	0,428%
14 < 18 max	1	0,349%	0,000%	0,274%	2	0,535%	0,000%	0,428%
AGEGROUP	SEX	IOLU	ILU	OLU	SEX	IOLU	ILU	OLU
0 < 18 min	1	0,012%	0,000%	0,009%	2	0,037%	0,000%	0,029%
0 < 18 max	1	0,349%	0,000%	0,274%	2	1,069%	0,000%	0,856%

Angesichts der geringen Anzahl Versicherter und der Datenschutzregelung waren spezifische Analysen der Diagnosen in diesen Altersgruppen unmöglich.

3.11.5.2.6 Analyse der Diagnosen in der Off-Label-Gruppe

In der OLU-Gruppe waren 1.332 Diagnosen mit 353.679 Nennungen zu sichten. Von den 1.332 Diagnosen wurden unter der Annahme, daß es sich mit hoher Wahrscheinlichkeit um somatische Komorbiditäten ohne direkten Bezug zur Verordnung von Nicergolin handelte, nur diejenigen geprüft, die psychische und neurologische Krankheiten oder Symptome adressieren (also aus Kapitel F und G und R der ICD).

Damit verblieben aus dem Kapitel F 62 Diagnosen mit 18.680 Nennungen (bei einer Gruppengröße von n=12.155). Damit war ein beträchtlicher Teil der nach ICD kodierbaren psychischen Krankheiten – abgesehen von denjenigen, die den in-label-use definieren – vertreten (Tab. 3.11.5.2.6.1).

Tabelle 3.11.5.2.6.1: Verordnung von Nicergolin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): die 30 am häufigsten genannten Diagnosen aus Kapitel F (87% der Nennungen, 133% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
F329	Depressive Episode, nicht näher bezeichnet	2800	15,0%	23,0%
F459	Somatoforme Störung, nicht näher bezeichnet	1356	7,3%	11,2%
F069	Nicht näher bezeichnete organische psychische Störung aufgrund einer Schädigung oder Funktionsstörung des Gehirns oder einer körperlichen Krankheit	968	5,2%	8,0%
F067	Leichte kognitive Störung	865	4,6%	7,1%
F321	Mittelgradige depressive Episode	829	4,4%	6,8%
F341	Dysthymia	716	3,8%	5,9%
F412	Angst und depressive Störung, gemischt	604	3,2%	5,0%
F328	Sonstige depressive Episoden	579	3,1%	4,8%
F450	Somatisierungsstörung	548	2,9%	4,5%
F070	Organische Persönlichkeitsstörung	533	2,9%	4,4%
F432	Anpassungsstörungen	505	2,7%	4,2%
F322	Schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome	492	2,6%	4,0%
F339	Rezidivierende depressive Störung, nicht näher bezeichnet	460	2,5%	3,8%
F171	Psychische und Verhaltensstörungen durch Tabak: Schädlicher Gebrauch	414	2,2%	3,4%
F419	Angststörung, nicht näher bezeichnet	376	2,0%	3,1%
F331	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig mittelgradige Episode	374	2,0%	3,1%
F480	Neurasthenie	372	2,0%	3,1%
F320	Leichte depressive Episode	369	2,0%	3,0%
F332	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode ohne psychotische Symptome	347	1,9%	2,9%
F458	Sonstige somatoforme Störungen	324	1,7%	2,7%
F522	Versagen genitaler Reaktionen	303	1,6%	2,5%
F411	Generalisierte Angststörung	300	1,6%	2,5%
F079	Nicht näher bezeichnete organische Persönlichkeits- und Verhaltensstörung aufgrund einer Krankheit, Schädigung oder Funktionsstörung des Gehirns	279	1,5%	2,3%
F4541	Chronische Schmerzstörung mit somatischen und psychischen Faktoren	239	1,3%	2,0%
F430	Akute Belastungsreaktion	218	1,2%	1,8%
F452	Hypochondrische Störung	216	1,2%	1,8%
F078	Sonstige organische Persönlichkeits- und Verhaltensstörungen aufgrund einer Krankheit, Schädigung oder Funktionsstörung des Gehirns	213	1,1%	1,8%

F410	Panikstörung [episodisch paroxysmale Angst]	210	1,1%	1,7%
F330	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig leichte Episode	188	1,0%	1,5%
F102	Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol: Abhängigkeitssyndrom	174	0,9%	1,4%

Zu den häufigsten Diagnosen gehörten die unspezifischen Kodes F329 Depressive Episode, nicht näher bezeichnet und F459 Somatoforme Störung, nicht näher bezeichnet sowie der Kode F067 Leichte kognitive Störung.

Die „leichte kognitive Störung“ (Mild cognitive impairment, MCI) kann als vom zugelassenen Anwendungsgebiet „Hirnleistungsstörungen im Alter (hirnorganisches Psychosyndrom)“ umfasst interpretiert werden, also einem In-Label-Use entsprechen. Entsprechend wurden verwandte hirnorganische Syndrome untersucht (Tab. 3.11.5.2.6.2). Es fanden sich insgesamt 8 Kodes, die einen in-label-use signalisieren konnten. Ignoriert man, daß diese Kodes nicht zwangsläufig disjunkt sind und die Möglichkeit von Kode-Wechseln im Beobachtungszeitraum, so würden diese Kodes einen Anteil von 26% des apparenten OLU als in-label-use erklären. Damit wären die Raten des In-Label- und Off-Label-Use auf jeweils maximal etwa 50% zu korrigieren, mit der methodischen Einschränkung, daß diese Kodes nicht disjunkt sind, also bei demselben Patienten im Beobachtungszeitraum mehrere dieser Kodes kodiert worden sein können.

Tabelle 3.11.5.2.6.2: Verordnung von Nicergolin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): hirnorganische Syndrome, die als in-label-use in Frage kommen (17% der Nennungen, 26% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
F063	Organische affektive Störungen	132	0,7%	1,1%
F067	Leichte kognitive Störung	865	4,6%	7,1%
F068	Sonstige näher bezeichnete organische psychische Störungen aufgrund einer Schädigung oder Funktionsstörung des Gehirns oder einer körperlichen Krankheit	158	0,8%	1,3%
F069	Nicht näher bezeichnete organische psychische Störung aufgrund einer Schädigung oder Funktionsstörung des Gehirns oder einer körperlichen Krankheit	968	5,2%	8,0%
F070	Organische Persönlichkeitsstörung	533	2,9%	4,4%
F072	Organisches Psychosyndrom nach Schädelhirntrauma	30	0,2%	0,2%
F078	Sonstige organische Persönlichkeits- und Verhaltensstörungen aufgrund einer Krankheit, Schädigung oder Funktionsstörung des Gehirns	213	1,1%	1,8%
F079	Nicht näher bezeichnete organische Persönlichkeits- und Verhaltensstörung aufgrund einer Krankheit, Schädigung oder Funktionsstörung des Gehirns	279	1,5%	2,3%

Aus dem Kapitel G verblieben 71 Diagnose mit 15.379 Nennungen (bei einer Gruppengröße von n=12.155). Unter den führenden Diagnosen fanden sich Polyneuropathien (Tab. 3.11.5.2.6.3). Ob Kodes wie G4592 Zerebrale transitorische Ischämie, nicht näher bezeichnet: Komplette Rückbildung innerhalb von 1 bis 24 Stunden den Off-Label-Use im Sinne „hirnorganischer Syndrome“ hätten motiviert haben können, mag dahingestellt bleiben; wahrscheinlicher handelte es sich um zufällige Komorbiditäten.

Tabelle 3.11.5.2.6.3: Verordnung von Nicergolin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): die 20 am häufigsten genannten Diagnosen aus ICD-Kapitel G (67% der Nennungen aus Kapitel G, 85% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
G629	Polyneuropathie, nicht näher bezeichnet	1268	8,2%	10,4%
G560	Karpaltunnel-Syndrom	968	6,3%	8,0%
G479	Schlafstörung, nicht näher bezeichnet	848	5,5%	7,0%
G470	Ein- und Durchschlafstörungen	646	4,2%	5,3%
G442	Spannungskopfschmerz	631	4,1%	5,2%
G632	Diabetische Polyneuropathie	624	4,1%	5,1%
G439	Migräne, nicht näher bezeichnet	548	3,6%	4,5%
G2090	Primäres Parkinson-Syndrom, nicht näher bezeichnet: Ohne Wirkungsfluktuation	464	3,0%	3,8%
G4509	Arteria-vertebralis-Syndrom mit Basilaris-Symptomatik: Verlauf der Rückbildung nicht näher bezeichnet	438	2,8%	3,6%
G2581	Syndrom der unruhigen Beine [Restless-Legs-Syndrom]	420	2,7%	3,5%
G4592	Zerebrale transitorische Ischämie, nicht näher bezeichnet: Komplette Rückbildung innerhalb von 1 bis 24 Stunden	410	2,7%	3,4%
G4739	Schlafapnoe, nicht näher bezeichnet	410	2,7%	3,4%
G9388	Sonstige näher bezeichnete Krankheiten des Gehirns	409	2,7%	3,4%
G819	Hemiparese und Hemiplegie, nicht näher bezeichnet	371	2,4%	3,1%
G409	Epilepsie, nicht näher bezeichnet	354	2,3%	2,9%
G319	Degenerative Krankheit des Nervensystems, nicht näher bezeichnet	353	2,3%	2,9%
G4731	Obstruktives Schlafapnoe-Syndrom	314	2,0%	2,6%
G4599	Zerebrale transitorische Ischämie, nicht näher bezeichnet: Verlauf der Rückbildung nicht näher bezeichnet	306	2,0%	2,5%
G551	Kompression von Nervenwurzeln und Nervenplexus bei Bandscheibenschäden	260	1,7%	2,1%
G934	Enzephalopathie, nicht näher bezeichnet	254	1,7%	2,1%

Aus dem Kapitel R verblieben 82 Diagnosen mit 22.194 Nennungen (bei einer Gruppengröße von n=12.155). Führend war der Kode R42 Schwindel und Taumel (Tab. 3.11.5.2.6.4), der den Off-Label-Use hätte plausibel motiviert haben können.

Tabelle 3.11.5.2.6.4: Verordnung von Nicergolin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): die 10 am häufigsten genannten Diagnosen aus ICD-Kapitel R (45% der Nennungen aus Kapitel R, 82% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
R42	Schwindel und Taumel	2789	12,6%	22,9%
R32	Nicht näher bezeichnete Harninkontinenz	1190	5,4%	9,8%
R51	Kopfschmerz	1058	4,8%	8,7%
R522	Sonstiger chronischer Schmerz	1012	4,6%	8,3%
R060	Dyspnoe	734	3,3%	6,0%
R268	Sonstige und nicht näher bezeichnete Störungen des Ganges und der Mobilität	714	3,2%	5,9%
R55	Synkope und Kollaps	714	3,2%	5,9%
R104	Sonstige und nicht näher bezeichnete Bauchschmerzen	686	3,1%	5,6%
R05	Husten	536	2,4%	4,4%
R391	Sonstige Miktionsstörungen	500	2,3%	4,1%

Schließlich wurden die Häufigkeiten (Anteil an der Gruppe) der Nennungen aller ICD-Kodes der OLU-Gruppe mit den Häufigkeiten derselben Kodes der ILU-Gruppe verglichen. 535 Kodes der OLU-Gruppe (mit insgesamt 1.332 Kodes) wurden – soweit die Datenschutzregelung erlaubt - in der ILU-Gruppe nicht angetroffen; von diesen Kodes drängten sich – abgesehen von Schwindelsyndromen - keiner als plausibel den Off-Label-Use motivierend auf. Ansonsten waren in der ILU-Gruppe die Diagnosen als Komorbiditäten oder Diagnosewechsel im Beobachtungszeitraum vertreten, die in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use hätten motiviert haben können, sofern es sich nicht um scheinbaren Off-Label-Use infolge unvollständiger Kodierung handelte. 920 Kodes (einschließlich der in der ILU-Gruppe nicht angetroffenen) waren in der OLU-Gruppe häufiger als in der ILU-Gruppe und 412 Kodes in der ILU-Gruppe (Abb. 3.11.5.2.6.1). Formallogisch kann nicht davon ausgegangen werden, nur die in der OLU-Gruppe häufigeren Diagnosen kämen als Motiv für einen Off-Label-Use in Frage, denn z.B. eine Komorbidität in der ILU-Gruppe kann sehr wohl in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use initiiert haben.

Zu den – nicht zwangsläufig disjunkten – Diagnosen mit den größten Unterschieden der Häufigkeiten gehörten unter anderem die Kodes H931 Tinnitus aurium und G439 Migräne, nicht näher bezeichnet (Tab. 3.11.5.2.6.5), in der Literatur insbesondere früher diskutierte Einsatzgebiete (Off-Label-Use) von Nicergolin.

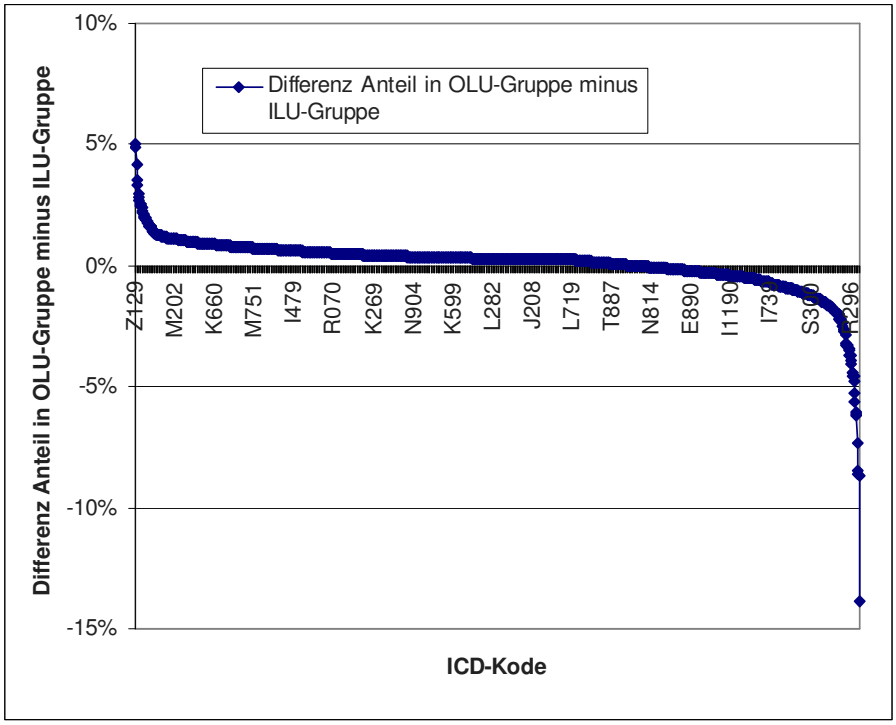


Abbildung 3.11.5.2.6.1: Verordnung von Nicergolin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) aller Diagnosen der OLU-Gruppe

Tabelle 3.11.5.2.6.5: Verordnung von Nicergolin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Die 20 Diagnosen mit den größten Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) aller Diagnosen (264% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	Differenz Anteil in OLU-Gruppe minus ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an OLU-Gruppe	ErsterWert von ICD_TITEL_2010/2011
Z129	5,01%	14,73%	19,74%	Spezielle Verfahren zur Untersuchung auf Neubildung, nicht näher bezeichnet
H931	4,86%	7,58%	12,44%	Tinnitus aurium
M542	4,21%	12,23%	16,44%	Zervikalneuralgie
H522	3,55%	30,11%	33,66%	Astigmatismus
H524	3,34%	30,11%	33,44%	Presbyopie
M512	2,99%	6,99%	9,99%	Sonstige näher bezeichnete Bandscheibenverlagerung
N959	2,84%	3,03%	5,87%	Klimakterische Störung, nicht näher bezeichnet
N952	2,68%	5,83%	8,52%	Atrophische Kolpitis in der Postmenopause
R51	2,56%	6,14%	8,70%	Kopfschmerz
N951	2,55%	2,53%	5,08%	Zustände im Zusammenhang mit der Menopause und dem Klimakterium

M545	2,48%	14,12%	16,59%	Kreuzschmerz
M531	2,47%	7,36%	9,83%	Zervikobrachial-Syndrom
M5416	2,39%	10,45%	12,83%	Radikulopathie: Lumbalbereich
H520	2,24%	25,65%	27,89%	Hypermetropie
G439	2,16%	2,34%	4,51%	Migräne, nicht näher bezeichnet
Z123	2,15%	1,14%	3,29%	Spezielle Verfahren zur Untersuchung auf Neubildung der Mamma [Brustdrüse]
N898	2,04%	3,51%	5,55%	Sonstige näher bezeichnete nichtentzündliche Krankheiten der Vagina
H521	2,00%	7,83%	9,83%	Myopie
M530	2,00%	3,40%	5,40%	Zervikozephales Syndrom
M544	1,94%	12,54%	14,47%	Lumboischialgie

Ignoriert man, daß die Kodes nicht zwangsläufig disjunkt sind, so könnten die in Tabelle 3.11.5.2.6.6 ausgewählten Kodes, bei denen „Durchblutungsförderung“ eine Rolle spielen könnte, mehr als 100% des Off-Label-Use erklären. Maximal 26% wären dabei potenzieller In-Label-Use im Sinne eines „hirnorganischen Syndroms“. Letztlich aber ist nicht quantifizierbar abzuschätzen, inwieweit diese Störungen den Off-Label-Use motiviert hatten.

Tabelle 3.11.5.2.6.6: Verordnung von Nicergolin außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): 40 ausgewählte Diagnosen in mutmaßlichem Zusammenhang mit „Durchblutungsförderung“ mit den Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) aller Diagnosen (116% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	Differenz Anteil in OLU-Gruppe minus ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an OLU-Gruppe	ErsterWert von ICD_TITEL_2010/2011
H931	4,86%	7,58%	12,44%	Tinnitus aurium
G439	2,16%	2,34%	4,51%	Migräne, nicht näher bezeichnet
H912	1,34%	0,67%	2,02%	Idiopathischer Hörsturz
H813	1,34%	1,20%	2,54%	Sonstiger peripherer Schwindel
G4509	1,17%	2,43%	3,60%	Arteria-vertebralis-Syndrom mit Basilaris-Symptomatik: Verlauf der Rückbildung nicht näher bezeichnet
H811	1,04%	1,47%	2,51%	Benigner paroxysmaler Schwindel
H350	1,02%	7,43%	8,45%	Retinopathien des Augenhintergrundes und Veränderungen der Netzhautgefäße
G431	0,90%	0,00%	0,90%	Migräne mit Aura [Klassische Migräne]
H812	0,86%	0,00%	0,86%	Neuropathia vestibularis
H819	0,74%	2,27%	3,01%	Störung der Vestibularfunktion, nicht näher bezeichnet
H814	0,67%	3,42%	4,09%	Schwindel zentralen Ursprungs
G450	0,67%	0,00%	0,67%	Arteria-vertebralis-Syndrom mit Basilaris-Symptomatik
H932	0,66%	0,69%	1,35%	Sonstige abnorme Hörempfindungen

G4589	0,63%	0,00%	0,63%	Sonstige zerebrale transitorische Ischämie und verwandte Syndrome: Verlauf der Rückbildung nicht näher bezeichnet
H810	0,60%	0,73%	1,32%	Ménière-Krankheit
G430	0,58%	0,58%	1,16%	Migräne ohne Aura [Gewöhnliche Migräne]
G939	0,55%	0,00%	0,55%	Krankheit des Gehirns, nicht näher bezeichnet
G438	0,52%	0,00%	0,52%	Sonstige Migräne
H348	0,40%	0,67%	1,07%	Sonstiger Netzhautgefäßverschluss
G4502	0,39%	0,00%	0,39%	Arteria-vertebralis-Syndrom mit Basilaris-Symptomatik: Komplette Rückbildung innerhalb von 1 bis 24 Stunden
H818	0,36%	0,00%	0,36%	Sonstige Störungen der Vestibularfunktion
G458	0,33%	0,00%	0,33%	Sonstige zerebrale transitorische Ischämie und verwandte Syndrome
F072	0,25%	0,00%	0,25%	Organisches Psychosyndrom nach Schädelhirntrauma
G453	0,25%	0,00%	0,25%	Amaurosis fugax
H82	0,25%	0,00%	0,25%	Schwindelsyndrome bei anderenorts klassifizierten Krankheiten
G4592	0,05%	3,32%	3,37%	Zerebrale transitorische Ischämie, nicht näher bezeichnet: Komplette Rückbildung innerhalb von 1 bis 24 Stunden
G4599	-0,03%	2,54%	2,52%	Zerebrale transitorische Ischämie, nicht näher bezeichnet: Verlauf der Rückbildung nicht näher bezeichnet
G459	-0,14%	1,53%	1,39%	Zerebrale transitorische Ischämie, nicht näher bezeichnet
G468	-0,30%	1,74%	1,44%	Sonstige Syndrome der Hirngefäße bei zerebrovaskulären Krankheiten
H353	-0,45%	13,44%	13,00%	Degeneration der Makula und des hinteren Poles
F078	-0,59%	2,34%	1,75%	Sonstige organische Persönlichkeits- und Verhaltensstörungen aufgrund einer Krankheit, Schädigung oder Funktionsstörung des Gehirns
F068	-0,66%	1,96%	1,30%	Sonstige näher bezeichnete organische psychische Störungen aufgrund einer Schädigung oder Funktionsstörung des Gehirns oder einer körperlichen Krankheit
F079	-0,76%	3,05%	2,30%	Nicht näher bezeichnete organische Persönlichkeits- und Verhaltensstörung aufgrund einer Krankheit, Schädigung oder Funktionsstörung des Gehirns
H919	-1,26%	10,52%	9,26%	Hörverlust, nicht näher bezeichnet
G9388	-1,40%	4,76%	3,36%	Sonstige näher bezeichnete Krankheiten des Gehirns
G934	-1,49%	3,58%	2,09%	Enzephalopathie, nicht näher bezeichnet
F067	-1,68%	8,79%	7,12%	Leichte kognitive Störung
F063	-1,97%	3,05%	1,09%	Organische affektive Störungen
F070	-3,45%	7,83%	4,39%	Organische Persönlichkeitsstörung

F069	-6,10%	14,06%	7,96%	Nicht näher bezeichnete organische psychische Störung aufgrund einer Schädigung oder Funktionsstörung des Gehirns oder einer körperlichen Krankheit

3.11.5.3 Bewertung:

Nicergolin wurde im Beobachtungszeitraum 2010 und 2011 wahrscheinlich mit etwa 50% off-label verordnet bei Indikationen aus einem breiten Spektrum von Krankheiten, die traditionell mit Durchblutungsstörungen in Verbindung gebracht werden wie zum Beispiel Hörsturz und Tinnitus. Es ist nicht zu ermessen, welchem Anteil eine – durch Nicht-Kodieren der eigentlich indizierenden zugelassenen Nebendiagnose - unvollständige Kodierung oder unscharfe Kodierungen zugrunde liegt. Somit muss offen bleiben, in welchem Umfang diese gefundenen Indikationen den Off-Label-Use aufklären. Es kann nicht Aufgabe dieser Analyse sein, die Vertretbarkeit des Off-Label-Use zu kommentieren. Nicergolin war neben anderen Mutterkornalkaloiden (Ergotamin-Derivate: Dihydroergocryptin, Dihydroergocristin, Nicergolin, Dihydroergotoxin, Dihydroergotamin) Gegenstand eines europäischen Risikobewertungsverfahrens unter anderem wegen der Gefahr von Retroperitonealfibrose.

Das Mindestalter von 18 Jahren wurde – soweit gemäß Datenschutzregelung näherungsweise quantifizierbar – bei 0,1%o bis 3%o unterschritten.

Die Geschlechtsverteilung mit Überwiegen des weiblichen Geschlechts kann epidemiologischen Daten zur Prävalenz der Demenzen entsprechen.

3.11.5.3.1 OLU-Relevanz aus Perspektive seltener Krankheiten

Es wurde keine seltene Krankheit identifiziert, bei der Nicergolin hätte off-label eingesetzt worden sein können.

3.11.5.3.2 OLU-Relevanz aus quantitativer Perspektive

Wahrscheinlich etwa 50% (mit nicht zu ermessendem Anteil zugrunde liegender unvollständiger Kodierung) der Verordnungen (mindestens eine Dosis an eine Person) von Nicergolin galten dem Off-Label-Use bei Krankheiten, die traditionell mit Durchblutungsstörungen in Verbindung gebracht werden.

Das Mindestalter von 18 Jahren wurde bei 0,1%o bis 3%o unterschritten.

3.11.6 Piracetam (N06BX03)

3.11.6.1 Anwendungsgebiete (1999/2006/2014)

Zur symptomatischen Behandlung von chronischen hirnorganisch bedingten Leistungsstörungen im Rahmen eines therapeutischen Gesamtkonzeptes bei dementiellen Syndromen mit der Leitsymptomatik: Gedächtnisstörungen, Konzentrationsstörungen, Denkstörungen, vorzeitige Ermüdbarkeit und Antriebs- und Motivationsmangel, Affektstörungen. Zur primären Zielgruppe gehören Patienten mit dementiellem Syndrom bei primär degenerativer Demenz, Multiinfarktdemenz und Mischformen aus beiden.

Bevor die Behandlung mit Piracetam begonnen wird, sollte geklärt werden, ob die Krankheitserscheinungen nicht auf einer spezifisch zu behandelnden Grunderkrankung beruhen.

Zur adjuvanten Behandlung von Myoklonus-Syndromen corticalen Ursprungs.

Zur unterstützenden Behandlung von Kindern mit Lese-/Rechtschreibstörungen (Legasthenie), die nicht durch eine intellektuelle Retardierung (Minderbegabung), mangelnde Schulbildung oder unzureichende familiäre/soziale Verhältnisse erklärt werden können.

Die optimale Behandlungsdauer ist nicht formal festgeschrieben.

Als Mindestalter wurden 8 Jahre angenommen („Für Kinder ab 8 Jahren und Jugendliche gelten zur unterstützenden Behandlung von Lese-/Rechtschreibstörungen folgende Dosierungsrichtlinien ...“).

Operationalisierung der Anwendungsgebiete:

- F00.- Demenz bei Alzheimer-Krankheit (G30.-†)
- F01.- Vaskuläre Demenz
- F03 Nicht näher bezeichnete Demenz
- F04 Organisches amnestisches Syndrom, nicht durch Alkohol oder andere psychotrope Substanzen bedingt
- F81.0 Lese- und Rechtschreibstörung
- G25.3 Myoklonus
- G30.- Alzheimer-Krankheit (F00.-*)

Kritik der Operationalisierung:

Die Operationalisierbarkeit wurde nur als gut bewertet, weil die „symptomatischen Behandlung von chronischen hirnorganisch bedingten Leistungsstörungen“ einen weiten Spielraum bietet und Kontraindikationen – wie generell – aus Gründen der Effizienz nicht berücksichtigt werden konnten.

3.11.6.2 Ergebnisse:

3.11.6.2.1 Übersicht: Verordnungen nach Altersgruppen

Mit Piracetam wurden n=131.046 (OLU + ILU) bzw. n=107.020 (ILU + IOLU) behandelt (Tab. 3.11.6.2.1.1). Bei 99,91% der Patienten standen der Auswertung ambulant und ggf. anläßlich eines stationären Aufenthaltes im Beobachtungszeitraum kodierte Diagnosen, bei dem Rest ausschließlich anläßlich eines stationären Aufenthaltes kodierte Diagnosen zur Verfügung. Patienten mit IOLU machten etwa 72% der OLU-Patienten aus; weshalb auf gesonderte Sichtung

der Diagnosen in der IOLU-Gruppe verzichtet wurde. In erster Betrachtung gemäß Operationalisierung betrug ILU 35%, OLU 65% und IOLU 58%.

Tabelle 3.11.6.2.1.1: Verordnung von Piracetam im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU)

	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU	Anteil IOLU an OLU	Anteil ambulant
	61821	45199	85847	72,01%	
total	107020		131046		
total	57,8%	34,5%	65,5%		
ambulant	64093	41213	89709	71,45%	
	105306		130922		
	60,9%	31,5%	68,5%		99,91%

Die drei Gruppen (ILU, OLU, IOLU) wiesen – soweit die Datenschutzregelung dies ermessen lässt – ähnliche Altersverteilungen mit Häufungen in der 6. bis 9. Dekade auf (Tab. 3.11.6.2.1.2, Abb. 3.11.6.2.2.1).

Tabelle 3.11.6.2.1.2: Verordnung von Piracetam im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU
< 1	30		30
1 < 14	136	30	174
14 < 18	122	30	153
18 < 30	1023	40	1275
30 < 40	1264	67	1557
40 < 50	3431	284	4355
50 < 60	6991	1232	9169
60 < 70	11113	3911	15154
70 < 80	21466	16613	30005
80 < 90	14442	19523	21180
90 < 100	1799	3431	2772
>= 100	33	75	52
subtotal min	61821	45178	85847
subtotal max	61850	45236	85876
total min	106999		131025
total max	107086		131112
total min	57,8%	34,5%	65,5%
total max	57,8%	34,5%	65,5%

3.11.6.2.2 Übersicht: Verordnungen nach Geschlecht und Altersgruppen

Bei einem Anteil des weiblichen Geschlechts von etwa 58% („1“) war die Quote des OLU beim weiblichen Geschlecht („1“) mit etwa 65% vergleichbar der beim männlichen („2“) (Tab. 3.11.6.2.2.1, Abb. 3.11.6.2.2.1).

Tabelle 3.11.6.2.2.1: Verordnung von Piracetam im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht (1=w, 2=m) (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	SEX	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU	SEX	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU
< 1	1				2	30	0	30
1 < 14	1	66	30	79	2	70	30	95
14 < 18	1	62		75	2	60	30	78
18 < 30	1	503	30	637	2	520	30	638
30 < 40	1	657	31	804	2	607	36	753
40 < 50	1	1775	123	2234	2	1656	161	2121
50 < 60	1	3655	520	4722	2	3336	712	4447
60 < 70	1	5824	1774	7867	2	5289	2137	7287
70 < 80	1	12265	8567	16924	2	9201	8046	13081
80 < 90	1	9165	12491	13541	2	5277	7032	7639
90 < 100	1	1358	2695	2072	2	441	736	700
>= 100	1	30	63	43	2	30	30	30
subtotal min		35331	26266	48998		26459	18864	36841
subtotal max		35360	26324	48998		26517	18980	36899
total min		61597		75264		45323		55705
total max		61684		75322		45497		55879
total min		57,4%	34,9%	65,1%		58,4%	33,9%	66,1%
total max		57,3%	34,9%	65,1%		58,3%	34,0%	66,0%
total min								130969
total max								131201
total min				57,5%				42,5%
total max				57,4%				42,6%

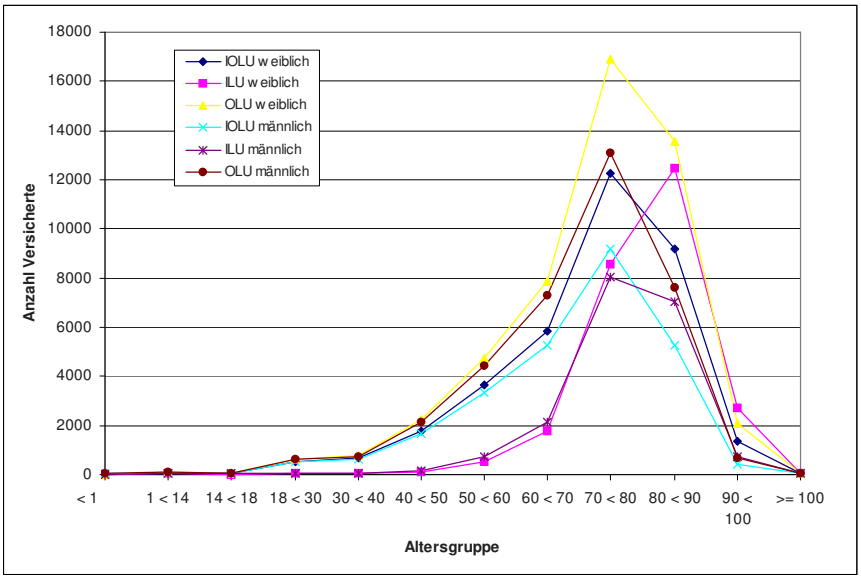


Abbildung 3.11.6.2.2.1: Verordnung von Piracetam im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht

3.11.6.2.3 Analyse der Diagnosen in der In-Label-Gruppe

In der ILU-Gruppe fanden sich 82.569 Nennungen von Kodes gemäß Operationalisierung, also fast dem Doppelten der Größe der ILU-Gruppe (Tab. 3.11.6.2.3.1) entsprechend. Ursachen können nur Mehrfachkodierungen sein, also Komorbiditäten und oder infolge zwischen Ärzten und über die Quartale variierender Kodiergewohnheiten wechselnde Kodes, auch unterschiedliche Kodes zum selben Sachverhalt. Dennoch ist sicher, daß jedem Versicherten der ILU-Gruppe mindestens einmal einer dieser In-Label-Kodes zugeordnet wurde.

Tabelle 3.11.6.2.3.1: Verordnung von Piracetam im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU): Versicherte mit Nennung der Indikationen

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen	Anteil an ILU total
F000	Demenz bei Alzheimer-Krankheit, mit frühem Beginn (Typ 2)	1087	1,3%	2,40%
F001	Demenz bei Alzheimer-Krankheit, mit spätem Beginn (Typ 1)	6737	8,2%	14,91%
F002	Demenz bei Alzheimer-Krankheit, atypische oder gemischte Form	2412	2,9%	5,34%
F009	Demenz bei Alzheimer-Krankheit, nicht näher bezeichnet	3627	4,4%	8,02%
F010	Vaskuläre Demenz mit akutem Beginn	762	0,9%	1,69%
F011	Multiinfarkt-Demenz	2553	3,1%	5,65%
F012	Subkortikale vaskuläre Demenz	2481	3,0%	5,49%
F013	Gemischte kortikale und subkortikale vaskuläre Demenz	4124	5,0%	9,12%
F018	Sonstige vaskuläre Demenz	3844	4,7%	8,50%
F019	Vaskuläre Demenz, nicht näher bezeichnet	8644	10,5%	19,12%
F03	Nicht näher bezeichnete Demenz	30223	36,6%	66,87%

F04	Organisches amnestisches Syndrom, nicht durch Alkohol oder andere psychotrope Substanzen bedingt	349	0,4%	0,77%
F810	Lese- und Rechtschreibstörung	50	0,1%	0,11%
G253	Myoklonus	436	0,5%	0,96%
G300	Alzheimer-Krankheit mit frühem Beginn	1232	1,5%	2,73%
G301	Alzheimer-Krankheit mit spätem Beginn	6677	8,1%	14,77%
G308	Sonstige Alzheimer-Krankheit	2030	2,5%	4,49%
G309	Alzheimer-Krankheit, nicht näher bezeichnet	5301	6,4%	11,73%
			82569	
			ILU total	45199

Quantitativ führend war der unspezifische Kode „Nicht näher bezeichnete Demenz“, gefolgt vom wiederum unspezifischen Kode „Vaskuläre Demenz, nicht näher bezeichnet“.

3.11.6.2.4 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen

Das Mindestalter gemäß zugelassenen Anwendungsgebieten wurde mit 8 Jahren angenommen. Wegen der aus Effizienzgründen gebotenen Standardabfragen konnte diese Altersgrenze nicht gewürdigt werden. Gemäß Tabellen 3.11.6.2.2.1 und 3.11.6.2.4.1 waren, soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung zulässt, etwa 1,5%o der Patienten jünger als 14 Jahre.

Tabelle 3.11.6.2.4.1: Verordnung von Piracetam im Alter von <18 Jahren (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	IOLU	ILU	OLU	ILU+OLU
< 1 min	0,00093%	0,00000%	0,00076%	0,001%
1 < 14 min	0,12710%	0,00076%	0,13280%	0,134%
14 < 18 min	0,11402%	0,00076%	0,11677%	0,118%
< 1 max	0,02801%	0,00000%	0,02288%	0,023%
1 < 14 max	0,12700%	0,02288%	0,13271%	0,156%
14 < 18 max	0,11393%	0,02288%	0,11669%	0,140%
AGEGROUP	IOLU	ILU	OLU	ILU+OLU
0 < 18 min	0,24206%	0,00153%	0,25033%	0,252%
0 < 18 max	0,26894%	0,04576%	0,27229%	0,318%

3.11.6.2.5 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen nach Geschlecht

Das Mindestalter gemäß zugelassenen Anwendungsgebieten wurde mit 8 Jahren angenommen. Wegen der aus Effizienzgründen gebotenen Standardabfragen konnte diese Altersgrenze nicht gewürdigt werden. Gemäß Tab. 3.11.6.2.2.1 und Tab. 3.11.6.2.5.1 war der Umfang des Off-Label-Use bezüglich des Anwendungsgebietes zwischen den Geschlechtern vergleichbar.

Tabelle 3.11.6.2.5.1: Verordnung von Piracetam bei Kindern und Jugendlichen als Anteil aller Verordnungen gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU), differenziert nach Geschlecht (max/min gemäß Datenschutzregelung; 1=w, 2=m).

AGEGROUP	SEX	IOLU	ILU	OLU	SEX	IOLU	ILU	OLU
< 1 min	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,002%	0,000%	0,002%
1 < 14 min	1	0,107%	0,001%	0,105%	2	0,154%	0,002%	0,171%
14 < 18 min	1	0,101%	0,000%	0,100%	2	0,132%	0,002%	0,140%
< 1 max	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,066%	0,000%	0,054%
1 < 14 max	1	0,107%	0,040%	0,105%	2	0,154%	0,054%	0,170%
14 < 18 max	1	0,101%	0,000%	0,100%	2	0,132%	0,054%	0,140%
AGEGROUP	SEX	IOLU	ILU	OLU	SEX	IOLU	ILU	OLU
0 < 18 min	1	0,208%	0,001%	0,205%	2	0,289%	0,004%	0,312%
0 < 18 max	1	0,208%	0,040%	0,204%	2	0,352%	0,107%	0,363%

Angesichts der Unmöglichkeit, die Altersgrenze von 8 Jahren zu würdigen, wurde auf spezifische Analysen der Diagnosen nach Altersgruppen verzichtet.

3.11.6.2.6 Analyse der Diagnosen in der Off-Label-Gruppe

In der OLU-Gruppe waren 3.380 Diagnosen mit 2.556.739 Nennungen zu sichten. Von den 3.380 Diagnosen wurden unter der Annahme, daß es sich mit hoher Wahrscheinlichkeit um somatische Komorbiditäten ohne direkten Bezug zur Verordnung von Piracetam handelte, nur diejenigen geprüft, die psychische und neurologische Krankheiten oder Symptome adressieren (also aus Kapitel F und G und R der ICD).

Damit verblieben aus dem Kapitel F 175 Diagnosen mit 141.043 Nennungen (bei einer Gruppengröße von n=85.847). Damit war ein beträchtlicher Teil der nach ICD kodierbaren psychischen Krankheiten – abgesehen von denjenigen, die den in-label-use definieren – vertreten (Tab. 3.11.6.2.6.1).

Tabelle 3.11.6.2.6.1: Verordnung von Piracetam außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): die 30 am häufigsten genannten Diagnosen aus Kapitel F (76% der Nennungen, 125% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
F329	Depressive Episode, nicht näher bezeichnet	18519	13,1%	21,6%
F459	Somatoforme Störung, nicht näher bezeichnet	8726	6,2%	10,2%
F067	Leichte kognitive Störung	6815	4,8%	7,9%
F069	Nicht näher bezeichnete organische psychische Störung aufgrund einer Schädigung oder Funktionsstörung des Gehirns oder einer körperlichen Krankheit	6371	4,5%	7,4%
F321	Mittelgradige depressive Episode	6094	4,3%	7,1%
F432	Anpassungsstörungen	3795	2,7%	4,4%
F341	Dysthymia	3613	2,6%	4,2%
F171	Psychische und Verhaltensstörungen durch Tabak: Schädlicher Gebrauch	3531	2,5%	4,1%

F328	Sonstige depressive Episoden	3354	2,4%	3,9%
F412	Angst und depressive Störung, gemischt	3340	2,4%	3,9%
F450	Somatisierungsstörung	3330	2,4%	3,9%
F322	Schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome	3265	2,3%	3,8%
F339	Rezidivierende depressive Störung, nicht näher bezeichnet	2946	2,1%	3,4%
F070	Organische Persönlichkeitsstörung	2915	2,1%	3,4%
F480	Neurasthenie	2732	1,9%	3,2%
F331	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig mittelgradige Episode	2730	1,9%	3,2%
F320	Leichte depressive Episode	2639	1,9%	3,1%
F419	Angststörung, nicht näher bezeichnet	2372	1,7%	2,8%
F522	Versagen genitaler Reaktionen	2249	1,6%	2,6%
F458	Sonstige somatoforme Störungen	2137	1,5%	2,5%
F411	Generalisierte Angststörung	2041	1,4%	2,4%
F079	Nicht näher bezeichnete organische Persönlichkeits- und Verhaltensstörung aufgrund einer Krankheit, Schädigung oder Funktionsstörung des Gehirns	1904	1,3%	2,2%
F102	Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol: Abhängigkeitssyndrom	1904	1,3%	2,2%
F332	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode ohne psychotische Symptome	1745	1,2%	2,0%
F430	Akute Belastungsreaktion	1634	1,2%	1,9%
F4541	Chronische Schmerzstörung mit somatischen und psychischen Faktoren	1560	1,1%	1,8%
F410	Panikstörung [episodisch paroxysmale Angst]	1299	0,9%	1,5%
F452	Hypochondrische Störung	1295	0,9%	1,5%
F439	Reaktion auf schwere Belastung, nicht näher bezeichnet	1228	0,9%	1,4%
F101	Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol: Schädlicher Gebrauch	1159	0,8%	1,4%

Zu den häufigsten Diagnosen gehörten die unspezifischen Kodes F329 Depressive Episode, nicht näher bezeichnet und F459 Somatoforme Störung, nicht näher bezeichnet sowie der Kode F067 Leichte kognitive Störung.

Die „leichte kognitive Störung“ (Mild cognitive impairment, MCI) entspricht nicht dem zugelassenen Anwendungsgebiet, indem sie nicht der entscheidenden Voraussetzung „bei dementiellen Syndromen“ entspricht. Dennoch wurden gezielt weitere dementielle und diesen verwandte Syndrome untersucht (Tab. 3.11.6.2.6.2). Es fanden sich 4 Kodes, die einen in-label-use signalisieren konnten. Ignoriert man, daß diese Kodes nicht zwangsläufig disjunkt sind und die Möglichkeit von Kode-Wechseln im Beobachtungszeitraum, so würden diese Kodes einen vernachlässigbaren Anteil von höchstens 1,4% des OLU als in-label-use erklären.

Tabelle 3.11.6.2.6.2: Verordnung von Piracetam außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): dementielle und diesen verwandte Syndrome (fettgedruckt solche, die als in-label-use in Frage kommen)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
F023	Demenz bei primärem Parkinson-Syndrom	281	0,2%	0,3%
F028	Demenz bei anderenorts klassifizierten Krankheitsbildern	209	0,1%	0,2%
F050	Delir ohne Demenz	268	0,2%	0,3%
F051	Delir bei Demenz	166	0,1%	0,2%
F058	Sonstige Formen des Delirs	274	0,2%	0,3%
F059	Delir, nicht näher bezeichnet	211	0,1%	0,2%
F060	Organische Halluzinose	131	0,1%	0,2%
F062	Organische wahnhafte [schizophreniforme] Störung	135	0,1%	0,2%
F063	Organische affektive Störungen	939	0,7%	1,1%
F064	Organische Angststörung	38	0,0%	0,0%
F066	Organische emotional labile [asthenische] Störung	375	0,3%	0,4%
F067	Leichte kognitive Störung	6815	4,8%	7,9%
F068	Sonstige näher bezeichnete organische psychische Störungen aufgrund einer Schädigung oder Funktionsstörung des Gehirns oder einer körperlichen Krankheit	901	0,6%	1,0%
F069	Nicht näher bezeichnete organische psychische Störung aufgrund einer Schädigung oder Funktionsstörung des Gehirns oder einer körperlichen Krankheit	6371	4,5%	7,4%
F070	Organische Persönlichkeitsstörung	2915	2,1%	3,4%
F072	Organisches Psychosyndrom nach Schädelhirntrauma	516	0,4%	0,6%
F078	Sonstige organische Persönlichkeits- und Verhaltensstörungen aufgrund einer Krankheit, Schädigung oder Funktionsstörung des Gehirns	988	0,7%	1,2%
F079	Nicht näher bezeichnete organische Persönlichkeits- und Verhaltensstörung aufgrund einer Krankheit, Schädigung oder Funktionsstörung des Gehirns	1904	1,3%	2,2%
F09	Nicht näher bezeichnete organische oder symptomatische psychische Störung	383	0,3%	0,4%

Aus dem Kapitel G verblieben 209 Diagnose mit 118.116 Nennungen (bei einer Gruppengröße von n=85.847). Unter den führenden Diagnosen fanden sich Polyneuropathien (Tab. 3.11.6.2.6.3). Ob Kodes wie G4592 Zerebrale transitorische Ischämie, nicht näher bezeichnet: Komplette Rückbildung innerhalb von 1 bis 24 Stunden den Off-Label-Use hätten motiviert haben können, mag dahingestellt bleiben; wahrscheinlicher handelte es sich um zufällige Komorbiditäten.

Tabelle 3.11.6.2.6.3: Verordnung von Piracetam außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): die 20 am häufigsten genannten Diagnosen aus ICD-Kapitel G (55% der Nennungen aus Kapitel G, 76% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
G629	Polyneuropathie, nicht näher bezeichnet	7569	6,4%	8,8%
G479	Schlafstörung, nicht näher bezeichnet	5394	4,6%	6,3%
G560	Karpaltunnel-Syndrom	5059	4,3%	5,9%
G632	Diabetische Polyneuropathie	4180	3,5%	4,9%
G470	Ein- und Durchschlafstörungen	4028	3,4%	4,7%
G819	Hemiparese und Hemiplegie, nicht näher bezeichnet	3817	3,2%	4,4%
G439	Migräne, nicht näher bezeichnet	3411	2,9%	4,0%
G442	Spannungskopfschmerz	3036	2,6%	3,5%
G409	Epilepsie, nicht näher bezeichnet	2842	2,4%	3,3%
G2090	Primäres Parkinson-Syndrom, nicht näher bezeichnet: Ohne Wirkungsfluktuation	2801	2,4%	3,3%
G4739	Schlafapnoe, nicht näher bezeichnet	2760	2,3%	3,2%
G4592	Zerebrale transitorische Ischämie, nicht näher bezeichnet: Komplette Rückbildung innerhalb von 1 bis 24 Stunden	2651	2,2%	3,1%
G810	Schlaffe Hemiparese und Hemiplegie	2520	2,1%	2,9%
G2581	Syndrom der unruhigen Beine [Restless-Legs-Syndrom]	2458	2,1%	2,9%
G9388	Sonstige näher bezeichnete Krankheiten des Gehirns	2357	2,0%	2,7%
G4731	Obstruktives Schlafapnoe-Syndrom	2141	1,8%	2,5%
G319	Degenerative Krankheit des Nervensystems, nicht näher bezeichnet	2108	1,8%	2,5%
G4599	Zerebrale transitorische Ischämie, nicht näher bezeichnet: Verlauf der Rückbildung nicht näher bezeichnet	1928	1,6%	2,2%
G811	Spastische Hemiparese und Hemiplegie	1894	1,6%	2,2%
G510	Fazialisparese	1879	1,6%	2,2%

Aus dem Kapitel R verblieben 180 Diagnosen mit 161.833 Nennungen (bei einer Gruppengröße von n=85.847). Führend war der Kode R42 Schwindel und Taumel (Tab. 3.11.6.2.6.4), der den Off-Label-Use hätte plausibel motiviert haben können.

Tabelle 3.11.6.2.6.4: Verordnung von Piracetam außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): die 10 am häufigsten genannten Diagnosen aus ICD-Kapitel R (40% der Nennungen aus Kapitel R, 75% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
R42	Schwindel und Taumel	17424	10,8%	20,3%
R32	Nicht näher bezeichnete Harninkontinenz	8442	5,2%	9,8%

R51	Kopfschmerz	6664	4,1%	7,8%
R522	Sonstiger chronischer Schmerz	6204	3,8%	7,2%
R268	Sonstige und nicht näher bezeichnete Störungen des Ganges und der Mobilität	4824	3,0%	5,6%
R060	Dyspnoe	4736	2,9%	5,5%
R55	Synkope und Kollaps	4536	2,8%	5,3%
R104	Sonstige und nicht näher bezeichnete Bauchschmerzen	4103	2,5%	4,8%
R53	Unwohlsein und Ermüdung	3509	2,2%	4,1%
R11	Übelkeit und Erbrechen	3461	2,1%	4,0%

Schließlich wurden die Häufigkeiten (Anteil an der Gruppe) der Nennungen aller ICD-Kodes der OLU-Gruppe mit den Häufigkeiten derselben Kodes der ILU-Gruppe verglichen. 784 Kodes der OLU-Gruppe wurden – soweit die Datenschutzregelung erlaubt - in der ILU-Gruppe nicht angetroffen. Überwiegend aber waren in der ILU-Gruppe die Diagnosen als Komorbiditäten oder Diagnosewechsel im Beobachtungszeitraum vertreten, die in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use hätten motiviert haben können, sofern es sich nicht um scheinbaren Off-Label-Use infolge unvollständiger Kodierung handelte. 1.963 Kodes waren in der OLU-Gruppe häufiger als in der ILU-Gruppe und 1.417 Kodes in der ILU-Gruppe (Abb. 3.11.6.2.6.1). Formallogisch kann nicht davon ausgegangen werden, nur die in der OLU-Gruppe häufigeren Diagnosen kämen als Motiv für einen Off-Label-Use in Frage, denn z.B. eine Komorbidität in der ILU-Gruppe kann sehr wohl in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use initiiert haben.

Zu den – nicht zwangsläufig disjunkten – Diagnosen mit den größten Unterschieden der Häufigkeiten gehörten unter anderem die Kodes H931 Tinnitus aurium, H912 Idiopathischer Hörsturz und G439 Migräne, nicht näher bezeichnet (Tab. 3.11.6.2.6.5), in der Literatur diskutierte Einsatzgebiete (Off-Label-Use) von Piracetam. Diese 3 – eher disjunkten – Kodes konnten 21% des Off-Label-Use erklären. Der Kode R42 Schwindel und Taumel war mit 19,61% (ILU) bzw. 20,30% (OLU) in beiden Gruppen nahezu gleich häufig vertreten. Dies galt auch für H353 Degeneration der Makula und des hinteren Poles (11,77% bzw. 10,15%), H810 Ménière-Krankheit (0,89% bzw. 1,54%), H812 Neuropathia vestibularis (0,65% bzw. 1,26%), H813 Sonstiger peripherer Schwindel (1,33%/1,71%), H814 Schwindel zentralen Ursprungs (3,43%/3,66%), H818 Sonstige Störungen der Vestibularfunktion (0,44%/0,73%), H819 Störung der Vestibularfunktion, nicht näher bezeichnet (2,40%/2,96%), H919 Hörverlust, nicht näher bezeichnet (10,58%/9,17%), I672 Zerebrale Atherosklerose (10,81%/8,45%), I739 Periphere Gefäßkrankheit, nicht näher bezeichnet (9,95%/8,16%), wofür Piracetam früher diskutiert wurde. Da es sich schlicht infolge des den verschiedenen Störungen gemeinsamen Risikofaktors Alter um zufällige Assoziationen handeln kann, ist es unmöglich abzuschätzen, ob diese Störungen den Off-Label-Use motiviert hatten.

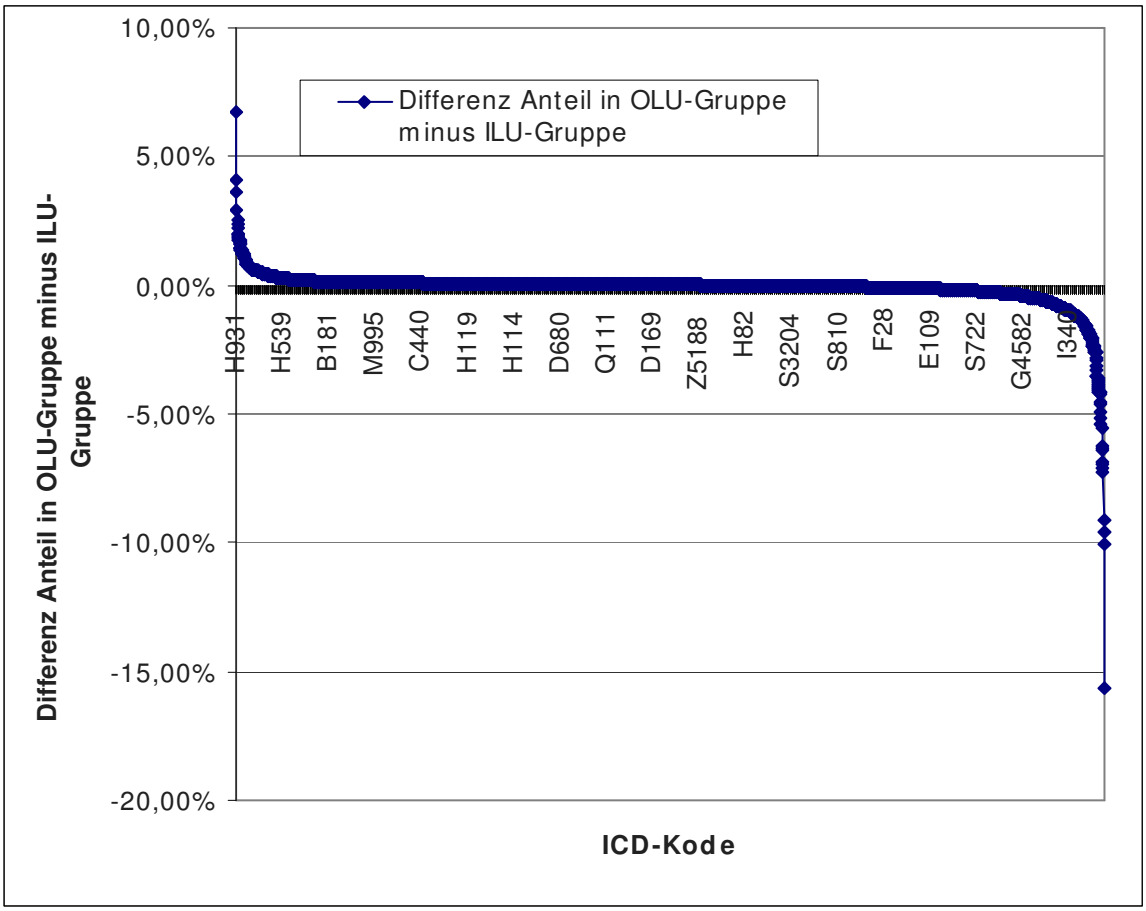


Abbildung 3.11.6.2.6.1: Verordnung von Piracetam außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) aller Diagnosen der OLU-Gruppe

Tabelle 3.11.6.2.6.5: Verordnung von Piracetam außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Die 10 Diagnosen mit den größten Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) aller Diagnosen (92% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	Differenz Anteil in OLU-Gruppe minus ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an OLU-Gruppe	ErsterWert von ICD_TITEL_2010/2011
H931	6,70%	6,85%	13,56%	Tinnitus aurium
M542	4,08%	10,07%	14,15%	Zervikalneuralgie
Z129	3,66%	13,32%	16,98%	Spezielle Verfahren zur Untersuchung auf Neubildung, nicht näher bezeichnet
M512	2,91%	6,06%	8,98%	Sonstige näher bezeichnete Bandscheibenverlagerung
M531	2,51%	6,02%	8,52%	Zervikobrachial-Syndrom
M544	2,36%	10,16%	12,52%	Lumboischialgie
H912	2,24%	1,17%	3,42%	Idiopathischer Hörsturz

N898	1,97%	2,81%	4,79%	Sonstige näher bezeichnete nichtentzündliche Krankheiten der Vagina
G439	1,96%	2,02%	3,97%	Migräne, nicht näher bezeichnet
N959	1,89%	2,76%	4,64%	Klimakterische Störung, nicht näher bezeichnet

3.11.6.3 Bewertung:

Piracetam wurde im Beobachtungszeitraum 2010 und 2011 wahrscheinlich mit etwa 64% off-label verordnet bei Indikationen aus einem breiten Spektrum von Krankheiten, die traditionell mit Durchblutungsstörungen in Verbindung gebracht werden wie zum Beispiel Hörsturz und Tinnitus. Es ist nicht zu ermessen, welchem Anteil eine – durch Nicht-Kodieren der eigentlich indizierenden zugelassenen Nebendiagnose - unvollständige Kodierung oder unscharfe Kodierungen zugrunde liegt. Somit muss offen bleiben, in welchem Umfang diese gefundenen Indikationen den Off-Label-Use aufklären.

Das Mindestalter von 8 Jahren konnte aus methodischen Gründen nicht gewürdigt werden. Der Anteil der Kinder (< 14 Jahre) lag bei etwa 1,4‰.

Die Geschlechtsverteilung mit Überwiegen des weiblichen Geschlechts kann epidemiologischen Daten zur Prävalenz der Demenzen entsprechen.

3.11.6.3.1 OLU-Relevanz aus Perspektive seltener Krankheiten

Es wurde keine seltene Krankheit identifiziert, bei der Piracetam hätte off-label eingesetzt worden sein können.

3.11.6.3.2 OLU-Relevanz aus quantitativer Perspektive

Wahrscheinlich etwa 64% (mit nicht zu ermessendem Anteil zugrunde liegender unvollständiger Kodierung) der Verordnungen (mindestens eine Dosis an eine Person) von Piracetam galten dem Off-Label-Use bei Krankheiten, die traditionell mit Durchblutungsstörungen in Verbindung gebracht werden.

Das Mindestalter von 8 Jahren konnte aus methodischen Gründen nicht gewürdigt werden. Der Anteil der Kinder (< 14 Jahre) lag bei etwa 1,4‰.

3.11.7 Ginkgo biloba (N06DP01)

3.11.7.1 Anwendungsgebiete (1999/2008)

Zur symptomatischen Behandlung von hirnorganisch bedingten geistigen Leistungseinbußen im Rahmen eines therapeutischen Gesamtkonzeptes bei dementiellen Syndromen mit der Leitsymptomatik: Gedächtnisstörungen, Konzentrationsstörungen, depressive Verstimmung, Schwindel, Ohrensausen, Kopfschmerzen. Zur primären Zielgruppe gehören Patienten mit dementiellem Syndrom bei primär degenerativer Demenz, vaskulärer Demenz und Mischformen aus beiden.

Zur Verlängerung der schmerzfreien Gehstrecke bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit bei Stadium II nach FONTAINE (Claudicatio intermittens) im Rahmen physikalisch-therapeutischer Maßnahmen, insbesondere Gehtraining.

Vertigo vaskulärer und involutiver Genese. Adjuvante Therapie bei Tinnitus vaskulärer und involutiver Genese.

Die optimale Behandlungsdauer ist nicht formal festgeschrieben.

Als Mindestalter wurden 18 Jahre angenommen („Es soll deshalb bei Kindern und Heranwachsenden unter 18 Jahren nicht angewendet werden.“)

Operationalisierung der Anwendungsgebiete:

- F00.- Demenz bei Alzheimer-Krankheit (G30.-†)
- F01.- Vaskuläre Demenz
- F03 Nicht näher bezeichnete Demenz
- F04 Organisches amnestisches Syndrom, nicht durch Alkohol oder andere psychotrope Substanzen bedingt
- G30.- Alzheimer-Krankheit (F00.-*)
- I70.21 Atherosklerose der Extremitätenarterien Becken-Bein-Typ, mit belastungsinduziertem Ischämieschmerz, Gehstrecke weniger als 200 m
- R42 Schwindel und Taumel

Kritik der Operationalisierung:

Die Operationalisierbarkeit wurde nur als gut bewertet, weil die „symptomatischen Behandlung von hirnorganisch bedingten geistigen Leistungseinbußen“ einen weiten Spielraum bietet und Kontraindikationen – wie generell – aus Gründen der Effizienz nicht berücksichtigt werden konnten. H93.1 (Tinnitus aurium) wurde nicht einbezogen, weil zweifelhaft war, ob der Tinnitus aurium.auch ohne Vertigo eine eigenständige Indikation darstellen soll. Anlage I zum Abschnitt F der Arzneimittel-Richtlinie Zugelassene Ausnahmen zum gesetzlichen Verordnungsausschluss nach § 34 Abs. 1 Satz 2 SGB V (OTC-Übersicht) erlaubt die ambulante Verordnung von Ginkgo biloba nur zur Behandlung der Demenz und nur für einen speziellen Ginkgo-biloba-Blätter-Extrakt (Aceton-Wasser-Auszug, standardisiert 240 mg Tagesdosis).

3.11.7.2 Ergebnisse:

3.11.7.2.1 Übersicht: Verordnungen nach Altersgruppen

Mit Ginkgo biloba wurden n=44.334 (OLU + ILU) bzw. n=41.312 (ILU + IOLU) behandelt (Tab. 3.11.7.2.1.1). Bei 97,8% der Patienten standen der Auswertung ambulant und ggf. anläßlich eines

stationären Aufenthaltes im Beobachtungszeitraum kodierte Diagnosen, bei dem Rest ausschließlich anläßlich eines stationären Aufenthaltes kodierte Diagnosen zur Verfügung. Patienten mit IOLU machten etwa 77% der OLU-Patienten aus, weshalb auf gesonderte Sichtung der Diagnosen in der IOLU-Gruppe verzichtet wurde. In erster Betrachtung gemäß Operationalisierung betrug ILU 70%, OLU 30% und IOLU 25%.

Tabelle 3.11.7.2.1.1: Verordnung von Ginkgo biloba im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU)

	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU	Anteil IOLU an OLU	Anteil ambulant
	10117	31195	13139	77,00%	
total	41312		44334		
total	24,5%	70,4%	29,6%		
ambulant	10218	30038	13321	76,71%	
	40256		43359		
	25,4%	69,3%	30,7%		97,80%

Die drei Gruppen (ILU, OLU, IOLU) wiesen – soweit die Datenschutzregelung dies ermessen lässt – ähnliche Altersverteilungen mit Häufungen in der 8. bis 9. Dekade auf (Tab. 3.11.7.2.1.2, Abb. 3.11.7.2.2.1).

Tabelle 3.11.7.2.1.2: Verordnung von Ginkgo biloba im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU
< 1			
1 < 14	442	30	536
14 < 18	81	30	96
18 < 30	169	30	206
30 < 40	225	47	275
40 < 50	594	256	715
50 < 60	1094	928	1367
60 < 70	1632	2933	2083
70 < 80	2843	10459	3801
80 < 90	2496	13523	3372
90 < 100	524	2930	667
>= 100	30	66	30
subtotal min	10101	31145	13119
subtotal max	10130	31232	13148
total min	41246		44264
total max	41362		44380
total min	24,5%	70,4%	29,6%
total max	24,5%	70,4%	29,6%

3.11.7.2.2 Übersicht: Verordnungen nach Geschlecht und Altersgruppen

Bei einem Anteil des weiblichen Geschlechts von etwa 66% („1“) lag die Quote des OLU beim männlichen Geschlecht („2“) um relativ etwa 15% höher (Tab. 3.11.7.2.2.1, Abb. 3.11.7.2.2.1).

Tabelle 3.11.7.2.2.1: Verordnung von Ginkgo biloba im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht (1=w, 2=m) (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	SEX	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU	SEX	CNT_D_PSID_IOLU	CNT_D_PSID_ILU	CNT_D_PSID_OLU
< 1	1				2	0	0	0
1 < 14	1	213	30	245	2	229	30	291
14 < 18	1	40	30	46	2	41	30	50
18 < 30	1	86	30	102	2	83	30	104
30 < 40	1	123	30	152	2	102	30	123
40 < 50	1	357	141	422	2	237	115	293
50 < 60	1	691	562	863	2	403	366	504
60 < 70	1	983	1759	1259	2	649	1174	824
70 < 80	1	1776	6353	2346	2	1067	4106	1455
80 < 90	1	1689	9564	2244	2	807	3959	1128
90 < 100	1	390	2407	502	2	134	523	165
>= 100	1	30	59	30	2	30	30	30
subtotal min		6349	20849	8182		3753	10248	4938
subtotal max		6378	20965	8211		3782	10393	4967
total min		27198		29031		14001		15186
total max		27343		29176		14175		15360
total min		23,3%	71,8%	28,2%		26,8%	67,5%	32,5%
total max		23,3%	71,9%	28,1%		26,7%	67,7%	32,3%
total min								44217
total max								44536
total min				65,7%				34,3%
total max				65,5%				34,5%

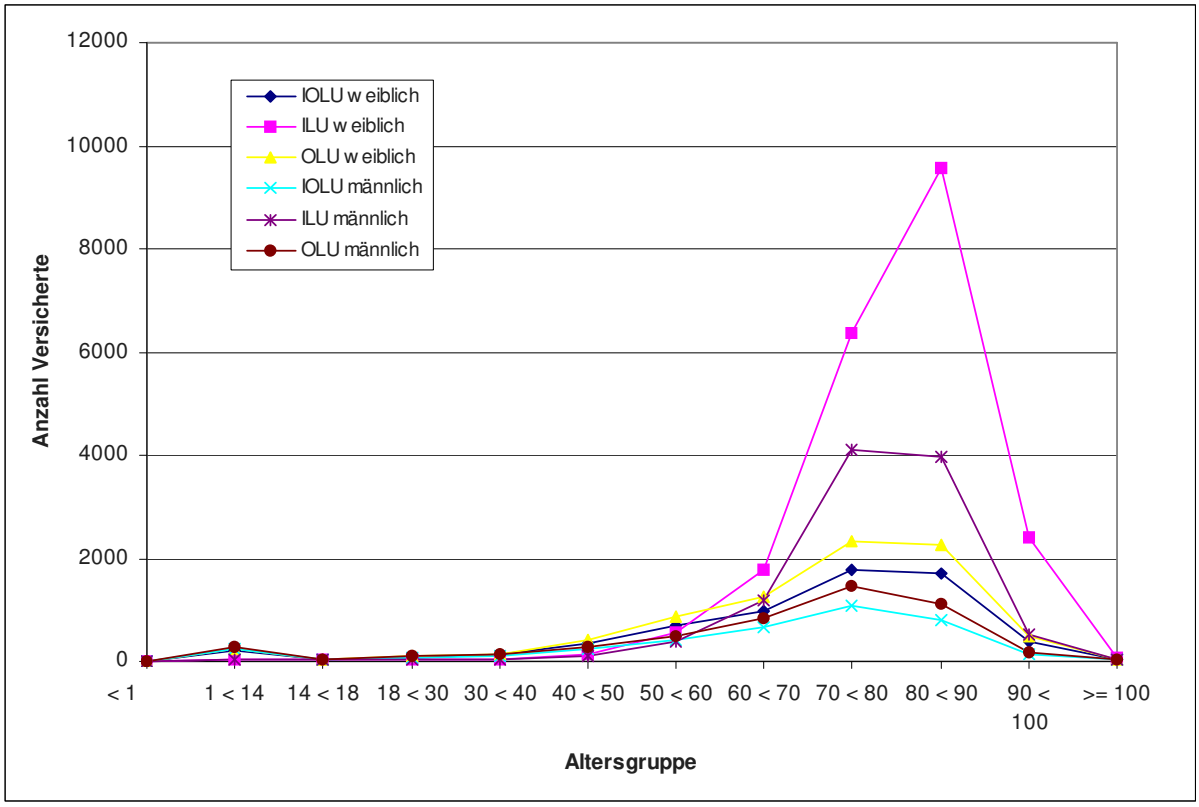


Abbildung 3.11.7.2.2.1: Verordnung von Ginkgo biloba im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU) nach Altersgruppen und Geschlecht

3.11.7.2.3 Analyse der Diagnosen in der In-Label-Gruppe

In der ILU-Gruppe fanden sich 58.859 Nennungen von Kodes gemäß Operationalisierung, also fast dem Doppelten der Größe der ILU-Gruppe (Tab. 3.11.7.2.3.1) entsprechend. Ursachen können nur Mehrfachkodierungen sein, also Komorbiditäten und oder infolge zwischen Ärzten und über die Quartale variierender Kodiergewohnheiten wechselnde Kodes, auch unterschiedliche Kodes zum selben Sachverhalt. Dennoch ist sicher, daß jedem Versicherten der ILU-Gruppe mindestens einmal einer dieser In-Label-Kodes zugeordnet wurde.

Tabelle 3.11.7.2.3.1: Verordnung von Ginkgo biloba im Anwendungsgebiet gemäß Operationalisierung (ILU): Versicherte mit Nennung der Indikationen

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen	Anteil an ILU total
F000	Demenz bei Alzheimer-Krankheit, mit frühem Beginn (Typ 2)	742	1,3%	2,38%
F001	Demenz bei Alzheimer-Krankheit, mit spätem Beginn (Typ 1)	3796	6,4%	12,17%
F002	Demenz bei Alzheimer-Krankheit, atypische oder gemischte Form	1610	2,7%	5,16%
F009	Demenz bei Alzheimer-Krankheit, nicht näher bezeichnet	2068	3,5%	6,63%
F010	Vaskuläre Demenz mit akutem Beginn	521	0,9%	1,67%

F011	Multiinfarkt-Demenz	1130	1,9%	3,62%
F012	Subkortikale vaskuläre Demenz	1162	2,0%	3,72%
F013	Gemischte kortikale und subkortikale vaskuläre Demenz	2042	3,5%	6,55%
F018	Sonstige vaskuläre Demenz	1861	3,2%	5,97%
F019	Vaskuläre Demenz, nicht näher bezeichnet	5070	8,6%	16,25%
F03	Nicht näher bezeichnete Demenz	20186	34,3%	64,71%
F04	Organisches amnestisches Syndrom, nicht durch Alkohol oder andere psychotrope Substanzen bedingt	66	0,1%	0,21%
G300	Alzheimer-Krankheit mit frühem Beginn	924	1,6%	2,96%
G301	Alzheimer-Krankheit mit spätem Beginn	3923	6,7%	12,58%
G308	Sonstige Alzheimer-Krankheit	1507	2,6%	4,83%
G309	Alzheimer-Krankheit, nicht näher bezeichnet	3482	5,9%	11,16%
I7021	Atherosklerose der Extremitätenarterien: Becken-Bein-Typ, mit belastungsinduziertem Ischämieschmerz	665	1,1%	2,13%
R42	Schwindel und Taumel	8104	13,8%	25,98%
			58859	
			ILU total	31195

Quantitativ führend war der unspezifische Kode F03 „Nicht näher bezeichnete Demenz“, gefolgt vom Kode R42 „Schwindel und Taumel“.

3.11.7.2.4 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen

Das Mindestalter gemäß zugelassenen Anwendungsgebieten wurde mit 18 Jahren angenommen. Gemäß Tabellen 3.11.7.2.2.1 und 3.11.7.2.4.1 waren, soweit die Datenschutzregelung eine Abschätzung zulässt, etwa 1,5% der Patienten jünger als 18 Jahre.

Tabelle 3.11.7.2.4.1: Verordnung von Ginkgo biloba im Alter von <18 Jahren (max/min gemäß Datenschutzregelung)

AGEGROUP	IOLU	ILU	OLU	ILU+OLU
< 1 min	0,00000%	0,00000%	0,00000%	0,000%
1 < 14 min	1,07162%	0,00226%	1,21092%	1,213%
14 < 18 min	0,19638%	0,00226%	0,21688%	0,219%
< 1 max	0,00000%	0,00000%	0,00000%	0,000%
1 < 14 max	1,06861%	0,06760%	1,20775%	1,275%
14 < 18 max	0,19583%	0,06760%	0,21631%	0,284%
AGEGROUP	IOLU	ILU	OLU	ILU+OLU
0 < 18 min	1,26800%	0,00452%	1,42780%	1,432%
0 < 18 max	1,26445%	0,13520%	1,42406%	1,559%

3.11.7.2.5 Verordnungen außerhalb der zugelassenen Altersgruppen nach Geschlecht

Das Mindestalter gemäß zugelassenen Anwendungsgebieten wurde mit 18 Jahren angenommen. Gemäß Tab. 3.11.7.2.2.1 und Tab. 3.11.7.2.5.1 war das männliche Geschlecht im Alter jünger 18 Jahre zweifach häufiger vertreten und der Umfang des Off-Label-Use bezüglich des Anwendungsgebietes war beim männlichen Geschlecht etwa doppelt so hoch.

Tabelle 3.11.7.2.5.1: Verordnung von Ginkgo biloba bei Kindern und Jugendlichen als Anteil aller Verordnungen gemäß Operationalisierung (ILU), als prävalenter Off-Label-Use (OLU) und als inzidenter Off-Label-Use (IOLU), differenziert nach Geschlecht (max/min gemäß Datenschutzregelung; 1=w, 2=m).

AGEGROUP	SEX	IOLU	ILU	OLU	SEX	IOLU	ILU	OLU
< 1 min	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%
1 < 14 min	1	0,783%	0,003%	0,844%	2	1,636%	0,007%	1,916%
14 < 18 min	1	0,147%	0,003%	0,158%	2	0,293%	0,007%	0,329%
< 1 max	1	0,000%	0,000%	0,000%	2	0,000%	0,000%	0,000%
1 < 14 max	1	0,779%	0,103%	0,840%	2	1,616%	0,195%	1,895%
14 < 18 max	1	0,146%	0,103%	0,158%	2	0,289%	0,195%	0,326%
AGEGROUP	SEX	IOLU	ILU	OLU	SEX	IOLU	ILU	OLU
0 < 18 min	1	0,930%	0,007%	1,002%	2	1,928%	0,013%	2,245%
0 < 18 max	1	0,925%	0,206%	0,997%	2	1,905%	0,391%	2,220%

3.11.7.2.6 Analyse der Diagnosen in der Off-Label-Gruppe

In der OLU-Gruppe waren 1.155 Diagnosen mit 251.067 Nennungen zu sichten. An Rang 10 fand sich Kode H931 (Tinnitus aureum) mit 16,5% der OLU-Gruppe (Tab. 3.11.7.2.6.1). Dabei konnte es sich um In-Label-Use gehandelt haben, wodurch sich der Off-Label-Use auf 24,7% reduzieren würde. Bei 6,3% der OLU-Gruppe fanden sich Kodes zu Schwindel-Syndromen (H81.- Störungen der Vestibularfunktion), die In-Label-Use darstellen konnten, wodurch die der Off-Label-Use auf insgesamt 22,8% reduzierte.

Indem gemäß Anlage I zum Abschnitt F der Arzneimittel-Richtlinie (Zugelassene Ausnahmen zum gesetzlichen Verordnungsausschluss nach § 34 Abs. 1 Satz 2 SGB V (OTC-Übersicht)) die ambulante Verordnung von Ginkgo biloba zu Lasten der GKV nur zur Behandlung der Demenz zulässig ist (die Einschränkung auf einen speziellen Ginkgo-biloba-Blätter-Extrakt (Aceton-Wasser-Auszug, standardisiert 240 mg Tagesdosis, konnte nicht gewürdigt werden), erfolgten aber nur etwa 50% berechtigt zu Lasten der GKV.

Tabelle 3.11.7.2.6.1: Verordnung von Ginkgo biloba außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): die 10 am häufigsten genannten Diagnosen (12% der Nennungen, 225% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
I1090	Essentielle Hypertonie, nicht näher bezeichnet: Ohne Angabe einer hypertensiven Krise	6387	2,5%	48,6%
I1000	Benigne essentielle Hypertonie: Ohne Angabe einer hypertensiven Krise	3376	1,3%	25,7%
H522	Astigmatismus	2809	1,1%	21,4%
E780	Reine Hypercholesterinämie	2664	1,1%	20,3%
H524	Presbyopie	2661	1,1%	20,3%
F329	Depressive Episode, nicht näher bezeichnet	2596	1,0%	19,8%
E1190	Nicht primär insulinabhängiger Diabetes mellitus [Typ-2-Diabetes]: Ohne Komplikationen: Nicht als entgleist bezeichnet	2376	0,9%	18,1%
H520	Hypermetropie	2247	0,9%	17,1%

I259	Chronische ischämische Herzkrankheit, nicht näher bezeichnet	2223	0,9%	16,9%
H931	Tinnitus aurium	2166	0,9%	16,5%

Die weitere Analyse wurde auf ICD-Kapitel F sowie ausgewählte Kodes aus Kapiteln H (hier zu Affektionen des Innenohres) und I (hier zur Arteriosklerose) fokussiert. Zu den häufigsten Diagnosen gehörten die unspezifischen Kodes F329 Depressive Episode, nicht näher bezeichnet und F459 Somatoforme Störung, nicht näher bezeichnet, H931 Tinnitus aureum, mehrere Kodes zum Hörverlust und Hörsturz, sowie der Kode F067 Leichte kognitive Störung (Tab. 3.11.7.2.6.2).

Die „leichte kognitive Störung“ (Mild cognitive impairment, MCI) entspricht nicht dem zugelassenen Anwendungsgebiet, indem sie nicht der entscheidenden Voraussetzung „bei dementiellen Syndromen“ entspricht.

Im Wesentlichen disjunkte Kodes zu Affektionen des Innenohres sowie Atherosklerose anderer Arterien, andere Demenzen und die leichte kognitive Störung konnten den Off-Label-Use bei 53,5% der OLU-Gruppe erklären, Depressionen und Angststörungen mindestens weitere etwa 20%. Für alle diese Störungen wird Ginkgo biloba in der Literatur diskutiert.

Tabelle 3.11.7.2.6.2: Verordnung von Ginkgo biloba außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): die 50 häufigst genannten Kodes aus ICD-Kapitel F sowie aus ausgewählten Kodes aus Kapitel H (hier zu Affektionen des Innenohres) und Kapitel I (hier zur Arteriosklerose) (92% der Nennungen, 167% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	ICD_TITEL_2010/2011	Summe - CNT_DISTINCT_PSID	Anteil an Nennungen insgesamt	Anteil an OLU-Gruppe
F329	Depressive Episode, nicht näher bezeichnet	2596	10,9%	19,8%
H931	Tinnitus aurium	2166	9,1%	16,5%
F459	Somatoforme Störung, nicht näher bezeichnet	1001	4,2%	7,6%
H919	Hörverlust, nicht näher bezeichnet	1001	4,2%	7,6%
F322	Schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome	985	4,1%	7,5%
F321	Mittelgradige depressive Episode	842	3,5%	6,4%
H905	Hörverlust durch Schallempfindungsstörung, nicht näher bezeichnet	788	3,3%	6,0%
F432	Anpassungsstörungen	763	3,2%	5,8%
F067	Leichte kognitive Störung	605	2,5%	4,6%
F332	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode ohne psychotische Symptome	570	2,4%	4,3%
H912	Idiopathischer Hörsturz	526	2,2%	4,0%
H903	Beidseitiger Hörverlust durch Schallempfindungsstörung	501	2,1%	3,8%
F069	Nicht näher bezeichnete organische psychische Störung aufgrund einer Schädigung oder Funktionsstörung des Gehirns oder einer körperlichen Krankheit	477	2,0%	3,6%
H911	Presbyakusis	461	1,9%	3,5%
F328	Sonstige depressive Episoden	446	1,9%	3,4%

F331	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig mittelgradige Episode	446	1,9%	3,4%
F450	Somatisierungsstörung	435	1,8%	3,3%
F339	Rezidivierende depressive Störung, nicht näher bezeichnet	429	1,8%	3,3%
F171	Psychische und Verhaltensstörungen durch Tabak: Schädlicher Gebrauch	413	1,7%	3,1%
F412	Angst und depressive Störung, gemischt	401	1,7%	3,1%
I709	Generalisierte und nicht näher bezeichnete Atherosklerose	396	1,7%	3,0%
F341	Dysthymia	389	1,6%	3,0%
F419	Angststörung, nicht näher bezeichnet	321	1,3%	2,4%
F480	Neurasthenie	306	1,3%	2,3%
F411	Generalisierte Angststörung	269	1,1%	2,0%
F320	Leichte depressive Episode	263	1,1%	2,0%
F458	Sonstige somatoforme Störungen	235	1,0%	1,8%
F430	Akute Belastungsreaktion	224	0,9%	1,7%
F522	Versagen genitaler Reaktionen	215	0,9%	1,6%
F070	Organische Persönlichkeitsstörung	212	0,9%	1,6%
F102	Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol: Abhängigkeitssyndrom	212	0,9%	1,6%
F410	Panikstörung [episodisch paroxysmale Angst]	203	0,8%	1,5%
F510	Nichtorganische Insomnie	197	0,8%	1,5%
F4541	Chronische Schmerzstörung mit somatischen und psychischen Faktoren	194	0,8%	1,5%
F439	Reaktion auf schwere Belastung, nicht näher bezeichnet	192	0,8%	1,5%
I7020	Atherosklerose der Extremitätenarterien: Sonstige und nicht näher bezeichnet	191	0,8%	1,5%
F452	Hypochondrische Störung	176	0,7%	1,3%
H814	Schwindel zentralen Ursprungs	173	0,7%	1,3%
I708	Atherosklerose sonstiger Arterien	169	0,7%	1,3%
H819	Störung der Vestibularfunktion, nicht näher bezeichnet	167	0,7%	1,3%
F172	Psychische und Verhaltensstörungen durch Tabak: Abhängigkeitssyndrom	156	0,7%	1,2%
F431	Posttraumatische Belastungsstörung	155	0,6%	1,2%
F330	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig leichte Episode	150	0,6%	1,1%
F323	Schwere depressive Episode mit psychotischen Symptomen	145	0,6%	1,1%
H810	Ménière-Krankheit	130	0,5%	1,0%
F4540	Anhaltende somatoforme Schmerzstörung	129	0,5%	1,0%
H811	Benigner paroxysmaler Schwindel	129	0,5%	1,0%
F101	Psychische und Verhaltensstörungen durch Alkohol: Schädlicher Gebrauch	125	0,5%	1,0%
F99	Psychische Störung ohne nähere Angabe	125	0,5%	1,0%
F063	Organische affektive Störungen	112	0,5%	0,9%

Schließlich wurden die Häufigkeiten (Anteil an der Gruppe) der Nennungen aller ICD-Kodes der OLU-Gruppe mit den Häufigkeiten derselben Kodes der ILU-Gruppe verglichen. 14 Kodes der OLU-Gruppe wurden – soweit die Datenschutzregelung erlaubt - in der ILU-Gruppe nicht angetroffen. Überwiegend aber waren in der ILU-Gruppe die Diagnosen als Komorbiditäten oder Diagnosewechsel im Beobachtungszeitraum vertreten, die in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use hätten motiviert haben können, sofern es sich nicht um scheinbaren Off-Label-Use infolge unvollständiger Kodierung handelte. 169 Kodes waren in der OLU-Gruppe häufiger als in der ILU-Gruppe (einschließlich der nicht angetroffenen Kodes) und 986 Kodes in der ILU-Gruppe (Abb. 3.11.7.2.6.1). Formallogisch kann nicht davon ausgegangen werden, nur die in der OLU-Gruppe häufigeren Diagnosen kämen als Motiv für einen Off-Label-Use in Frage, denn z.B. eine Komorbidität in der ILU-Gruppe kann sehr wohl in der OLU-Gruppe den Off-Label-Use initiiert haben.

Zu den – nicht zwangsläufig disjunkten – Diagnosen mit den größten Unterschieden der Häufigkeiten gehörten unter anderem die Kodes H931 Tinnitus aurium, H912 Idiopathischer Hörsturz und G439 Migräne, nicht näher bezeichnet (Tab. 3.11.7.2.6.3), in der Literatur diskutierte Einsatzgebiete (Off-Label-Use) von Ginkgo biloba. Da es sich schlicht infolge des den verschiedenen Störungen gemeinsamen Risikofaktors Alter um zufällige Assoziationen handeln kann, ist es aber unmöglich abzuschätzen, ob diese Störungen den Off-Label-Use motiviert hatten.

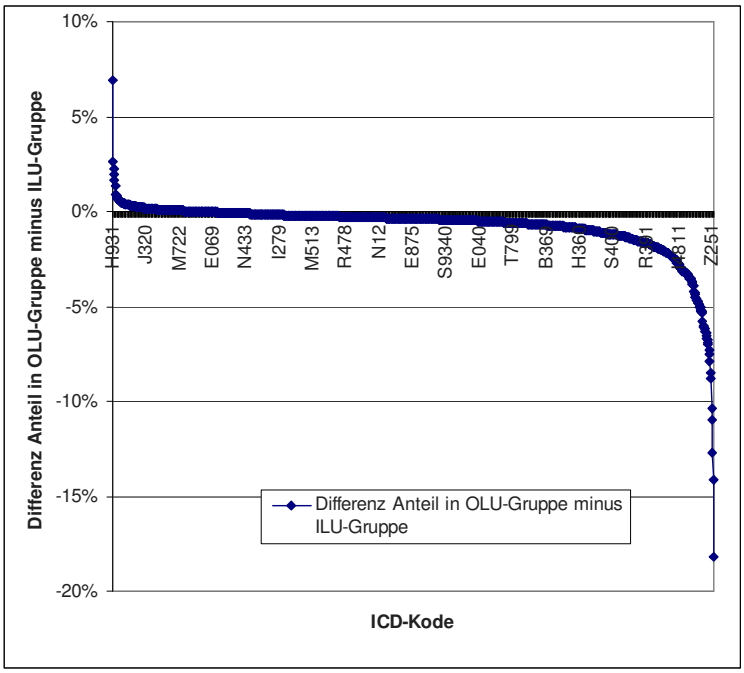


Abbildung 3.11.7.2.6.1: Verordnung von Ginkgo biloba außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) aller Diagnosen der OLU-Gruppe

Tabelle 3.11.7.2.6.3: Verordnung von Ginkgo biloba außerhalb des Anwendungsgebietes gemäß Operationalisierung als Off-Label-Use (OLU): Die 10 Diagnosen mit den größten Differenzen der Häufigkeiten (Anteil in OLU-Gruppe minus Anteil in ILU-Gruppe) aller Diagnosen (31% der ILU-Gruppe, 51% der OLU-Gruppe)

ICD_CODE	Differenz Anteil in OLU-Gruppe minus ILU-Gruppe	ErsterWert von Anteil an ILU total	ErsterWert von Anteil an OLU-Gruppe	ErsterWert von ICD_TITEL_2010/2011
H931	6,91%	9,58%	16,49%	Tinnitus aurium
F322	2,62%	4,88%	7,50%	Schwere depressive Episode ohne psychotische Symptome
H912	2,24%	1,77%	4,00%	Idiopathischer Hörsturz
F432	1,93%	3,87%	5,81%	Anpassungsstörungen
F332	1,69%	2,65%	4,34%	Rezidivierende depressive Störung, gegenwärtig schwere Episode ohne psychotische Symptome
Z309	1,36%	0,39%	1,76%	Kontrazeptive Ma□nahme, nicht näher bezeichnet
G439	0,91%	2,51%	3,42%	Migräne, nicht näher bezeichnet
J301	0,80%	2,37%	3,17%	Allergische Rhinopathie durch Pollen
F171	0,77%	2,37%	3,14%	Psychische und Verhaltensstörungen durch Tabak: Schädlicher Gebrauch
G430	0,71%	0,44%	1,15%	Migräne ohne Aura [Gewöhnliche Migräne]

3.11.7.3 Bewertung:

Ginkgo biloba wurde im Beobachtungszeitraum 2010 und 2011 nach Rekonstruktionen für Schwindel-Syndrome und Tinnitus wahrscheinlich mit etwa 23% off-label verordnet bei Indikationen aus einem breiten Spektrum von Krankheiten, die traditionell mit Durchblutungsstörungen in Verbindung gebracht werden wie zum Beispiel Hörsturz, Migräne, Leichten kognitiven Störungen, aber auch Depressionen und Angststörungen. Es ist nicht zu ermessen, welchem Anteil eine – durch Nicht-Kodieren der eigentlich indizierenden zugelassenen Nebendiagnose - unvollständige Kodierung oder unscharfe Kodierungen zugrunde liegt. Somit muss offen bleiben, in welchem Umfang diese gefundenen Indikationen den Off-Label-Use aufklären.

Indem gemäß Anlage I zum Abschnitt F der Arzneimittel-Richtlinie (Zugelassene Ausnahmen zum gesetzlichen Verordnungsausschluss nach § 34 Abs. 1 Satz 2 SGB V (OTC-Übersicht)) die ambulante Verordnung von Ginkgo biloba zu Lasten der GKV nur zur Behandlung der Demenz zulässig ist (die Einschränkung auf einen speziellen Ginkgo-biloba-Blätter-Extrakt (Aceton-Wasser-Auszug, standardisiert 240 mg Tagesdosis, konnte nicht gewürdigt werden), erfolgten aber nur etwa 50% berechtigt zu Lasten der GKV.

Das Mindestalter von 18 Jahren wurde bei etwa 1,5% unterschritten.

Die Geschlechtsverteilung mit Überwiegen des weiblichen Geschlechts kann epidemiologischen Daten zu den Prävalenzen der verschiedenen Indikationen entsprechen.

3.11.7.3.1 OLU-Relevanz aus Perspektive seltener Krankheiten

Es wurde keine seltene Krankheit identifiziert, bei der Ginkgo biloba hätte off-label eingesetzt worden sein können.

3.11.7.3.2 OLU-Relevanz aus quantitativer Perspektive

Wahrscheinlich etwa 23% (mit nicht zu ermessendem Anteil zugrunde liegender unvollständiger Kodierung) der Verordnungen (mindestens eine Dosis an eine Person) von Ginkgo biloba galten dem Off-Label-Use bei Krankheiten, die traditionell mit Durchblutungsstörungen in Verbindung gebracht werden.

Indem gemäß Anlage I zum Abschnitt F der Arzneimittel-Richtlinie (Zugelassene Ausnahmen zum gesetzlichen Verordnungsausschluss nach § 34 Abs. 1 Satz 2 SGB V (OTC-Übersicht)) die ambulante Verordnung von Ginkgo biloba zu Lasten der GKV nur zur Behandlung der Demenz zulässig ist (die Einschränkung auf einen speziellen Ginkgo-biloba-Blätter-Extrakt (Aceton-Wasser-Auszug, standardisiert 240 mg Tagesdosis, konnte nicht gewürdigt werden), erfolgten aber nur etwa 50% berechtigt zu Lasten der GKV.