

AMB 2012, 46, 25

Potenziell inadäquate Arzneimittel im Alter. Das PRISCUS-Projekt

Mit zunehmendem Lebensalter nimmt die Leistung der Nieren und der Leber ab, selbst bei Gesunden. Auch verändern sich die Anteile der verschiedenen Gewebe an der Gesamtkörpermasse, z.B. wird der Anteil der Muskulatur in der Regel geringer. Kurzum, Pharmakokinetik und Pharmakodynamik sind im höheren Alter anders als in jüngeren Jahren (Übersicht bei 1). Häufig bestehen bei älteren Menschen mehrere Erkrankungen gleichzeitig. Wegen dieser Polymorbidität wird ihnen auch eine größere Zahl von Arzneimitteln verordnet. So werden in Deutschland 57% aller kassenärztlichen Verordnungen für Patienten > 65 Jahre ausgestellt, obwohl nur 22% der Krankenversicherten zu dieser Altersgruppe gehören. Im Mittel erhält jeder ältere Versicherte vom Arzt 3,6 Arzneimittel. Hinzu kommen oft noch frei verkäufliche Präparate (OTC = Over the counter; 2). Mit solcher Polypharmakotherapie nimmt aber die Wahrscheinlichkeit von Interaktionen und unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) rasch zu. Manche Arzneimittel sind in dieser Hinsicht auch risikoreicher als andere und darum bei älteren Patienten oft problematisch oder sogar ungeeignet.

Wir haben im Jahr 2005 zwei Veröffentlichungen referiert (3), in denen US-amerikanische Fachleute über eine Liste von potenziell inadäquaten Medikamenten (PIM) bei Älteren berichtet haben. Diese so genannte Beers-Liste (4, 5) führt Arzneimittel des US-amerikanischen Markts auf, hat aber auch in Deutschland und in Österreich großes Interesse gefunden. Unser Referat endete damals mit dem Satz: „Vielleicht ist diese Liste auch eine Anregung für deutsche Geriater, eine adaptierte Liste zu erstellen“.

Eine solche Liste für Deutschland wurde jetzt im Rahmen des PRISCUS-Projekts (priscus = lat. alt, ehrwürdig) des Bundesministeriums für Bildung und Forschung erarbeitet (6). Tab. 1 ist eine Kurzfassung der Liste, sortiert nach Arzneimittelgruppen. In ihr sind neben den Namen der Arzneistoffe auch die so genannten Risiko-Bewertungsziffern, die Begründung für die Aufnahme in die Liste und ein Hinweis auf mögliche Behandlungsalternativen aufgeführt. Einzelheiten finden sich in der Originalarbeit (6).

Für das PRISCUS-Projekt wurden nach einer Literaturrecherche unter Berücksichtigung der in anderen Ländern schon existierenden Listen, auch der Beers-Liste, zunächst die verdächtigten Arzneimittel zusammengetragen. Dann erfolgte eine systematische Befragung zum Risikoprofil dieser Wirkstoffe (6) bei 26 Fachleuten (modifizierte Delphi-Befragung; 7, 8). Die Experten waren von den Fachgesellschaften und von der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft benannt worden. Jeder beurteilte jedes Arzneimittel nach folgender 5-Punkte-Skala: 1 = Arzneistoff sicher potenziell inadäquat für ältere Patienten; 2 = Arzneistoff potenziell inadäquat für ältere Patienten; 3 = Unentschieden; 4 = Arzneistoff nicht inadäquat für ältere Patienten; 5 = Arzneistoff sicher nicht inadäquat für ältere Patienten. Aus den Punktzahlen, die die einzelnen Sachverständigen vergeben hatten, wurde für jedes Arzneimittel der Mittelwert mit Konfidenzintervall errechnet, d.h. eine vorläufige Bewertungsziffer. In einem zweiten Durchgang wurden dann die Arzneimittel, bei denen das Konfidenzintervall des Mittelwerts über 3 hinausging, den Experten erneut zur Bewertung vorgelegt. Überstieg auch in dieser zweiten Runde das Konfidenzintervall des Bewertungsmittelwerts die Zahl 3, wurde der Arzneistoff als nicht eindeutig beurteilbar klassifiziert und nicht in die Liste aufgenommen.

Die Bewertungsziffern versuchen, das generelle Risiko des betreffenden Arzneimittels bei älteren Menschen zu quantifizieren. Je näher die Ziffer der Zahl 1 ist, desto bedenklicher ist das Risikoprofil, z.B. Ergotamin 1,15; umgekehrt ist bei einer Bewertungsziffer nahe der Zahl 3 ein Zusatzrisiko praktisch nicht feststellbar, z.B. Digoxin 2,5. Für alle Wirkstoffe werden Alternativtherapien mit niedrigerem Risiko genannt, es sei denn, es handelt sich um solche mit grundsätzlich umstrittener Wirksamkeit (z.B. Antidementiva, Vasodilanzien). Ein Arzneimittel mit einem auf diese Weise festgestellten höheren Risiko ist jedoch nicht generell ungeeignet für ältere Menschen. Die individuelle ärztliche Einschätzung von Nutzen und Risiko ist auch in diesem Fall ausschlaggebend. Dennoch: die PRISCUS-Liste setzt ein eindrückliches Warnsignal, die aufgeführten Arzneistoffe nicht unreflektiert einzusetzen. Werden sie trotzdem angewandt, muss der Patient über die speziellen Risiken aufgeklärt und sein Befinden regelmäßig kontrolliert werden.

Die Risiko-Bewertungsziffern sind nicht evidenzbasiert, sondern haben sich aus der oben beschriebenen Einschätzung von Experten ergeben. Die Eingruppierungen sind jedoch plausibel. Die risikoreicheren Arzneimittel waren auch vor dem Erscheinen der PRISCUS-Liste für die rationale Therapie in der Routine wenig geeignet. Die Liste präzisiert und bekräftigt aber die bisher nicht klar definierte und uneinheitlich begründete Ablehnung dieser Mittel. Behandlungsqualität und Therapiesicherheit werden messbar durch die PRISCUS-Liste und gefördert, weil gezeigt wird, was besser gemacht werden kann. Die in der PRISCUS-Liste aufgeführten Arzneimittel werden in der Praxis (noch) häufig eingesetzt. Das zeigt eine Analyse der Abrechnungsdaten des Jahres 2007 (2, 11). Von 804.400 mindestens 65 Jahre alten Patienten aus drei gesetzlichen Krankenkassen erhielten insgesamt 25% mindestens eine „inadäquate“ Verordnung, Frauen zu 32%, Männer zu 23,3%. In Tab. 2 sind die 15 Arzneimittel der Reihenfolge nach aufgeführt, die am häufigsten inadäquat verordnet wurden. Prävalenz bedeutet hier die Zahl der Patienten, an die während der Beobachtungszeit (2007) ein Arzneimittel der PRISCUS-Liste abgegeben wurde pro 1000 Versicherte der Studienpopulation. Sie mag etwas zu hoch angesetzt sein, weil nicht alle Patienten das erhaltene Mittel auch wirklich einnehmen. Aber die Prävalenz ist doch erstaunlich hoch. Wer hätte gedacht, dass mehr als 2% der Versicherten im Alter > 65 Jahre Trimipramin oder Digoxin verordnet bekommen. Insgesamt erscheinen 5% aller verordneten Arzneimittel auf der PRISCUS-Liste. Neun der 15 häufigsten sind Psychopharmaka oder Sedativa (s. Tab. 1). Spezielle Auswertungen nach Alter und Geschlecht zeigen, dass Frauen bzw. Versicherte > 80 Jahre besonders häufig betroffen sind. Sie erhalten insgesamt mehr Arzneimittel und damit auch Arzneimittel der PRISCUS-Liste. Das gilt auch für Digoxin, Nifedipin und Etoricoxib (2, 9). Die Gründe hierfür sind nicht bekannt. In Deutschland werden PRISCUS-Arzneimittel häufig verordnet (s. Tab. auf dem Beiblatt). Auch in Österreich gibt es eine Liste potenziell inadäquater Medikamente (PIM-Liste) bei geriatrischen Patienten (s. Beiblatt).

Häufig werden mehrere Arzneimittel aus der PRISCUS-Liste gleichzeitig verordnet, auch über längere Zeit. Das zeigt, dass die Regeln einer rationalen Arzneitherapie bei älteren Patienten noch zu wenig beachtet werden, aber auch, dass als risikoreich eingeschätzte Arzneimittel offenbar relativ gut vertragen werden. Wie eng das von den Fachleuten eingeschätzte pharmakologische Risiko mit den Risiken im Alltag korreliert, z.B. mit der Häufigkeit von Stürzen und anderen Komplikationen, ist

retrospektiv schwer zu untersuchen und zu beurteilen. In Registern können die demographischen Daten, Symptome, Therapie und die unerwünschten Ereignisse zwar zusammengetragen und statistisch zusammengeführt werden. Die Ursachen dieser Ereignisse, z.B. von Stürzen im höheren Lebensalter, sind aber so vielfältig, dass es selbst durch komplexe statistische Analysen unmöglich erscheint, die ursächliche Bedeutung eines einzelnen Arzneimittels genau festzustellen. In Kürze beginnt nun eine randomisierte kontrollierte Untersuchung, an der sehr viele Hausärztinnen und Hausärzte mit und ohne PRISCUS-Intervention teilnehmen (10). Es soll geklärt werden, ob eine solche Intervention einen Einfluss auf die Häufigkeit unerwünschter Arzneimittelereignisse hat.

Literatur

1. Undevia, S.D., et al.: Nat. Rev. Cancer 2005, **5**, 447.
2. Thürmann, Petra, et al. in: Günster, C., et al.: Versorgungs-Report 2012. Schattauer, Stuttgart. <http://www.versorgungs-report-online.de/versorgungs-report-2012.html>
3. AMB 2005, **39**, 44.
4. Beers, M.H.: Arch. Intern. Med. 1997, **157**, 1531.
5. Fick, D.M., et al.: Arch. Intern. Med. 2003, **163**, 2716. Erratum 2004, **164**, 298.
6. Holt, S., et al.: Dtsch. Arztebl. Int. 2010, **107**, 543.
<http://www.aerzteblatt.de/pdf.asp?id=77776>
7. Fialová, D., et al. (AdHOC = **A**ged in **H**ome **C**are): JAMA 2005, **293**, 1348.
8. Häder, M. (Hrsg.): Delphi-Befragungen. Ein Arbeitsbuch. VS Verlag für Sozialwissenschaften 2002.
9. Amann, U., et al.: Dtsch. Arztebl. Int. 2012, **109**, 69.
<http://www.aerzteblatt.de/pdf.asp?id=121063>
10. Thürmann, Petra: persönliche Mitteilung.
11. Schubert, Ingrid, et al.: Dtsch. Arztebl. 2012, **109**, 215.
<http://www.aerzteblatt.de/archiv/123988/Verordnungshaeufigkeit-von-nichtretardiertem-Nifedipin-bei-aelteren-Menschen-Betrachtung-eines-Wirkstoffes-der-PRISCUS-Liste?src=search>

Tabelle 1
Potenziell inadäquate Arzneistoffe bei älteren Menschen und ihre Risikobewertung.
PRISCUS-Liste (nach 6, 9)

Arzneistoffe, Bewertung*	Begründung	Alternative
Analgetika: NSAID: Indometacin 1,35(B), Acemetacin 1,78, Phenylbutazon 1,20(B), Meloxicam 2,11, Etoricoxib 2,38, Ketoprofen 2,24, Piroxicam 1,89	GI-Blutungen	Paracetamol, Ibuprofen, schwach wirkende Opioide
<i>Opioide:</i> Pethidin 1,63(B)	Delir	Andere Opioide, Paracetamol, Ibuprofen
Antiarrhythmika: Chinidin 1,39, Flecainid 2,18, Sotalol 2,41	ZNS-Störungen, Letalität	Betablocker, Verapamil, Amiodaron
Digoxin-Dosis > 0,125 mg/d 2,50(B); Acetyldigoxin, Methyldigoxin	Toxizität	Betablocker, ACEH, Diuretika
Antibiotika: Nitrofurantoin 1,90	Störung der Leber- und Lungenfunktion	Andere Antibiotika
Anticholinergika, Antihistaminika: Clemastin 1,71(B), Chlorphenamin 1,80(B), Tripolidin 1,88	Störung der kognitiven Funktion, andere ZNS-Störungen	Andere Sedativa, nicht-hirngängige Antihistaminika
Urologische Spasmolytika: Oxybutynin 2,20(B), Tolterodin 2,11, Solifenacin 2,38	Störung der kognitiven Funktion, andere ZNS-Störungen	Tropium, nicht-medikamentöse Therapie
Thrombozytenaggregationshemmer: Ticlopidin 1,29(B), Prasugrel 2,28	Blutungen	ASS, Clopidogrel
Antidepressiva: <i>Trizyklische:</i> Amitriptylin 2,12(B), Doxepin 2,17(B), Imipramin 2,12, Clomipramin 2,18, Maprotilin 2,47	Delir, Schwindel, Lethargie, Hüftfrakturen, Mundtrockenheit, Herzrhythmusstörungen	SSRI, z.B. Citalopram, Sertralin, Mirtazapin, nicht-medikamentöse Therapie
<i>SSRI:</i> Fluoxetin 2,33	Hyponatriämie, Schlafstörungen	Andere SSRI, Mirtazapin, Trazodon, nicht-medikamentöse Ther.
<i>MAO-Hemmer:</i> Tranylcypromin 2,00	RR-Krisen, Hyperthermie	SSRI außer Fluoxetin, nicht-medikamentöse Therapie
Antiemetika: Dimenhydrinat 2,00		Domperidon, Metoclopramid
Antihypertensiva: <i>Alpha-Blocker:</i> Doxazosin 2,27, Prazosin 1,93, Terazosin 2,20	KHK, Schlaganfälle, urolog. Probleme, orthostatische Hypotension, Motorik	Andere Antihypertensiva
<i>Andere:</i> Clonidin 2,28, Reserpin 1,44(B), Methyldopa 1,29	ZNS, orthostatische Hypotension, Bradykardie	Andere Antihypertensiva
<i>Kalziumantagonisten:</i> Nifedipin (unretardiert) 2,17	Letalität	Andere Antihypertensiva
Neuroleptika: <i>klassische:</i> Thioridazin 1,58, Fluphenazin 1,89, Levopromazin 1,94, Perphenazin 2,18, Haloperidol 2,43 <i>atypische:</i> Olanzapin 2,43, Clozapin 2,52	Extrapyramid. Motorik, anticholinergische Reaktion, orthostat. Hypotension, Hüftfrakturen, QT-Verläng., Letalität, ggfls. Agranulozytose	Atypische Neuroleptika, Sedativa
Ergotamin und -Derivate: Derivate 1,15(B), Dihydroergocryptin 1,64, Dihydroergotoxin 1,21	Nicht ausreichend untersucht	Andere Migränemittel, Triptane, andere Parkinson-Mittel
Laxanzien: Paraffinum liquidum 2,06	Aspiration, Lipidpneumonie	Osmotika, Macrogol, Laktulose
Muskelrelaxanzien: Baclofen 2,38, Tetrazepam 2,19	Anticholinergische Reaktion (Baclofen), Schwindel, Amnesie, Stürze	Tolperison, Tizanidin, Physiotherapie
Sedativa: <i>Benzodiazepine, langwirkende:</i> Diazepam 2,22(B), Bromazepam 1,73, Medazepam 1,67, Chlordiazepoxid 1,65(B), Prazepam 1,65, Nitrazepam 1,53, Clobazam 1,71, Dikaliumclorazepat 1,65, Flurazepam 1,41, Flunitrazepam 1,25	Schwindel, Stürze, Abhängigkeit, Verhaltensstörungen, Verwirrtheit, Psychosen	Zolpidem, ggfls. kurzwirkende Benzodiazepine, Opipramol, sedierende Antidepressiva, z.B. Mirtazapin, oder Neuroleptika, z.B. Melperon, Pipamperon
<i>Benzodiazepine, kurz u. mittellang wirkende:</i> Alprazolam 2,33(B), Temazepam 2,31(B), Triazolam 2,19(B), Brotizolam 1,88, Lorazepam 1,95(B), Oxazepam 1,76(B), Lormetazepam 1,72	Dosisreduktion erforderlich, sonst wie oben	Opipramol, Zolpidem, sedierende Antidepressiva, z.B. Mirtazapin, oder Neuroleptika, z.B. Melperon, Pipamperon
<i>Z-Substanzen:</i> Zolpidem > 5 mg/d 2,24, Zaleplon > 5 mg/d 2,13, Zopiclon > 3,75 mg/d 2,38	Wie oben	Nicht-medikamentöse Therapie, Baldrian, Opipramol und s.o.
<i>Andere Sedativa:</i> Doxylamin 2,00, Diphenhydramin 1,82(B), Chloralhydrat 2,00	Schwindel, Stürze, Delir, EKG!	Nicht-medikamentöse Therapie, Baldrian, Opipramol und s.o.
Antidementiva, Vasodilatoren: Pentoxifyllin 1,53, Naftidrofuryl 1,64, Nicergolin 1,69, Piracetam 1,73	Arzneimittel mit (sehr) umstrittener Wirksamkeit	
Antiepileptika: Phenobarbital 2,25	Paradox. Erregungszustände	Andere Antiepileptika

(B) = Arzneistoff auch in der Beers-Liste erwähnt; * = Bewertung nach mod. Delphi-Befragung, s. Text: 1 = Arzneistoff sicher potenziell inadäquat für ältere Patienten; 2 = Arzneistoff potenziell inadäquat für ältere Patienten; 3 = Unentschieden; 4 = Arzneistoff nicht inadäquat für ältere Patienten; 5 = Arzneistoff sicher nicht inadäquat für ältere Patienten

Tabelle 2
Häufigkeit der Verordnung potenziell inadäquater Arzneimittel für ältere Menschen (nach 9)

Arzneistoff (Handelsname)	Prävalenz*	Bewertungs- ziffer**
Amitriptylin (Saroten® u.a., Generika)	25,95	2,12
Acetyldigoxin (Digoxin® u.a., Generika)	24,29	2,50
Tetrazepam (Musaril® u.a., Generika)	20,21	2,19
Oxazepam (Adumbran® u.a., Generika)	19,70	1,76
Zopiclon (Optidorm® u.a., Generika)	17,1	2,30
Bromazepam (Lexotanil® u.a., Generika)	16,64	1,73
Doxepin (Aponal®, Generika)	16,01	2,17
Diazepam (Valium® u.a., Generika)	13,30	2,22
Lorazepam (Tavor® u.a., Generika)	13,28	1,98
Zolpidem (Bikalm® u.a., Generika)	12,94	2,24
Doxazosin (Diblocin® u.a., Generika)	12,78	2,27
Nifedipin, nicht retardiert (Adalat® u.a., Generika)	11,40	2,17
Etoricoxib (Arcoxia®)	11,33	2,38
Sotalol (Sotalex® u.a., Generika)	11,22	2,41
Trimipramin (Stangyl® u.a., Generika)	10,94	2,12
Pentoxifyllin (Claudicat® u.a., Generika)	10,73	1,50
Nitrofurantoin (Furadantin® u.a., Generika)	9,95	1,98

* = Häufigkeit der Verordnung pro 1000 Versicherte > 65 Jahre

** = Bewertungsziffer von 1,00 bis 3,00 ansteigend (modifizierte Delphi-Befragung, s. Text). Eine Zahl nahe 1,00 bedeutet: im Alter besonders risikoreich, eine Zahl nahe 3,00 bedeutet: im Alter kein Zusatzrisiko