

ORIGINALARBEIT

Potenziell inadäquate Medikation für ältere Menschen: Die PRISCUS-Liste

Stefanie Holt, Sven Schmiedl, Petra A. Thürmann

ZUSAMMENFASSUNG

Hintergrund: Wegen eines erhöhten Risikos an unerwünschten Arzneimittelereignissen gilt die Gabe bestimmter Arzneimittel bei älteren Patienten als potenziell inadäquate Medikation (PIM). Internationale PIM-Listen sind aufgrund unterschiedlicher Marktgegebenheiten und Verschreibungspraktiken nur begrenzt auf Deutschland übertragbar. Ziel dieser Arbeit war es, eine für Deutschland gültige Liste von Arzneistoffen zu erstellen, die bei älteren Menschen vermieden werden sollten.

Methode: Basierend auf einer selektiven Literaturrecherche und einer qualitativen Analyse internationaler PIM-Listen wurde eine vorläufige, an den deutschen Arzneimittelmarkt angepasste PIM-Liste zusammengestellt. Die finale deutsche PIM-Liste wurde nach einer zwei Runden umfassenden, strukturierten Expertenbefragung (Delphi-Methode) erarbeitet.

Ergebnis: 83 Arzneistoffe aus 18 Arzneistoffklassen wurden als potenziell inadäquat für ältere Patienten bewertet. 46 Arzneistoffe konnten auch nach der zweiten Befragungsrunde nicht eindeutig eingestuft werden. Für den Fall, dass eine potenziell ungeeignete Medikation unvermeidbar ist, beinhaltet die endgültige PRISCUS-Liste Empfehlungen für die klinische Praxis wie beispielsweise Monitoringparameter oder Dosisanpassungen. Ferner werden Therapiealternativen genannt.

Schlussfolgerung: Eine potenziell inadäquate Medikation im Alter wird als Risikofaktor für unerwünschte Arzneimittelereignisse angesehen. Als Limitation des expertenbasierten Verfahrens ist die mangelnde Evidenz sowohl für die Bewertung der Arzneistoffe, als auch für die Benennung von Alternativen und Monitoringhinweise zu nennen. Für die PRISCUS-Liste gilt – wie für internationale Listen –, dass ihre Validität und Praktikabilität belegt werden muss. Sie sollte daher in ein geriatrisches Pharmakotherapiekonzept eingebunden werden, bei dem man eine Polypharmakotherapie und Interaktionen vermeidet und die Dosierung von Medikamenten regelmäßig überprüft.

Zitierweise: Dtsch Arztebl Int 2010; 107(31–32): 543–51
DOI: 10.3238/arztebl.2010.0543

Klinische Pharmakologie, Private Universität Witten/Herdecke gGmbH; Holt, Dr. med. Schmiedl, Prof. Dr. med. Thürmann

Philipp Klee-Institut für Klinische Pharmakologie, HELIOS Klinikum Wuppertal; Dr. med. Schmiedl, Prof. Dr. med. Thürmann

Nach Berechnungen des Statistischen Bundesamtes wird in Deutschland der Anteil älterer Menschen an der Gesamtpopulation stark ansteigen. Für die Bevölkerungsgruppe der über 80-Jährigen wird ein Zuwachs von circa 4 auf etwa 10 Millionen Menschen für das Jahr 2050 prognostiziert (e1). Die mit zunehmendem Alter ansteigende Multimorbidität (1) führt zwangsläufig zur Polypharmazie. Laut Arzneiverordnungsreport erhielt im Jahr 2008 jeder gesetzlich Krankenversicherte über 60 Jahre durchschnittlich 3,1 definierte Tagesdosen (DDD) an Medikamenten als Dauertherapie (2). Diese Altersgruppe bekam somit 66 % aller verordneten Fertigarzneimittel, obwohl sie nur 26,8 % der Gesamtpopulation ausmacht. Vergleichbare Daten sind unter anderem für Großbritannien, Schweden, die Niederlande, Irland oder die USA bekannt (3, e2–e5). Bedingt durch die Vielzahl verordneter Medikamente erhöht sich das Risiko von Interaktionen und unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) (e6, e7). Da es sich aber nicht nur um unerwünschte Arzneimittelwirkungen im engeren Sinne handelt, sondern oftmals um unerwünschte Arzneimittelereignisse (UAE), die häufig auch aus Vielverordnungen resultieren, wird im Folgenden der Begriff UAE verwendet.

Aufgrund der im Alter meist vorherrschenden Multimorbidität sowie der veränderten Pharmakokinetik und -dynamik (4, e8, e9) – wie zum Beispiel der verzögerten renalen Elimination und höheren Empfindlichkeit auf anticholinerge und sedierende Effekte – gelten zahlreiche Arzneimittel wegen ihrer pharmakologischen Wirkung und/oder möglicher Nebenwirkungen als ungeeignet für ältere Menschen. Zum einen sind viele UAE nur schwer von den Symptomen vorhandener oder neuer Erkrankungen zu unterscheiden, zum anderen können etliche Arzneistoffe das Risiko für alterstypische Komplikationen wie etwa Stürze erhöhen (e10). Bei diesen potenziell inadäquaten Medikamenten (PIM) kann das Risiko einer UAE bei älteren Menschen den klinischen Nutzen überwiegen, insbesondere wenn besser verträgliche Alternativen vorhanden sind (5). In den letzten Jahren wurden in den USA, Kanada, Frankreich, Irland und Norwegen (6–11) Bemühungen unternommen, innerhalb der dort verfügbaren Arzneistoffe potenziell inadäquate zu identifizieren. Am bekanntesten ist die sogenannte Beers-Liste (6). Die bisherigen internationalen Medikationsempfehlungen für multimorbide ältere Patienten unterscheiden sich sowohl formal als auch inhaltlich und

sind aufgrund von Unterschieden bei der Arzneimittelzulassung, dem Verschreibungsverhalten sowie den Therapieleitlinien nur sehr begrenzt auf Deutschland übertragbar. So ist zum Beispiel Propoxyphen auf internationalen Listen als PIM aufgeführt, in Deutschland jedoch nicht als Arzneimittel erhältlich.

Die Erarbeitung einer für Deutschland relevanten Liste von potenziell inadäquaten Arzneimitteln, die man bei älteren Menschen möglichst nicht anwenden sollte oder deren Dosierung angepasst werden muss (6, 7), war Bestandteil des Aktionsplans Arzneimitteltherapiesicherheit 2008/2009 des Bundesministeriums für Gesundheit (e11). Sie wurde im Gutachten des Sachverständigenrates zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen (e12) angeregt. Im Folgenden wird die im Rahmen des Verbundprojektes PRISCUS (lateinisch: priscus, zu deutsch: altehrwürdig) (www.priscus.net/) entwickelte Liste beschrieben und deren mögliche Anwendungen werden diskutiert.

Methode

Das methodische Vorgehen umfasste die folgenden vier Schritte:

(a) Qualitative Analyse einer Auswahl internationaler PIM-Listen für ältere Menschen – In der internationalen Literatur wurden zwei Arbeiten aus den USA (6, 7), eine aus Kanada (8) und eine aus Frankreich (9) zum Thema potenziell inadäquate Medikation für ältere Menschen identifiziert. Diese Publikationen wurden qualitativ untersucht und auf Übertragbarkeit auf den deutschen Arzneimittelmarkt hinsichtlich Verfügbarkeit und Verordnungshäufigkeit (e13) geprüft.

(b) Literaturrecherche – Es folgte eine Literaturrecherche, unter anderem in der Medline-Datenbank PubMed, zu bereits bekannten altersspezifischen Medikationsempfehlungen und arzneimittelbezogenen Problemen für häufig genutzte Medikamente im Alter. Dabei wurde insbesondere die Evidenz für ein erhöhtes UAE- und Interaktionsrisiko bei der Anwendung bestimmter Arzneistoffe und Arzneistoffgruppen im höheren Lebensalter betrachtet. In der Literatur werden für ältere Menschen oftmals unterschiedliche Altersgrenzen definiert. Als untere Altersgrenze wurde von den Autoren 65 Jahre festgelegt (10, 12).

(c) Erstellung einer vorläufigen, an den deutschen Arzneimittelmarkt angepassten Liste potenziell inadäquater Medikamente für ältere Menschen – Aus den unter a) und b) gewonnenen Daten wurde eine vorläufige PIM-Liste mit 131 Arzneistoffen aus 24 verschiedenen Arzneistoffklassen und zusätzlichen ausführlichen Informationen erstellt (*eKasten 1, eTabelle 1*). Eine detaillierte Beschreibung der Abschnitte a) bis c) findet man im *eKasten 2*.

(d) Erstellung der finalen PRISCUS-Liste mittels Expertenbefragung (modifizierte Delphi-Methode) – In Anlehnung an die bisher veröffentlichten internationalen PIM-Listen wurde die deutsche PIM-Liste basierend auf einer Literaturrecherche und einer Expertenbefragung (modifizierte Delphi-Methode) (13, e14, e15) als Konsens entwickelt (*eKasten 3*).

Im Dezember 2008 startete die webbasierte, zwei Runden umfassende Delphi-Befragung mit der Kontaktierung von mehr als 50 deutschsprachigen Experten. Davon gaben 38 Experten aus acht verschiedenen Fachrichtungen (Geriatric, Klinische Pharmakologie, Allgemeinmedizin, Innere Medizin, Schmerztherapie, Neurologie und Psychiatrie sowie Pharmazie) ihr schriftliches Einverständnis zur Teilnahme. Die Identifizierung der Experten erfolgte mit Hilfe der Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft. Weitere Teilnehmer konnten durch persönliche Ansprache ermittelt werden.

Zur Bewertung der potenziell unangemessenen Medikation nutzte die Expertengruppe eine 5-Punkte-Likert-Skala (e16). Dabei konnte zwischen den Extremen „1: Arzneimittel, die sicher potenziell inadäquat für ältere Patienten sind“ bis „5: Arzneimittel, die ein vergleichbares Risiko für ältere und jüngere Patienten darstellen“ abgestuft werden. Als neutraler Punkt diente der Wert 3 (unentschiedene Bewertung). Darüber hinaus waren die Experten aufgefordert, für die jeweiligen Arzneistoffe Monitoringparameter (zum Beispiel Laborwertkontrollen) sowie Dosisanpassungen und (überwiegend) medikamentöse Alternativen vorzuschlagen. Ferner sollten sie Komorbiditäten benennen, bei denen ein erhöhtes Risiko für mögliche unerwünschte Ereignisse bei Anwendung des jeweiligen Arzneistoffs besteht.

Nach der ersten Befragungsrunde wurde für jeden Arzneistoff der Mittelwert der Likert-Skala und das dazugehörige 95%-Konfidenzintervall (95%-KI) berechnet. Arzneistoffe, deren Obergrenze des 95%-KI unter 3,0 lag, stuften die Autoren als PIM ein. Arzneistoffe, deren Untergrenze des 95%-KI mehr als 3,0 betrug, wurden mit einem vergleichbaren Risiko für jüngere und ältere Patienten eingeordnet. Nur Wirkstoffe, deren 95%-KI den Wert 3,0 umschloss, wurden in der zweiten Befragungsrunde nochmals durch die Experten beurteilt (7, 10). Die Analyse der zweiten Befragungsrunde erfolgte nach demselben Prozedere. Arzneistoffe, deren 95%-KI den Wert 3,0 auch in der zweiten Runde umfasste, wurden als „nicht eindeutig beurteilt“ charakterisiert.

Einige Arzneistoffe wurden aufgrund der Expertenrückmeldungen in der zweiten Runde getrennt bewertet nach Dosierung, Indikation oder Freisetzungsort. Die Berechnungen erfolgten mit Hilfe des Statistikprogramms SPSS, Version 17 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

Ergebnisse

An der ersten Befragungsrunde nahmen 25 von 38 Experten teil (65,8 %), die zweite Runde wurde von 26 Fachleuten abgeschlossen. Ein Experte nahm nur an der ersten Runde teil, zwei weitere nur an der zweiten Runde.

Von den 131 vorgeschlagenen Arzneistoffen haben die Experten in der ersten Befragungsrunde fünf Wirkstoffe getrennt nach Freisetzungsort bewertet. Schnell freisetzendes Nifedipin wurde beispielsweise

eindeutig als „PIM“ beurteilt im Gegensatz zu retardiertem Nifedipin, das der Gruppe „fragliche PIM“ zugeordnet wurde. Somit ergaben sich 136 bewertete Arzneimittel nach der ersten Expertenrunde (Grafik). Für 17 Arzneimittel wurde das Risiko der Anwendung für jüngere und ältere Patienten als vergleichbar eingeschätzt, das heißt als „Nicht-PIM“ beurteilt. 61 Arzneimittel bewerteten die Experten als potenziell inadäquat für ältere Patienten.

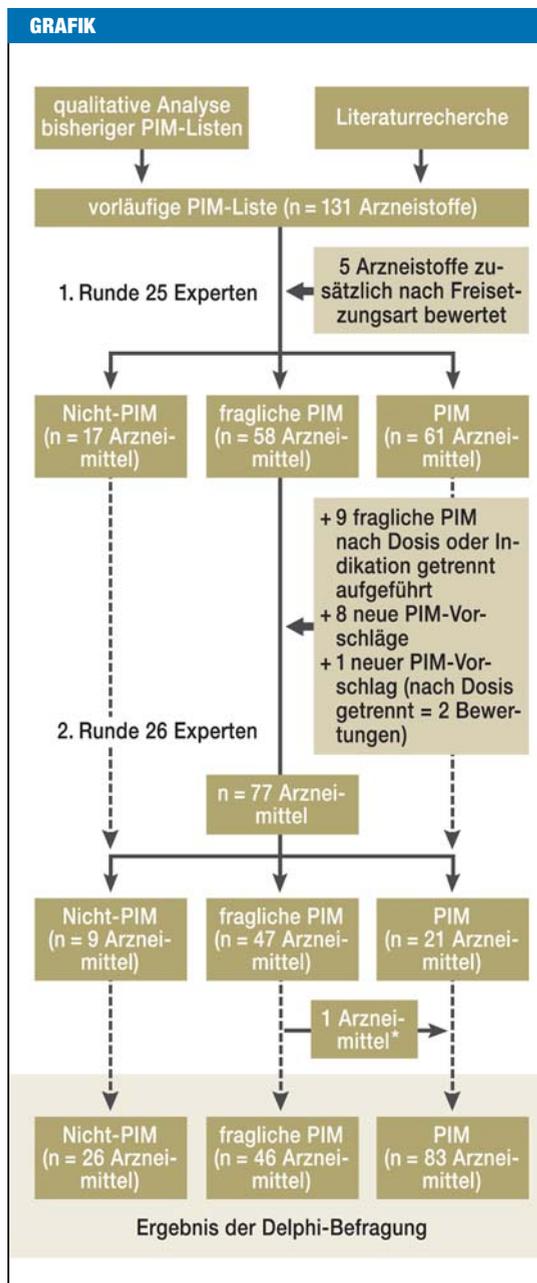
Für 58 Arzneimittel gaben die Experten keine eindeutige Bewertung ab – diese mussten daher in der zweiten Befragungsrunde nochmals beurteilt werden. Neun dieser Arzneistoffe sollten aufgrund der Expertenkommentare hinsichtlich ihrer Dosierung oder Indikation getrennt bewertet werden. Hinzu kamen zehn neue Vorschläge für Bewertungen. Somit standen insgesamt 77 Medikamente zur Beurteilung in der zweiten Runde an.

Die Expertengruppe bewertete in der zweiten Befragungsrunde 21 der 77 Arzneimittel als potenziell ungeeignet. 47 Arzneistoffe konnten auch nach der zweiten Befragungsrunde nicht eindeutig durch die Experten eingeordnet werden (eTabelle 2). Dazu zählte auch der Wirkstoff Prasugrel, der aufgrund der Herstellerempfehlung (e17) von den Autoren als PIM eingestuft wurde (Grafik).

Nach zwei Befragungsrunden wurden insgesamt 83 Arzneimittel als potenziell unangemessen für ältere Menschen beurteilt (Tabelle, eTabelle 3). Darunter befinden sich zwei Arzneistoffe, die nur in der schnellfreisetzenden Formulierung als PIM bezeichnet wurden (Nifedipin, Tolterodin), bei neun Arzneistoffen gelten Dosisobergrenzen.

Die zahlreichen Freitexthinweise zu therapeutischen Alternativen und Monitoring aus der Literatur wurden durch die Experten kommentiert, ergänzt und konkretisiert. Sie sind in der finalen PRISCUS-Liste enthalten (Kurzfassung: Tabelle; vollständige PRISCUS-Liste: www.priscus.net/).

Insgesamt befinden sich 64 Arzneimittel der PRISCUS-Liste auf mindestens einer der vier internationalen PIM-Listen (6–9). Von 19 Arzneimitteln die auf keiner der vier Listen direkt benannt wurden, sind zwölf in mindestens einem der Länder nicht im Handel (e18). Sieben im deutschen Expertenkonsens als potenziell inadäquat bezeichnete Wirkstoffe sind jedoch in allen drei Ländern (USA, Kanada, Frankreich) der vier Listen auf dem Markt. 124 Arzneimittel sind, zum Teil nur bei bestimmten Begleiterkrankungen, von mindestens einer der vier internationalen Arbeitsgruppen als PIM bewertet worden, sie werden jedoch nicht auf der deutschen PRISCUS-Liste geführt. Davon befinden sich 70 Arzneimittel in Deutschland nicht im Handel. 37 der Wirkstoffe standen aus verschiedenen Gründen, wie etwa zu geringe Verordnungszahlen (Dosulepin) oder fehlende Evidenz (Cimetidin), nicht auf der vorläufigen PIM-Liste. 17 weitere potenziell inadäquate Arzneistoffe wurden von den Experten in sechs Fällen als geeignet und in elf Fällen nicht eindeutig beurteilt.



Ablaufschemas des Delphi-Verfahrens zur Erstellung der PRISCUS-Liste. *Prasugrel wurde durch die Expertengruppe nicht eindeutig bewertet. Aufgrund der Fachinformation (e17) wurde Prasugrel als potenziell inadäquat für ältere Patienten eingeteilt und der Gruppe der PIM („potentially inappropriate medication“) zugeteilt.

Diskussion

Im dargestellten Projekt konnte erstmals für den deutschsprachigen Raum eine Liste potenziell inadäquater Medikation für ältere Menschen erstellt werden. Die Notwendigkeit einer deutschen Liste ergab sich aus der Tatsache, dass sowohl der französische, als auch der US-amerikanische und der kanadische Arzneimittelmarkt nur teilweise mit Deutschland zu vergleichen sind (5, 14, 15).

Von den insgesamt 83 identifizierten Arzneistoffen wurden nahezu 75 % bereits in der ersten Befragungsrunde als potenziell ungeeignet für ältere Patienten bewertet. Dies impliziert, dass für diese Arz-

TABELLE

Potenziell inadäquate Medikation für ältere Patienten (Kurzfassung) (die Hinweise der Hersteller in den Fachinformationen sind zu beachten)

Arzneimittel	wesentliche Bedenken (Auswahl)	mögliche Therapie-Alternativen	Maßnahmen, falls das Arzneimittel trotzdem verwendet werden soll
Analgetika, Antiphlogistika			
NSAID – Indometacin – Acemetacin* – Ketoprofen* – Piroxicam – Meloxicam* – Phenylbutazon – Etoricoxib	– sehr hohes Risiko für gastrointestinale Blutungen, Ulzerationen oder Perforationen, auch mit letalem Ausgang – Indometacin: Zentralnervöse Störungen – Phenylbutazon: Blutdyskrasie – Etoricoxib: Kardiovaskuläre Kontraindikationen	– Paracetamol – (schwach wirksame) Opioide (Tramadol, Codein) – ggf. schwächere NSAID (z. B. Ibuprofen)	– Kombinationstherapie mit protektiven Arzneimitteln, z. B. PPI – Kontrolle auf Magen-Darm-Beschwerden (Gastritis, Ulzera und Blutungen) – Kontrolle Nierenfunktion – Kontrolle Herz-Kreislauf-Funktion (Blutdruck, Herzinsuffizienz-Zeichen) – Dosierungsempfehlung: möglichst kurze Therapiedauer – Phenylbutazon: zusätzlich Blutbild-Kontrolle
Opioid-Analgetika – Pethidin	– erhöhtes Risiko für Delir und Stürze	– Paracetamol – andere Opioide (mit geringerem Delirrisiko, z. B. Tilidin/Naloxon, Morphin, Oxycodon, Buprenorphin, Hydromorphon) – ggf. schwächere NSAID (z. B. Ibuprofen)	– klinische Kontrolle (ZNS-Funktion, Sturzneigung, Kreislauf-Kontrolle) – Kontrolle Nierenfunktion – Dosierungsempfehlung: niedrige Initialdosis, langsame Dosissteigerung, möglichst kurze Therapiedauer
Antiarrhythmika			
Chinidin*	– Zentralnervöse UAW – erhöhte Mortalitätsrate – Chinidin plus Verapamil: für Patienten älter als 75 Jahre nicht empfohlen (e25)	– Beta-Blocker – Verapamil – Diltiazem – Amiodaron – Defibrillator-Implantation	– Kontrolle zentralnervöse Verträglichkeit – Kontrolle Herz-Kreislauf-Funktion (Proarrhythmie, QTc-Dauer) – Kontrolle Nierenfunktion
Flecainid*	– allgemein höhere Nebenwirkungsrate	– Beta-Blocker – Amiodaron	– Kontrolle zentralnervöse Verträglichkeit (z. B. Schwindel, Kognition) – Kontrolle Herz-Kreislauf-Funktion – Kontrolle Nierenfunktion (Dosisanpassung)
Sotalol*	– Beta-Blocker mit zusätzlich antiarrhythmischer Wirkung	– Kardiöselektive Beta-Blocker (z. B. Metoprolol, Bisoprolol, Carvedilol) – Amiodaron – Propafenon (je nach Art der Arrhythmie)	– Kontrolle Herz-Kreislauf-Funktion – Kontrolle Nierenfunktion (Dosisanpassung) – Kontrolle Lungenfunktion – Dosierungsempfehlung: 1/2 bis 1/3 der üblichen Dosis, einschleichend dosieren
Digoxin Acetyldigoxin* Metildigoxin*	– erhöhte Glykosid-Empfindlichkeit (Frauen > Männer) – erhöhtes Toxizitätsrisiko	– bei Tachykardie/ Vorhofflimmern: Beta-Blocker – bei Herzinsuffizienz: Diuretika, ACE-Hemmer etc. – Digitoxin besitzt möglicherweise geringere Toxizitätsrate	– Kontrolle Nierenfunktion (Dosisanpassung) – Kontrolle Herz-Kreislauf-Funktion – therapeutisches Drug-Monitoring – altersangepasste Erhaltungsdosis
Antibiotika			
Nitrofurantoin	– ungünstiges Nutzen-Risiko-Verhältnis, insbesondere bei Langzeitgebrauch (pulmonale UAW, Leberschädigungen etc.)	– andere Antibiotika (z. B. Cephalosporine, Cotrimoxazol, Trimethoprim – möglichst nach Antibiogramm) – nichtmedikamentöse Maßnahmen: vermehrte Flüssigkeitsaufnahme, Inkontinenzhilfen	– Kontrolle Nierenfunktion – Kontrolle Lungenfunktion – Kontrolle Leberfunktion
Anticholinergika			
Antihistaminika – Hydroxyzin – Clemastin* – Dimetinden* – Chlorphenamin – Triprolidin	– anticholinerge Nebenwirkungen (z. B. Obstipation, Mundtrockenheit) – kognitive Leistungsabnahme – EKG-Veränderungen (QT-Verlängerungen)	– nichtsedierende/nichtanticholinerg wirkende Antihistaminika (z. B. Cetirizin, Loratadin, Desloratadin)	– klinische Kontrolle der Verträglichkeit (anticholinerge Effekte) – Kontrolle ZNS-Funktionen – EKG

Urologische Spasmolytika – Oxybutynin (nichtretardiert und retardiert) – Tolterodin (nichtretardiert) – Solifenacin	– anticholinerge Nebenwirkungen (z. B. Obstipation, Mundtrockenheit, ZNS) – EKG-Veränderungen (QT-Verlängerung)	– Trospium – nichtmedikamentöse Therapien (Beckenbodengymnastik, Physio- und Verhaltenstherapie)	– klinische Kontrolle der Verträglichkeit (anticholinerge Effekte) – Kontrolle ZNS-Funktionen – EKG
Thrombozytenaggregationshemmer			
Ticlopidin	– Blutbildveränderungen	– ASS – Clopidogrel	– Blutbild-Kontrolle (Leukozyten, Thrombozyten)
Prasugrel*	– ungünstiges Nutzen-Risiko-Verhältnis insbesondere für Patienten ≥ 75 Jahren	– ASS – Clopidogrel	
Antidepressiva			
Trizyklische Antidepressiva – Amitriptylin – Doxepin – Imipramin – Clomipramin – Maprotilin – Trimipramin	– periphere anticholinerge UAW (z. B. Obstipation, Mundtrockenheit, orthostatische Dysregulation, kardiale Arrhythmien) – zentrale anticholinerge UAW (Benommenheit, innere Unruhe, Verwirrheitszustände und andere delirante Syndrome) – kognitive Defizite – erhöhtes Sturzrisiko	– SSRI (z. B. Citalopram, Sertralin) – Mirtazapin – nichtmedikamentöse Therapien (ggf. verhaltenstherapeutische Verfahren)	– Kontrolle auf anticholinerge UAW, zusätzlich Suizidalität; Sturzrisiko bewerten – EKG-Kontrolle – bei Intoxikationsgefahr evtl. therapeutisches Drug-Monitoring – Dosierungsempfehlung: Hälfte der üblichen Tagesdosis, einschleichend dosieren
SSRI – Fluoxetin	– Zentralnervöse UAW (Übelkeit, Schlafstörungen, Schwindel, Verwirrtheit) – Hyponatriämie	– andere SSRI (z. B. Sertralin, Citalopram) – Trazodon – Mirtazapin – nichtmedikamentöse Therapien (z. B. verhaltenstherapeutische Verfahren)	– klinische Kontrolle ZNS-Funktion – Kontrolle Nierenfunktion/Serum-Elektrolyte
MAO-Hemmer – Tranylcypromin*	– irreversibler MAO-Hemmer: Blutdruckkrisen, Hirnblutungen – maligne Hyperthermie	– SSRI (außer Fluoxetin) – nichtmedikamentöse Therapien (z. B. verhaltenstherapeutische Verfahren)	– Kontrolle Herz-Kreislauf-Funktion – klinische Kontrolle der Verträglichkeit
Antiemetika			
Dimenhydrinat	– anticholinerge UAW	– Domperidon – Metoclopramid (cave: extrapyramidale Symptome)	– Kontrolle auf anticholinerge UAW – Sturzrisiko bewerten
Antihypertensiva, kardiovaskuläre Arzneimittel			
Clonidin	– Hypotension – Bradykardie – Synkope – zentralnervöse UAW: Sedierung, Verschlechterung der Kognition	– andere Antihypertensiva: z. B. ACE-Hemmer, AT1-Blocker, (Thiazid-) Diuretika, Beta-Blocker, Calcium-Antagonisten (langwirksame, peripher wirkende)	– Kontrolle Herz-Kreislauf-Funktion – Kontrolle von ZNS-Wirkungen – Dosierungsempfehlung: niedrige Initialdosis, Halbierung der üblichen Dosis, ein- und ausschleichend dosieren
Alpha-Blocker – Doxazosin – Prazosin – Terazosin (als Antihypertensivum)	– Hypotension (lageabhängig) – Mundtrockenheit – Harninkontinenz/Miktionsstörung – zentralnervöse UAW (z. B. Schwindel, Benommenheit, Somnolenz) – erhöhtes Risiko für zerebro- und kardiovaskuläre Erkrankungen	– s. Clonidin	– Kontrolle Herz-Kreislauf-Funktion – Kontrolle von ZNS-Wirkungen – klinische Kontrolle auf weitere UAW (z. B. Miktionsstörungen) – Dosierungsempfehlung: siehe Clonidin
Methyldopa	– Hypotension (orthostatisch) – Bradykardie – Sedierung	– s. Clonidin	– Kontrolle Herz-Kreislauf-Funktion – Dosierungsempfehlung: siehe Clonidin
Reserpin	– Hypotension (orthostatisch) – ZNS-Effekte (Sedierung, Depression)	– s. Clonidin	– Kontrolle Herz-Kreislauf-Funktion – Dosierungsempfehlung: siehe Clonidin
Calcium-Kanal-Blocker – Nifedipin (nichtretardiert)	– kurzwirksames Nifedipin: erhöhtes Myokardinfarktrisiko, erhöhte Sterblichkeit bei älteren Patienten	– s. Clonidin	– Kontrolle Herz-Kreislauf-Funktion – Monitoring auf periphere Ödeme – Dosierungsempfehlung: siehe Clonidin

Neuroleptika			
Klassische Neuroleptika – Thioridazin – Fluphenazin – Levomepromazin – Perphenazin – Haloperidol* (> 2 mg)	– anticholinerge und extrapyramidale UAW (Spätdyskinesien) – Parkinsonismus – Hypotonien – Sedierung – Sturzgefahr – erhöhte Sterblichkeit bei Patienten mit Demenz	– atypische Neuroleptika (z. B. Risperidon) mit günstigem Nutzen-Risiko-Profil – Melperon – Pipamperon – Haloperidol: bei akuter Psychose ist eine Kurzzeitanwendung (< 3 Tage) in hoher Dosis mitunter nicht zu vermeiden	– klinische Kontrolle der Verträglichkeit (insbesondere anticholinerge und extrapyramidale UAW) – Sturzanamnese – neurologische und kognitive Leistungen (z. B. Parkinsonsyndrom) – Kontrolle Herz-Kreislauf-Funktion (Hypotonie, EKG/QT-Intervall)
Atypische Neuroleptika – Olanzapin (> 10 mg) – Clozapin	– s. Thioridazin – weniger extrapyramidale UAW – Clozapin: erhöhtes Agranulozytose- und Myokarditis-Risiko	– s. Thioridazin	– s. Thioridazin – Clozapin: Blutbildkontrolle
Ergotamin und -Derivate			
Ergotamin Dihydroergocryptin Dihydroergotoxin	– ungünstiges Nutzen-Risiko-Verhältnis	– Ergotamin: Indikation Migräne: Triptane (Sumatriptan) – Dihydroergocryptin: andere Parkinson-Medikamente	– Beachtung spezifischer UAW – Kontrolle Herz-Kreislauf-Funktion
Laxanzien			
Dickflüssiges Paraffin	– bei Aspiration pulmonale UAW	– osmotisch wirksame Laxantien: Macrogol, Lactulose	
Muskelrelaxanzien			
Baclofen Tetrazepam	– ZNS-Effekte: Amnesie, Verwirrtheit, Sturz	– Tolperison – Tizanidin – Physiotherapie – Tetrazepam: kurz/mittellang wirksame Benzodiazepine in niedriger Dosierung	– regelmäßige Kontrollen der motorischen und kognitiven Funktionen (z. B. Vigilanz, Gangsicherheit)
Sedativa, Hypnotika			
Langwirksame Benzodiazepine – Chlordiazepoxid – Diazepam – Flurazepam – Dikaliumclorazepat – Bromazepam – Prazepam – Clobazam – Nitrazepam – Flunitrazepam – Medazepam*	– Sturzgefahr (muskelrelaxierende Wirkung) mit erhöhtem Hüftfrakturrisiko – verzögertes Reaktionsvermögen – psychiatrische Reaktionen (auch paradox: z. B. Unruhe, Reizbarkeit, Halluzinationen, Psychose) – kognitive Funktionsseinschränkungen – Depression	– kurz/kürzer wirksame Benzodiazepine, Zolpidem, Zopiclon, Zaleplon in niedriger Dosierung – Opipramol – sedierende Antidepressiva (z. B. Mirtazapin) – niedropotente Neuroleptika (z. B. Melperon, Pipamperon)	– klinische Kontrolle der Verträglichkeit (Kognition, Vigilanz, regelmäßige Sturzanamnese, Untersuchung der Gangsicherheit, Psychopathologie, Ataxie) – Dosierungsempfehlung: niedrigst mögliche Dosis bis Halbierung der üblichen Dosis, ein- und ausschleichend dosieren, möglichst kurze Therapiedauer
Kurz- und mittellang wirksame Benzodiazepine – Alprazolam – Temazepam – Triazolam – Lorazepam (> 2 mg/d) – Oxazepam (> 60 mg/d) – Lormetazepam (> 0,5 mg/d) – Brotizolam* (> 0,125 mg/d)	– s. langwirksame Benzodiazepine	– Baldrian – sedierende Antidepressiva (Trazodon, Mianserin, Mirtazapin) – Zolpidem (≤ 5 mg/d) – Opipramol – niedropotente Neuroleptika (Melperon, Pipamperon) – nichtmedikamentöse Therapie der Schlafstörungen (Schlafhygiene)	– s. langwirksame Benzodiazepine
Z-Substanzen – Zolpidem (> 5 mg/d) – Zopiclon (> 3,75 mg/d) – Zaleplon* (> 5 mg/d)	– Sturzgefahr, erhöhtes Hüftfraktur-Risiko – verzögertes Reaktionsvermögen – psychiatrische Reaktionen (auch paradox: z. B. Unruhe, Reizbarkeit, Halluzinationen, Psychose) – kognitive Funktionsseinschränkungen	– s. kurz- und mittellang wirksame Benzodiazepine	– s. langwirksame Benzodiazepine
Doxylamin Diphenhydramin	– anticholinerge Effekte – Schwindel – EKG-Veränderungen	– s. kurz- und mittellang wirksame Benzodiazepine	– s. langwirksame Benzodiazepine – zusätzliche Kontrolle auf anticholinerge UAW, EKG
Chloralhydrat	– Schwindel – EKG-Veränderungen	– s. kurz- und mittellang wirksame Benzodiazepine	– s. langwirksame Benzodiazepine – EKG

Antidementiva, Vasodilatoren, durchblutungsfördernde Mittel			
Pentoxifyllin Naftidrofuryl Nicergolin Piracetam	– kein sicherer Wirksamkeitsnachweis/ ungünstiges Nutzen-Risiko-Verhältnis	– zur medikamentösen Behandlung einer Demenz vom Alzheimer-Typ: Acetylcholinesterase-Hemmer, Me- mantin	
Antiepileptika			
Phenobarbital*	– Sedierung – paradoxe Erregungszustände	– andere Antiepileptika: Lamotrigin, Valproinsäure, Levetiracetam, Gaba- pentin	– klinische Kontrolle der Verträglichkeit (Untersuchung der Gangsicherheit, Koordination, Psychopathologie) – therapeutisches Drug-Monitoring – Dosierungsempfehlung: niedrigst mögliche Dosis, bis Halbierung der üblichen Dosierung, einschleichend dosieren

* Arzneimittel, die von keiner der vier analysierten Arbeiten (6–9) als PIM benannt wurden; NSAID, „non-steroidal anti-inflammatory drugs“; PPI, Protonenpumpeninhibitoren; UAW, unerwünschte Arzneimittelwirkungen; ACE, „angiotensin-converting enzyme“; ASS, Acetylsalicylsäure; SSRI, „selective serotonin reuptake inhibitors“; MAO, Monoaminoxidase; PIM, potenziell inadäquate Medikation

neistoffe ein hoher Grad an Evidenz für ihre potenzielle Nicht-Eignung bei älteren Patienten besteht und/oder, dass es therapeutische Alternativen gibt. Andere Wirkstoffe hingegen wurden erst in der zweiten Befragungsrunde als potenziell inadäquat bewertet, zum Beispiel einige Antiarrhythmika (Flecainid, Sotalol). Hier bestanden sowohl Zweifel an der Evidenz für ein erhöhtes Risiko im Alter als auch ein Mangel an verfügbaren Alternativen. 46 Arzneistoffe konnten auch nach der zweiten Befragungsrunde nicht eindeutig eingestuft werden. In den anderen vier Listen (6–9) wurden Wirkstoffe ohne eindeutige Zuordnung in der Regel zu den geeigneten Substanzen gezählt.

Nutzen und Anwendung der PRISCUS-Liste

Bei ausreichender Validität einer PIM-Liste sollte eine potenziell inadäquate Medikation mit dem erhöhten Auftreten von unerwünschten Arzneimittelereignissen zusammenhängen (e19). Laut einer Analyse von 18 epidemiologischen Studien, überwiegend aus den USA, mit 186 bis 487 383 älteren Menschen ging die Anwendung von Arzneimitteln der Beers-Liste sowohl bei Patienten aus dem ambulanten Bereich als auch aus Altenheimen mit einem erhöhten Hospitalisierungsrisiko einher (12). Eine neuere Untersuchung belegt, dass die potenziell unangemessene Medikation mit einem höheren Sturzrisiko bei älteren, im privaten Haushalt wohnenden Menschen assoziiert ist (e10). Insgesamt führt eine potenziell inadäquate Medikation über vermehrte Arztbesuche und Krankenhausaufenthalte zu erhöhten Kosten. Bei den vorliegenden Analysen ist jedoch zu berücksichtigen, dass es methodisch nicht immer einwandfrei gelang, Störgrößen wie Komorbidität und Komedikation bei den Berechnungen zu eliminieren (12, 15).

Der Zusammenhang zwischen einer potenziell unangemessenen Medikation und dem Auftreten unerwünschter Ereignisse hängt natürlich auch von der Ver-

ordnungsprävalenz dieser Pharmaka ab. Fialová et al. (14) verglichen die Häufigkeit von PIM in acht europäischen Ländern: 41,1 % der älteren Menschen in Tschechien erhielten mindestens ein PIM-Arzneimittel im Vergleich zu 5,8 % in Dänemark, bezogen auf die Kriterien von Beers (6, 7) und McLeod (8). Auch wenn in dieser Arbeit nicht die Assoziation mit unerwünschten Ereignissen untersucht wurde, zeigten sich erhebliche Unterschiede in der Prävalenz von PIM, die als Marker für Verordnungsqualität und -sicherheit bewertet wurden.

Die vollständigen PRISCUS-Medikationsempfehlungen sind als Hilfestellung und zur Unterstützung von Ärzten und Apothekern gedacht (6). Die Liste erhebt weder einen Anspruch auf Vollständigkeit noch ersetzt sie eine auf den einzelnen Patienten bezogene Nutzen-Risiko-Abwägung (5, e19, e20). Sie soll vielmehr auf besondere Probleme bei der Arzneimitteltherapie älterer Menschen aufmerksam machen. Bei Unverträglichkeit der alternativ vorgeschlagenen Wirkstoffe oder bei möglichen Interaktionen mit dem alternativ empfohlenen Präparat kann beispielsweise auch die Gabe eines Arzneimittels der PIM-Liste notwendig werden. Eine Polypharmakotherapie mit möglichen klinisch relevanten Interaktionen oder auch eine Unterversorgung mit Arzneistoffen sind weitere Aspekte, die mit einer solchen Liste nicht erfasst werden (16). Die PRISCUS-Liste kann aber auch wesentliche Bereiche mitabdecken, zum Beispiel konkrete Vorschläge zum sicheren Monitoring, falls eine Verordnung potenziell inadäquater Arzneimittel nicht zu vermeiden ist. Ein weiteres Anwendungsfeld ist die Entwicklung von Präventionsstrategien und Leitlinien multimorbider Patienten. So könnte die PRISCUS-Liste beispielsweise in die vorhandene hessische Leitlinie Geriatrie (e21) integriert werden oder in ein Hausärztliches Assessment (10) wie etwa das STEP-Assessment (17). Auch die Einbindung der Liste in elektronische Verordnungs-systeme ist denkbar.

Validität und Limitationen der PRISCUS-Liste

Die Expertengruppe bestand aus 25 beziehungsweise 26 (in der zweiten Befragungsrunde) Experten acht verschiedener Fachrichtungen. Dadurch war ein breites Wissen, bezogen auf die Arzneimitteltherapie älterer Patienten, sichergestellt (e15). Aufgrund des Mangels an methodisch hochwertigen Studien mit älteren Patienten (e12, e22, e23) ist die Delphi-Methode trotz vorhandener Limitationen (7) ein anerkanntes Verfahren zur Erstellung von PIM-Listen (6–10).

Die Subjektivität der Einschätzung und somit Grenzen der Methode des Expertenkonsens werden auch durch die inhaltlichen Unterschiede zwischen den publizierten Listen und der PRISCUS-Liste deutlich. Die Klassifikation eines Arzneistoffs als potenziell ungeeignet für ältere Menschen hängt letztendlich nicht nur von dem Evidenzgrad des Risikos, sondern auch von den verfügbaren Alternativen und der Behandlungsnotwendigkeit ab. Thrombozytenaggregationshemmer, wie Acetylsalicylsäure und Clopidogrel, und orale Antikoagulantien, wie Phenprocoumon, wurden nicht als potenziell inadäquat bewertet, obwohl sie im Verdacht stehen, für eine hohe Zahl von unerwünschten Arzneimittelereignissen bei älteren Patienten verantwortlich zu sein (e6). Es wäre schlecht möglich, diese Arzneistoffe beziehungsweise Arzneistoffklassen als möglicherweise unangemessen für ältere Menschen zu bewerten, weil sie bei vielen „typischen“ Alterserkrankungen wie Schlaganfall oder Vorhofflimmern absolut notwendig sind. Für die Anwendungssicherheit dieser Arzneistoffe ist es entscheidend, mögliche Monitoringparameter und Dosisanpassungen zu beachten.

Die Validierung der PRISCUS-Liste muss zwei Schritte umfassen: Zum einen muss ein Zusammenhang zwischen der Verordnung der hier gelisteten Arzneistoffe und klinisch relevanten unerwünschten Ereignissen messbar sein. Zum anderen muss die konsequente Umsetzung der gegebenen Anwendungshinweise zu einer Verringerung von Komplikationen führen (e19). Hierzu ist es erforderlich, nach Identifikation der häufigsten arzneistoffassoziierten und auch vermeidbaren Komplikationen, praxistaugliche Instrumente zu entwickeln. In der PRISCUS-Liste werden therapeutische Alternativen angeboten. Das entspricht aktuellen Initiativen in den USA, eine „Positiv-Beers-Liste“ zu entwickeln, die im Alter zu bevorzugende Arzneistoffe enthalten wird (e24). Eine regelmäßige Weiterentwicklung der PRISCUS-Liste ist aufgrund neuer Arzneimittel und weiterer Forschungsergebnisse notwendig (6).

Fazit

Aufgrund der mangelnden Verfügbarkeit von Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit einiger Arzneistoffe bei älteren Menschen und der mangelnden Evidenz für Hinweise zum sicheren Umgang mit Arzneimitteln im Alter wurde die auf Expertenwissen basierende PRISCUS-Liste für den deutschen Arzneimittel-

markt erstellt. In der internationalen Literatur findet man Hinweise dafür, dass die Anwendung potenziell inadäquater Arzneistoffe, wie die der PRISCUS-Liste, mit einem erhöhten Risiko für unerwünschte Ereignisse assoziiert ist. Man geht davon aus, dass die Vermeidung dieser Medikamente zur Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit im Alter beiträgt. Schlussendlich kann die PRISCUS-Liste, auch durch die zahlreichen praktischen Hinweise, als Entscheidungshilfe dienen und den behandelnden Arzt bei seiner individuellen Therapieentscheidung unterstützen. Die vollständige PRISCUS-Liste findet man unter www.priscus.net.

Das Projekt wurde gefördert vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) Nr. 01ET0721.

Danksagung

Die Autoren danken den folgenden Experten für ihre Teilnahme an der Delphi-Befragung: D. Adam (Ludwig-Maximilians-Universität München), A. Born (CH – Universität Bern), K. Ehrenthal (Hanau), H. Endres (Universität Bochum), R. Erkwoh (HELIOS Klinikum Erfurt), J. Fritze (Frankfurt/Main), W.E. Haefeli (Universität Heidelberg), S. Harder (Universität Frankfurt/Main), J. Hauswaldt (Medizinische Hochschule Hannover), W. Hewer (Vinzenz von Paul Hospital gGmbH Rottweil), U. Jaehde (Universität Bonn), R. W. C. Janzen (Bad Homburg), P. Kaufmann-Kolle (Aqua-Institut Göttingen), W. Krahwinkel (HELIOS Krankenhaus Leisnig), U. Laufs (Universitätsklinikum des Saarlandes, Bad Homburg), J. Lauterberg (Universität Bonn), P. Mand (Medizinische Hochschule Hannover), E. Mann (A – Rankweil), K. Mörike (Universitätsklinikum Tübingen), C. Muth (Universität Frankfurt/Main), W. Niebling (Universität Freiburg), G. Schmiemann (Medizinische Hochschule Hannover), J. Schulz (HELIOS Klinikum Berlin Buch), C.C. Sieber und K. Becher (Universität Erlangen-Nürnberg), S. Stehr-Zirngibl (Universität Bochum), U. Thiem (Universität Bochum), M. Zieschang (Dialyse Centrum Alicepark, Darmstadt). Die Autoren danken ferner Herrn Prof. Dr. Trampisch und Mitarbeitern (Abteilung für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie, Ruhr-Universität Bochum) für die technische Unterstützung. Ebenfalls gilt ihr Dank der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, insbesondere Herrn Dr. F. Aly.

Interessenkonflikt

Prof. Thürmann wurde honoriert für die Durchführung zweier klinischer Phase-I-Studien von der Firma Stada AG sowie von der Firma Biotest AG. Sie erhielt Referentenhonorare von Bayer Vital und Biotest Pharma AG sowie Honorare für Mitgliedschaften in Data Safety Monitoring Boards (Ono Pharmaceuticals, Fresenius Kabi). Dr. Schmiemann und Frau Holt erklären, dass kein Interessenkonflikt im Sinne der Richtlinien des International Committee of Medical Journal Editors besteht.

Manuskriptdaten

eingereicht: 3. 3. 2010, revidierte Fassung angenommen: 2. 6. 2010

LITERATUR

1. Akker M vd, Buntinx F, Knottnerus A: Comorbidity or multimorbidity: what's in a name? A review of the literature. *Eur J Gen Pract* 1996; 2: 65–70.
2. Coca V, Nink K: Arzneimittelverordnungen nach Alter und Geschlecht. In: Schwabe U, Paffrath D (eds.): *Arzneiordnungsreport 2009*. Heidelberg: Springer Medizin Verlag 2009; 901–14.
3. Milton JC, Hill-Smith I, Jackson SHD: Prescribing for older people. *BMJ* 2008; 336: 606–9.
4. Mangoni AA, Jackson SHD: Age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics: basic principles and practical applications. *Br J Clin Pharmacol* 2003; 57: 6–14.
5. Laroche ML, Charmes JP, Bouthier F, Merle L: Inappropriate medications in the elderly. *Clin Pharmacol Ther* 2009; 85: 94–7.
6. Beers MH: Explicit criteria for determining potentially inappropriate medication use by the elderly. *Arch Intern Med* 1997; 157: 1531–6.

7. Fick DM, Cooper JW, Wade WE, Waller JL, Maclean R, Beers MH: Updating the Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. Results of a US consensus panel of experts. Arch Intern Med 2003; 163: 2716–24.
8. McLeod PJ, Huang A, Tamblin RM, Gayton DC: Defining inappropriate practices in prescribing for elderly people: a national consensus panel. Can Med Assoc J 1997; 156: 385–91.
9. Laroche ML, Charmes JP, Merle L: Potentially inappropriate medications in the elderly: a French consensus panel list. Eur J Clin Pharmacol 2007; 63: 725–31.
10. Gallagher P, Ryan C, Byrne S, Kennedy J, O'Mahony D: STOPP (Screening Tool of Older Person's Prescription) and START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment). Consensus validation. Int J Clin Pharmacol Ther 2008; 46: 72–83.
11. Rognstad S, Brekke M, Fetveit A, Spigset O, Wyller TB, Straand J: The Norwegian General Practice (NORGE) criteria for assessing potentially inappropriate prescriptions to elderly patients. A modified Delphi study. Scand J Prim Health Care 2009; 27: 153–9.
12. Jano E, Aparasu RR: Healthcare outcomes associated with Beers' Criteria: a systematic review. Ann Pharmacother 2007; 41: 438–48.
13. Jones J, Hunter D: Consensus methods for medical and health services research. BMJ 1995; 311: 376–80.
14. Fialová D, Topinková E, Gambassi G, et al.: Potentially inappropriate medication use among elderly home care patients in Europe. JAMA 2005; 293: 1348–58.
15. Spinewine A, Schmader KE, Barber N, et al.: Prescribing in elderly people 1—Appropriate prescribing in elderly people: how well can it be measured and optimised? Lancet 2007; 370: 173–84.
16. Hanlon JT, Schmader KE, Ruby CM, Weingerber M: Suboptimal prescribing in older inpatients and outpatients. J Am Geriatr Soc 2001; 49: 200–9.
17. Junius U, Schultz C, Fischer G: Evidenz-basiertes präventives Assessment für betagte Patienten. Z Allg Med 2003; 79: 143–8.

Anschrift für die Verfasser

Prof. Dr. med. Petra A. Thürmann
 Klinische Pharmakologie
 Private Universität Witten/Herdecke gGmbH
 Philipp Klee-Institut für Klinische Pharmakologie
 HELIOSKlinikum Wuppertal
 Heusnerstraße40
 42283Wuppertal

SUMMARY

Potentially Inappropriate Medications in the Elderly: The PRISCUS List

Background: Certain drugs are classified as potentially inappropriate medications (PIM) for the elderly because they carry an increased risk of adverse drug events in this patient group. PIM lists from other countries are of limited usefulness in Germany because different drugs are on the market in each country and prescribing practices vary as well. Thus, a list of potentially inappropriate medications for the elderly was developed specifically for use in Germany.

Methods: A preliminary PIM list suitable for the German market was created on the basis of a selective literature search and a qualitative analysis of published international PIM lists. The final German PIM list was developed by means of a comprehensive, structured expert survey in two rounds (a so-called Delphi process).

Results: 83 drugs in a total of 18 drug classes were rated as potentially inappropriate for elderly patients. For 46 drugs, the experts came to no clear decision after the second Delphi round. For cases in which the administration of a PIM is clinically necessary, the final PRISCUS list contains recommendations for clinical practice, e.g. monitoring of laboratory values and dose adaptation. Therapeutic alternatives are also listed.

Conclusion: Potentially inappropriate medications carry the risk of causing adverse drug events in the elderly. A drawback of using a Delphi process to generate a PIM list, as was done for the new German list, is that little scientific evidence is currently available for the evaluation of active substances, potential therapeutic alternatives, and indicated monitoring procedures. Thus, the validity and practicability of the PRISCUS list remain to be demonstrated (and the same holds for PIM lists already published in other countries). It should be used as a component of an overall concept for geriatric pharmacotherapy in which polypharmacy and interacting medications are avoided, and doses are regularly re-evaluated.

**Zitierweise: Dtsch Arztebl Int 2010; 107(31–32): 543–51
 DOI: 10.3238/arztebl.2010.0543**

 Mit „e“ gekennzeichnete Literatur:
www.aerzteblatt.de/lit3110

The English version of this article is available online:
www.aerzteblatt-international.de

eTabellen und eKästen unter:
www.aerzteblatt.de/10m0543

STATISTIK-QUIZ

Ab dieser Ausgabe drucken wir in lockerer Folge Quizfragen aus der Statistik und der Biometrie. Die Fragen hat das Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik (IMBEI) der Universität Mainz entwickelt. In Ergänzung unserer Biometrie-Serie sollen die Fragen in spielerischer Form zur Beschäftigung mit den in der Medizin immer wichtiger werdenden statistischen Inhalten animieren. **MWR**

Sensitivität und Spezifität

Untersucht wird eine Krankheit mit einer Prävalenz von 1/1 000. Für die Erkennung dieser Krankheit gibt es einen diagnostischen Test, der eine Sensitivität von 100 % und eine Spezifität von 95 % aufweist. Wie hoch ist die Wahrscheinlichkeit, dass eine Person mit einem positiven Testergebnis die Krankheit tatsächlich hat? (Stellen Sie sich das Beispiel am einfachsten für 100 000 Probanden vor).

- a) 95 % b) 5 % c) keine Antwort ist zutreffend

Die Quiz-Fragen wurden vom IMBEI, Mainz, zur Verfügung gestellt.

 Die Lösungen sind online abrufbar:
www.aerzteblatt.de/10m551

ORIGINALARBEIT

Potenziell inadäquate Medikation für ältere Menschen: Die PRISCUS-Liste

Stefanie Holt, Sven Schmiedl, Petra A. Thürmann

eLITERATUR

- e1. Statistisches Bundesamt: Bevölkerung Deutschlands bis 2060. 12. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung. Wiesbaden 2009; page 5. www.destatis.de/jetspeed/portal/cms/Sites/destatis/Internet/DE/Presse/pk/2009/Bevoelkerung/pressebrochuere_bevoelkerungsentwicklung2009,property=file.pdf; letzter Zugriff 05.07.2010.
- e2. Lernfelt B, Samuelsson O, Skoog I, Landahl S: Changes in drug treatment in the elderly between 1971 and 2000. *Eur J Clin Pharmacol* 2003; 59: 637–44.
- e3. Griens AMGF, Tinke JL, van der Vaart RJ: Facts and figures 2008. Foundation for pharmaceutical statistics (Stichting Farmaceutische Kengetallen), August 2008. www.sfk.nl; letzter Zugriff 05.07.2010.
- e4. Gallagher P, Barry P, O'Mahony D: Inappropriate prescribing in the elderly. *J Clin Pharm Ther* 2007; 32: 113–21.
- e5. National Center for Health Statistics: Health, United States 2008. With Chartbook Hyattsville, MD: 2009. www.cdc.gov/nchs/data/abus/hus08.pdf; letzter Zugriff 05.07.2010.
- e6. Thürmann PA, Werner U, Hanke F, et al.: Arzneimittelrisiken bei hochbetagten Patienten: Ergebnisse deutscher Studien. In (ed. BÄK): Fortschritt und Fortbildung in der Medizin. Band 31. Köln: Deutscher Ärzte-Verlag Band 31; 2007: 216–24.
- e7. Onder G, Pedone C, Landi F, et al.: Adverse drug reactions as cause of hospital admissions: results from the Italian group of pharmacoepidemiology in the elderly (GIFA). *J Am Geriatr Soc* 2002; 50: 1962–8.
- e8. Turnheim K: When drug therapy gets old: pharmacokinetics and pharmacodynamics in the elderly. *Exp Gerontol* 2003; 38: 843–53.
- e9. Turnheim K: Drug therapy in the elderly. *Exp Gerontol* 2004; 39: 1731–8.
- e10. Berdot S, Bertrand M, Dartigues JF, et al.: Inappropriate medication use and risk of falls—A prospective study in a large community-dwelling elderly cohort. *BMC Geriatrics* 2009; 9: 30.
- e11. Bundesministerium für Gesundheit: Aktionsplan 2008/2009 zur Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit. 2007; page 26. www.ap-amts.de; letzter Zugriff 05.07.2010.
- e12. Sachverständigenrat zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen: Koordination und Integration – Gesundheitsversorgung in einer Gesellschaft des längeren Lebens. Sondergutachten 2009; page 476–8. www.svr-gesundheit.de/Gutachten/Ubbersicht/GA2009-LF.pdf; letzter Zugriff 05.07.2010.
- e13. Schwabe U, Paffrath D (eds.): Arzneiverordnungsreport 2008 – Aktuelle Daten, Kosten, Trends und Kommentare. Heidelberg: Springer Medizin Verlag 2008.
- e14. Dalkey NC: The Delphi method: an experimental study of a group opinion. *Rand Corporation, Santa Monica, RM-5888-PR*; 1969.
- e15. Häder M: Delphi-Befragungen – ein Arbeitsbuch. 1st edition. Wiesbaden: Westdeutscher Verlag 2002.
- e16. Matell MS, Jacoby J: Is there an optimal number of alternatives for Likert scale items? I: reliability and validity. *Educ Psychol Measure* 1971; 31: 657–74.
- e17. Fachinformation Efient, Eli Lilly – DAIICHI-SANKYO DEUTSCHLAND GmbH, Stand September 2009. www.fachinfo.de
- e18. Micromedex Healthcare Series. Internet database: Greenwood Village, Colo: Thomson Reuters (Healthcare) Inc. Updated periodicaly. www.thomsonhc.com/home/dispatch; letzter Zugriff: 05.07.2010.
- e19. Hamilton HJ, Gallagher PF, O'Mahony D: Inappropriate prescribing and adverse drug events in older people. *BMC Geriatrics* 2009; 9: 5.
- e20. Steinman MA, Rosenthal GE, Landefeld CS, Bertenthal D, Kaboli PJ: Agreement between drugs-to-avoid criteria and expert assessments of problematic prescribing. *Arch Intern Med* 2009; 169: 1326–32.
- e21. Leitliniengruppe Hessen (Bergert FW, Braun M, Clarius H, et al.): Hausärztliche Leitlinie Geriatrie. Part 1 and 2. Version 1.0 2008. www.leitlinien.de/mbd/downloads/geriatrie/ghessen; letzter Zugriff 05.07.2010.
- e22. Feinstein AR, Horwitz RJ: Problems in the „Evidence“ of „Evidence-based Medicine“. *Am J Med* 1997; 103: 529–35.
- e23. Shi S, Mörike K, Klotz U: The clinical implications of ageing for rational drug therapy. *Eur J Clin Pharmacol* 2008; 64: 183–99.
- e24. Stefanacci RG, Cavallaro E, Beers MH, Fick DM: Developing explicit positive Beers criteria for preferred central nervous system medications in older adults. *Consult Pharm* 2009; 24: 601–10.
- e25. Fachinformation Cordichin, Abbott GmbH & Co. KG, Stand November 2008. www.fachinfo.de
- e26. Wilson K, Mottram P: A comparison of side effects of selective serotonin reuptake inhibitors and tricyclic antidepressants in older depressed patients: a meta-analysis. *Int J Geriatr Psychiatry* 2004; 19: 754–62.
- e27. Pollock BG: Adverse reactions of antidepressants in elderly patients. *J Clin Psychiatry* 1999; 60 Suppl 20: 4–8.
- e28. Ray WA, Griffin MR, Schaffner W, Baugh DK, Melton LJ 3rd: Psychotropic drug use and the risk of hip fracture. *N Engl J Med* 1987; 316: 363–9.
- e29. Blazer DG 2nd, Federspiel CF, Ray WA, Schaffner W, et al.: The risk of anticholinergic toxicity in the elderly: a study of prescribing practices in two populations. *J Gerontol* 1983; 38: 31–5.
- e30. Fachinformation Amitriptylin-Sandoz 100 mg Retardtablette, Sandoz Pharmaceuticals GmbH, Stand März 2007. www.fachinfo.de
- e31. Cohn CK, Shrivastava R, Mendels J, et al: Double-blind, multicenter comparison of sertraline and amitriptyline in elderly depressed patients. *J Clin Psychiatry*. 1990; 51 Suppl B: 28–33.
- e32. Davies RK, Tucker GL, Harrow M et al.: Confusional episodes and antidepressant medication. *Am J Psychiatry* 1971a; 128: 127.
- e33. Schneeweiss S, Hasford J, Göttler M, Hoffmann A, Riethling A-K, Avorn J: Admissions caused by adverse drug events to internal medicine and emergency departments in hospitals: a longitudinal population-based study. *Eur J Clin Pharmacol* 2002; 58: 285–91.
- e34. Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, Haynes RB, Richardson WS: Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ* 1996; 312: 71–2.
- e35. Guyatt G: Evidence-based medicine [editorial]. *ACP J Club* 1991; 114: A-16.

eTABELLE 1

Beispiel Antidepressiva für Informationsdarstellung auf der vorläufige PIM-Tabelle

Informationen					
AS/Klasse	Fachinformationen	Andere „PIM-Listen“ [1] – Beers 1997 (6) [2] – Fick 2003 (7) [3] – McLeod 1997 (8) [4] – Laroche 2007 (9)	Literatur	MICROMEDEX DrugDex Infos (e18)/Pharmakologische Aspekte	Alternativen
Antidepressiva			<p>Meta-Analyse: Wilson et al. 2004 (e26): 11 RCTs (Vergleich TCA, SSRI – Abbruchquoten und Nebenwirkungsprofile bei älteren Patienten > 60 Jahre), 537 TCA-Nutzer (gesamte TCAs), 554 SSRI-Nutzer: TCAs haben höhere Gesamt-Abbruchquote (RR 1,24; KI 1,04, –1,47) und höhere Abbruchquote aufgrund von Nebenwirkungen (RR 1,30; KI 1,02–1,64). 22,9 % der TCA-Patienten haben Behandlung aufgrund von Nebenwirkungen abgebrochen im Vergleich zu 17,3 % der SSRI-Patienten. 451 TCA(klassisch)-Patienten, 466 SSRI-Patienten: erhöhte Abbruchquote bei TCA(klassisch)-Patienten im Vergleich zu SSRI-Patienten (Ursachen-unabhängig: RR 1,26; KI 1,04–1,52, infolge von Nebenwirkungen: RR 1,33; KI 1,04–1,71). Keine signif. Unterschiede der Abbruchquoten zwischen SSRIs und TCA-verbundenen Antidepressiva. Nebenwirkungs-ratio GIT für 10 Patienten, Nebenwirkungsvorkommen: 10 : 5,2 (TCA klassisch) vs 10 : 3 (SSRI), neuropsychiatrische Nebenwirkungen 10 : 4,3 (TCA klassisch) vs 10 : 2,5 (SSRI). [...]</p> <p>Außerdem noch in der vorläufigen PIM-Liste zur Klasse der Antidepressiva aufgeführt: – 3 weitere Meta-Analysen – 2 Cochrane-Reviews – 2 systematische Reviews – 6 Kohorten-Studien – 4 Fall-Kontroll-Studien – 1 Beobachtungsstudie – 2 Sekundärdatenanalysen</p>	<p>Review: Pollock 1999 (e27): Die Nebenwirkungen von Antidepressiva steigen mit zunehmendem Alter stark in Häufigkeit und Schwere an. Beispiele: orthostatische Hypotension, anticholinerge Effekte, extrapyramidale Symptome, SIADH (Syndrom der inadäquaten Sekretion des antidiuretischen Hormons).</p> <p>Außerdem noch in der vorläufigen PIM-Liste aufgeführt: – 2 weitere Reviews</p>	
Klass. Antidepressiva (tri-/tetrazyklisch)		<p>Auf der McLeod-Liste [3] als Gruppe aufgeführt. Kann zum Glaukomanfall führen, verursacht Harnretention bei Patienten mit BPH oder verstärkt AV-Block, kann anticholinerge Nebenwirkungen verursachen. [3]. Arzneimittel der zweiten Wahl.[4] [...]</p>	<p>Fall-Kontroll-Studie: Ray et al. 1987 (e28): 1 021 Patienten mit Hüftfrakturen, 65 Jahre und älter, 5 606 Kontroll-Patienten. Aktueller TCA-Gebrauch (Amitriptylin, Doxepin, Imipramin) steht im Zusammenhang mit einem erhöhtem Risiko für Hüftfrakturen (OR 1,9; KI 1,3–2,8). Es besteht ein Zusammenhang zwischen einer erhöhten Dosis und einem erhöhten Risiko für Hüftfrakturen. (Amitriptylin OR 1,6; KI 0,9–2,9, Doxepin OR 2,2; KI 1,2–4,0, Imipramin OR 3,5; KI 1,7–7,3).</p>	<p>Gleichzeitiger Gebrauch von Antidepressiva mit starken anticholinergen Eigenschaften (z.B. Amitriptylin) und Antihistaminika kann das Risiko für einen Ileus, Harnretention oder Glaukomanfall erhöhen. Diese Interaktion kann häufiger bei älteren Patienten auftreten (e29). [...]</p>	<p>SSRIs [3, 4], SNRIs [4]</p>
Amitriptylin (91,2 Mio DDD [AVR 2008] (e13))	<p>Dosisreduktion, ca. Hälfte der üblichen Tagesdosis, erhöhtes Risiko für delirante Syndrome, höhere Plasmakonzentrationen, verlängerte HWZ [...] (e30)</p>	<p>Auf den Listen [1], [2] und [4]. Aufgrund seiner starken anticholinergen und sedativen Eigenschaften ist Amitriptylin selten das Antidepressivum der Wahl bei älteren Menschen [1, 2].</p>	<p>Randomisierte, doppelblinde, Parallelgruppen – Studie: Cohn et al. 1990 (e31): 242 ältere, depressive Patienten, davon 161 mit Sertralin (50–200 mg/d) und 80 mit Amitriptylin (50–150 mg/d) behandelt: ähnliche Wirksamkeit beider Stoffe. 28 % der Sertralin-Patienten und 35 % der Amitriptylin-Patienten schieden aufgrund von Nebenwirkungen aus Studie aus, 2,5 % der Sertralin-Patienten schieden aufgrund von Laborwertveränderungen aus. Sertralin steht im Zusammenhang mit signif. geringerer Häufigkeit von Somnolenz, Mundtrockenheit, Obstipation, Ataxie und Schmerzen und größerer Häufigkeit von Übelkeit, Anorexie, Diarrhö und Schlaflosigkeit im Vergleich zu Amitriptylin. Außerdem noch in der vorläufigen PIM-Liste zu Amitriptylin aufgeführt: – 2 weitere randomisierte, doppelblinde, Parallelgruppen-Studien – 1 randomisierte, doppelblinde Studie – 1 doppelblinde Studie – 2 Fall-Kontroll-Studien</p>	<p>Für ältere Patienten wird eine Dosisreduktion empfohlen, da eine erhöhte Inzidenz von Verwirrtheit und anderen zentralnervösen Symptomen unter einer Therapie mit trizyklischen Antidepressiva beschrieben wurde (e32). [...]</p>	

KI, 95%-Konfidenzintervall; RCT, „randomized controlled trial“; SSRI, „selective serotonin reuptake inhibitor“; TCA, „tricyclic antidepressants“; AS, Arzneistoff; BPH, benigne Prostata-Hyperplasie

eTABELLE 2

Arzneistoffe, für die keine eindeutige Entscheidung durch die Expertengruppe erzielt wurde (Ergebnis der Delphi-Befragung)

Fragliche PIM (Anzahl der Antworten)	Arzneimittelbewertung mittels 5-Punkte-Likert-Skala*		
	Mittelwert	Median	95%-Konfidenzintervall
A03 – Mittel bei funktionellen gastrointestinalen Störungen			
Butylscopolamin (18)	3,11	3,50	2,50–3,72
A06 – Laxanzien			
Bisacodyl (21)	2,71	3,00	2,08–3,34
Natriumpicosulfat (21)	2,81	3,00	2,12–3,49
A10 – Antidiabetika			
Glibenclamid (20)	3,10	3,00	2,55–3,65
C01 – Antiarrhythmika			
Propafenon (15)	3,00	3,00	2,25–3,75
Amiodaron (19)	3,05	3,00	2,42–3,68
C02 – Antihypertensiva			
Moxonidin (20)	2,70	2,00	2,17–3,23
Urapidil (18)	2,89	3,00	2,23–3,55
Terazosin (bei BPH) (17)	2,94	3,00	2,41–3,47
C08 – Calcium-Kanal-Blocker			
Nifedipin (retardiert) (21)	3,10	3,00	2,64–3,55
Diltiazem (nicht retardiert) (20)	2,90	3,00	2,28–3,52
Diltiazem (retardiert) (19)	3,11	3,00	2,60–3,61
G04 – Urologika			
Tolterodin (retardiert) (17)	2,71	2,00	2,27–3,14
Darifenacin (12)	2,58	2,00	1,95–3,22
J01 – Antibiotika			
Cotrimoxazol (21)	3,33	4,00	2,81–3,86
Ofloxacin (22)	2,91	2,50	2,38–3,44
Ciprofloxacin (21)	3,38	4,00	2,85–3,91
Norfloxacin (21)	2,67	3,00	2,16–3,17
Levofloxacin (22)	3,14	3,00	2,60–3,67
Moxifloxacin (21)	3,05	3,00	2,54–3,56
M01 – Antiphlogistika, Antirheumatika			
Diclofenac (24)	2,88	3,00	2,52–3,23
Naproxen (21)	2,62	3,00	2,15–3,08
Celecoxib (22)	2,73	2,50	2,29–3,16
N02 – Analgetika			
Buprenorphin (20)	3,00	3,00	2,45–3,55
Acetylsalicylsäure (22)	3,18	4,00	2,58–3,79
Flupirtin (20)	3,15	3,00	2,69–3,61
N03 – Antiepileptika			
Phenytoin (19)	3,32	3,00	2,78–3,85
Clonazepam (18)	2,94	3,00	2,39–3,50
N04 – Parkinsonmittel			
Pergolid (15)	2,47	2,00	1,78–3,16
Cabergolin (15)	2,67	2,00	1,95–3,38

N05 – Psycholeptika			
Haloperidol (≤ 2 mg) (20)	3,40	3,50	2,89–3,91
Olanzapin (≤ 10 mg) (20)	2,95	3,00	2,48–3,42
Quetiapin (18)	3,39	4,00	2,82–3,96
Lorazepam (≤ 2 mg/d) (19)	3,37	4,00	2,91–3,83
Lormetazepam (≤ 0,5 mg/d) (18)	3,28	3,50	2,80–3,75
Brotizolam (≤ 0,125 mg/d) (15)	3,07	3,00	2,46–3,68
Zopiclon (≤ 3,75 mg/d) (19)	3,37	3,00	2,88–3,86
Zolpidem (≤ 5 mg/d) (18)	3,33	3,50	2,77–3,90
Zaleplon (≤ 5 mg/d) (14)	3,29	3,00	2,71–3,86
Promethazin (20)	2,45	2,00	1,83–3,07
N06 – Psychoanaleptika			
Opipramol (22)	3,09	3,50	2,55–3,64
Nortriptylin (21)	2,52	2,00	1,97–3,07
Fluvoxamin (20)	3,25	3,00	2,75–3,75
Moclobemid (22)	2,95	3,00	2,42–3,49
Ginkgo-Biloba (20)	2,50	2,50	1,90–3,10
R03 – Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen			
Theophyllin (20)	2,75	2,50	2,15–3,35

*Erläuterung der Likert-Skala (e16):

- 1 = Arzneistoff ist sicher potenziell inadäquat für ältere Patienten
 - 2 = Arzneistoff ist potenziell inadäquat für ältere Patienten
 - 3 = unentschieden
 - 4 = Arzneistoff ist nicht potenziell inadäquat für ältere Patienten
 - 5 = Arzneistoff ist sicher nicht potenziell inadäquat für ältere Patienten
- PIM, potenziell inadäquate Medikation:
BPH, benigne Prostatahyperplasie

eTABELLE 3

PRISCUS-Liste: Potenziell inadäquate Medikation für ältere Patienten (Ergebnis der Delphi-Befragung)

PIM (Anzahl der Antworten)	Arzneimittelbewertung mittels 5-Punkte-Likert-Skala ^{*1}		
	Mittelwert	Median	95-%-Konfidenzintervall
A04 – Antiemetika und Mittel gegen Übelkeit			
Dimenhydrinat (16)	2,00	2,00	1,42–2,58
A06 – Laxanzien			
Dickflüssiges Paraffin (16)	2,06	2,00	1,38–2,75
B01 – Antithrombotische Mittel			
Ticlopidin (17)	1,29	1,00	1,05–1,54
Prasugrel ^{*2} (16)	PIM aufgrund der Fachinformation („keine Empfehlung für Patienten über 75 Jahre“)		
C01 – Antiarrhythmika			
Chinidin ^{*2} (18)	1,39	1,00	0,90–1,88
Flecainid ^{*2} (17)	2,18	2,00	1,54–2,81
Digoxin-Derivate (Acetyldigoxin ^{*2} , Digoxin, Metildigoxin ^{*2}) (22)	2,50	2,00	2,03–2,97
C02 – Antihypertensiva			
Reserpin (16)	1,44	1,00	1,10–1,77
Methyldopa (14)	1,29	1,00	1,02–1,56
Clonidin (18)	2,28	2,00	1,67–2,89
Prazosin (15)	1,93	2,00	1,36–2,51
Doxazosin (15)	2,27	2,00	1,56–2,98
Terazosin (als Antihypertensivum) (20)	2,20	2,00	1,81–2,59
C04 – Periphere Vasodilatoren			
Pentoxifyllin (17)	1,53	1,00	1,12–1,94
Nicergolin (16)	1,69	1,00	1,18–2,19
Naftidofuryl (14)	1,64	1,00	1,11–2,18
C07 – Beta-Adrenozeptor-Antagonisten			
Sotalol ^{*2} (17)	2,41	2,00	1,93–2,89
C08 – Calcium-Kanal-Blocker			
Nifedipin (nicht retardiert) (18)	2,17	2,00	1,52–2,81
G04 – Urologika			
Oxybutynin (nicht retardiert) (15)	2,20	2,00	1,53–2,87
Oxybutynin (retardiert) (17)	2,41	2,00	1,90–2,93
Tolterodin (nicht retardiert) (18)	2,11	2,00	1,70–2,53
Solifenacin (16)	2,38	2,00	1,95–2,80
J01 – Antibiotika			
Nitrofurantoin (20)	1,90	1,50	1,38–2,42
M01 – Antiphlogistika, Antirheumatika			
Phenylbutazon (20)	1,20	1,00	0,96–1,44
Indometacin (20)	1,35	1,00	1,08–1,62
Acemetacin ^{*2} (18)	1,78	1,00	1,22–2,33
Piroxicam (19)	1,89	2,00	1,39–2,40
Meloxicam ^{*2} (18)	2,11	1,50	1,45–2,77
Ketoprofen ^{*2} (17)	2,24	2,00	1,65–2,83
Etoricoxib ^{*2} (16)	2,38	2,00	1,83–2,92
M03 – Muskelrelaxanzien			
Baclofen (16)	2,38	2,50	1,83–2,92
Tetrazepam (16)	2,19	1,50	1,43–2,95

N02 – Analgetika			
Pethidin (19)	1,63	2,00	1,30–1,96
Ergotamin, Ergotamin-Derivate (13)	1,15	1,00	0,93–1,38
N03 – Antiepileptika			
Phenobarbital* ² (20)	2,25	2,00	1,88–2,62
N04 – Parkinsonmittel			
Dihydroergocryptin (11)	1,64	1,00	0,83–2,45
N05 – Psycholeptika			
Levomepromazin (18)	1,94	2,00	1,51–2,38
Fluphenazin (18)	1,89	2,00	1,51–2,27
Perphenazin (17)	2,18	2,00	1,80–2,55
Thioridazin (19)	1,58	1,00	1,25–1,91
Haloperidol* ² (> 2 mg) (21)	2,43	2,00	1,92–2,94
Clozapin (21)	2,52	2,00	2,05–2,99
Olanzapin (> 10 mg) (21)	2,43	2,00	1,98–2,87
Diazepam (18)	2,22	2,00	1,59–2,85
Chlordiazepoxid (17)	1,65	1,00	1,10–2,19
Medazepam* ² (15)	1,67	1,00	0,95–2,38
Oxazepam (> 60 mg/d) (21)	1,76	2,00	1,48–2,05
Dikaliumclorazepat (17)	1,65	1,00	1,02–2,28
Lorazepam (> 2 mg/d) (21)	1,95	2,00	1,49–2,42
Bromazepam (16)	1,75	1,00	1,18–2,32
Clobazam (17)	1,71	1,00	1,14–2,27
Prazepam (17)	1,65	1,00	1,02–2,28
Alprazolam (15)	2,33	2,00	1,79–2,87
Chloralhydrat* ² (16)	2,00	2,00	1,45–2,55
Flurazepam (17)	1,41	1,00	0,86–1,96
Nitrazepam (17)	1,53	1,00	0,98–2,08
Flunitrazepam (16)	1,25	1,00	0,84–1,66
Triazolam (16)	2,19	2,00	1,63–2,75
Lormetazepam (> 0.5 mg/d) (18)	1,72	2,00	1,44–2,01
Temazepam (16)	2,31	2,00	1,74–2,89
Brotizolam* ² (> 0.125 mg/d) (17)	1,88	2,00	1,52–2,24
Zopiclon (> 3.75 mg/d) (21)	2,33	2,00	1,81–2,86
Zolpidem (> 5 mg/d) (21)	2,24	2,00	1,76–2,71
Zaleplon* ² (> 5 mg/d)	2,13	2,00	1,51–2,76
Diphenhydramin (17)	1,82	1,00	1,27–2,38
Doxylamin (14)	2,00	1,50	1,28–2,72
N06 – Psychoanaleptika			
Imipramin (17)	2,12	2,00	1,61 –2,63
Clomipramin (17)	2,18	2,00	1,72–2,63
Trimipramin (16)	2,44	2,00	1,92–2,95
Amitriptylin (17)	2,12	2,00	1,49–2,74
Doxepin (18)	2,17	2,00	1,62–2,71
Maprotilin (17)	2,47	2,00	1,95–2,99
Fluoxetin (18)	2,33	2,00	1,79–2,87
Tranlycypromin* ² (18)	2,06	2,00	1,50–2,61
Piracetam (15)	1,73	2,00	1,24–2,22
Dihydroergotoxin (14)	1,21	1,00	0,97–1,46

R06 – Antihistaminika, systemisch			
Clemastin ^{*2} , Dimetinden ^{*2} , Hydroxyzin (17)	1,71	1,00	1,17–2,24
Chlorphenamin (16)	1,88	1,00	1,12–2,63
Tripolidin (16)	1,88	1,00	1,15–2,60

^{*1} Erläuterung der Likert-Skala (e16):

1 = Arzneistoff ist sicher potenziell inadäquat für ältere Patienten

2 = Arzneistoff ist potenziell inadäquat für ältere Patienten

3 = unentschieden

4 = Arzneistoff ist nicht potenziell inadäquat für ältere Patienten

5 = Arzneistoff ist sicher nicht potenziell inadäquat für ältere Patienten

^{*2} Arzneimittel, die von keiner der vier untersuchten Arbeiten als PIM benannt wurden (6–9)

eKASTEN 1**Potenziell inadäquate Arzneistoffe auf der vorläufigen PIM-Liste**

(n = 131 Arzneimittel aus 24 Arzneistoffklassen [nach ATC-Klassifizierung – Gelbe Liste;
www.gelbe-liste.de/pharmindex, letzter Zugriff 24.02.10])

A03 – Mittel bei funktionellen gastrointestinalen Störungen

Butylscopolamin, Metoclopramid

A04 – Antiemetika und Mittel gegen Übelkeit

Dimenhydrinat

A06 – Laxanzien

Dickflüssiges Paraffin, Bisacodyl, Natriumpicosulfat

A10 – Antidiabetika

Glibenclamid, Glimepirid

B01 – Antithrombotische Mittel

Warfarin, Phenprocoumon, Clopidogrel, Ticlopidin, Acetylsalicylsäure*¹

B03 – Antianämika

Eisen(II)-Salze

C01 – Antiarrhythmika

Chinidin, Propafenon, Flecainid, Amiodaron, Acetyldigoxin, Digitoxin, Digoxin, Metildigoxin

C02 – Antihypertensiva

Reserpin, Methyldopa, Clonidin, Moxonidin, Prazosin, Doxazosin, Urapidil, Terazosin

C03 – Diuretika

Hydrochlorothiazid (allein oder in Kombination mit Triamteren oder Amilorid)*², Furosemid, Torasemid, Spironolacton

C04 – Periphere Vasodilatoren

Pentoxifyllin, Nicergolin, Naftidrofuryl

C07 – Beta-Adrenozeptor-Antagonisten

Sotalol

C08 – Calcium-Kanal-Blocker

Nifedipin, Verapamil, Diltiazem

G04 – Urologika

Oxybutynin, Tolterodin, Solifenacin

H02 – Corticosteroide, systemisch

Prednisolon

J01 – Antibiotika

Cotrimoxazol, Ciprofloxacin, Nitrofurantoin

M01 – Antiphlogistika, Antirheumatika

Phenylbutazon, Indometacin, Diclofenac, Acemetacin, Piroxicam, Meloxicam, Ibuprofen, Naproxen, Ketoprofen, Celecoxib, Etoricoxib

M03 – Muskelrelaxanzien

Baclofen, Tetrazepam

N02 – Analgetika

Oxycodon, Pethidin, Fentanyl, Buprenorphin, Tramadol, Acetylsalicylsäure, Flupirtin, Ergotamin und -Derivate

N03 – Antiepileptika

Phenobarbital, Phenytoin, Clonazepam, Carbamazepin

N04 – Parkinsonmittel

Dihydroergocryptin

N05 – Psycholeptika

Levomepromazin, Fluphenazin, Perphenazin, Thioridazin, Haloperidol, Melperon, Clozapin, Olanzapin, Quetiapin, Risperidon, Diazepam, Chlordiazepoxid, Medazepam, Oxazepam, Dikaliumclorazepat, Lorazepam, Bromazepam, Clobazam, Prazepam, Alprazolam, Chloralhydrat, Flurazepam, Nitrazepam, Flunitrazepam, Triazolam, Lormetazepam, Temazepam, Brotizolam, Zopiclon, Zolpidem, Diphenhydramin, Doxylamin, Promethazin

N06 – Psychoanaleptika

Imipramin, Clomipramin, Opipramol, Trimipramin, Amitriptylin, Nortriptylin, Doxepin, Maprotilin, Fluoxetin, Citalopram, Paroxetin, Sertralin, Fluvoxamin, Tranylcypromin, Moclobemid, Piracetam, Ginkgo Biloba, Dihydroergotoxin

R03 – Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen

Theophyllin

R06 – Antihistaminika, systemisch

Clemastin, Dimetinden, Chlorphenamin, Triprolidin, Hydroxyzin

*¹ Acetylsalicylsäure wird aufgrund der unterschiedlichen Beurteilung durch die Expertengruppe je nach Indikation zweifach gezählt.

*² Hydrochlorothiazid wird als Arzneistoff einfach gezählt.

eKASTEN 2

Methode

(a) Qualitative Analyse einer Auswahl internationaler PIM-Listen für ältere Menschen

Bei der Suche nach internationaler Literatur in der Medline-Datenbank PubMed in den Sprachen Deutsch und Englisch sowie in der referenzierten Literatur der gefundenen Publikationen wurden im Zeitraum von 1975 bis November 2007 zwei Arbeiten aus den USA (6, 7), eine aus Kanada (8) und eine aus Frankreich (9) zum Thema potenziell inadäquate Medikation für ältere Menschen identifiziert. Diese vier PIM-Listen wurden qualitativ im Hinblick auf methodische und inhaltliche Gemeinsamkeiten und Unterschiede analysiert. Sie wurden zudem auf Übertragbarkeit auf den deutschen Arzneimittelmarkt bezüglich Verfügbarkeit und Verordnungshäufigkeit (nach Arzneiverordnungsreport 2008) (e13) geprüft.

(b) Literaturrecherche

Es folgte eine Literaturrecherche zu bereits bekannten altersspezifischen Medikationsempfehlungen und arzneimittelbezogenen Problemen für häufig genutzte Arzneimittel im Alter. Dabei wurde insbesondere die Evidenz für ein erhöhtes UAE- und Interaktionsrisiko bei der Anwendung bestimmter Arzneistoffe und Arzneistoffgruppen im höheren Lebensalter betrachtet. Die Recherche erfolgte unter anderem mittels PubMed, des Arzneimittelinformationsprogrammes Micromedex™ (e18), der Fachinformationen der pharmazeutischen Hersteller (www.fachinfo.de), der Therapieleitlinien verschiedener Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) sowie der Daten des Netzwerks der regionalen Pharmakovigilanzzentren (e33). In der Literatur werden für ältere Menschen oftmals unterschiedliche Altersgrenzen definiert, als untere Altersgrenze wurde von den Autoren 65 Jahre festgelegt (10, 12).

(c) Erstellung einer vorläufigen, an den deutschen Arzneimittelmarkt angepassten Liste potenziell inadäquater Medikamente für ältere Menschen

Aus den unter a) und b) gewonnenen Informationen wurde eine vorläufige PIM-Liste mit 131 Arzneistoffen aus 24 verschiedenen Arzneistoffklassen erstellt (*eKasten 1*).

Die an der Auswertung beteiligten Experten erhielten Informationen zu Arzneistoffklassen und einzelnen, möglicherweise ungeeigneten Arzneistoffen. Die Informationen umfassten Angaben zu dem jeweiligen Arzneistoff auf den identifizierten PIM-Listen, Angaben aus den Fachinformationen bezogen auf die Anwendung bei älteren Patienten und eine Zusammenfassung der unter (b) ausgewählten Literatur (n = 359 Literaturstellen), selektiert und geordnet nach den Kategorien der evidenzbasierten Medizin (e34, e35). In der vorläufigen PIM-Liste befanden sich außerdem, soweit vorhanden, altersbezogene Hinweise aus Micromedex™ (e18) und Vorschläge zu potenziellen Therapiealternativen (*eTabelle 1*).

(d) Erstellung der finalen PRISCUS-Liste mittels Expertenbefragung (modifizierte Delphi-Methode)

In Anlehnung an die bisher veröffentlichten internationalen PIM-Listen wurde die deutsche PIM-Liste basierend auf einer Literaturrecherche und einer Expertenbefragung (modifizierte Delphi-Methode) (13, e14, e15) als Konsens entwickelt (*eKasten 3*).

Im Dezember 2008 startete die webbasierte, zwei Befragungsrunden umfassende Delphi-Befragung mit der Kontaktierung von mehr als 50 deutschsprachigen Experten. Davon erklärten 38 Experten aus acht verschiedenen Fachrichtungen (Geriatric, Klinische Pharmakologie, Allgemeinmedizin, Innere Medizin, Schmerztherapie, Neurologie und Psychiatrie sowie Pharmazie) ihr schriftliches Einverständnis zur Teilnahme. Die Identifizierung der Experten erfolgte durch Kontaktierung der Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft. Weitere Teilnehmer konnten durch persönliche Ansprache gewonnen werden.

Zur Bewertung der potenziell unangemessenen Medikation nutzte die Expertengruppe eine 5-Punkte-Skala (e16). Dabei konnte zwischen den Extremen „1: Arzneimittel, die sicher potenziell inadäquat für ältere Patienten sind“ bis „5: Arzneimittel, die ein vergleichbares Risiko für ältere und jüngere Patienten darstellen“ abgestuft bewertet werden. Als neutraler Punkt diente der Wert 3 (unentschiedene Bewertung). Darüber hinaus waren die Experten aufgefordert, für die jeweiligen Arzneistoffe Monitoringparameter (zum Beispiel Laborwertkontrollen), Dosisanpassungen und (überwiegend) medikamentöse Alternativen vorzuschlagen oder auch Komorbiditäten zu benennen, bei deren Vorliegen ein erhöhtes Risiko für mögliche unerwünschte Ereignisse bei Anwendung des jeweiligen Arzneistoffs besteht.

Nach der ersten Befragungsrunde wurde für jeden Arzneistoff der Mittelwert der Likert-Skala und das dazugehörige 95%-Konfidenzintervall (95%-KI) berechnet. Arzneistoffe, deren Obergrenze des 95%-KI unter 3,0 lag, stuften die Autoren als PIM ein. Arzneistoffe, deren Untergrenze des 95%-KI mehr als 3,0 betrug, wurden mit einem vergleichbaren Risiko für jüngere und ältere Patienten eingeordnet. Nur Wirkstoffe, deren 95%-KI den Wert 3,0 umschloss, wurden in der zweiten Befragungsrunde nochmals durch die Experten beurteilt (7, 10). Die Auswertung der zweiten Befragungsrunde erfolgte nach demselben Prozedere. Arzneistoffe, deren 95%-KI den Wert 3,0 auch in der 2. Runde umfasste, wurden als „nicht eindeutig beurteilt“ charakterisiert.

Für einige Arzneistoffe erfolgte aufgrund der Expertenrückmeldungen in der zweiten Runde eine getrennte Bewertung nach Dosierung, Indikation oder Freisetzungsort.

Die Berechnungen erfolgten mit Hilfe des Statistik-Programms SPSS, Version 17 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

eKASTEN 3

Die Delphi-Methode

Die Delphi-Methode wurde in den 1950er Jahren von der RAND-Corporation (RAND, Research and Development) als ein Verfahren zur Informationsgewinnung entwickelt.

Charakteristische Merkmale einer klassischen Delphi-Befragung sind:

- Verwendung eines formalisierten Fragebogens
- Befragung von Experten
- Anonymität der Einzelantworten und der Teilnehmer
- Ermittlung einer statistischen Gruppenantwort und gegebener Begründungen
- Informationen der Teilnehmer über diese Gruppenantwort zu jeder Runde (Feedback)
- (mehrfache) Wiederholung der Befragung bis zum Beispiel die angestrebte Konvergenz der Ergebnisse erreicht ist.

Die Delphi-Methode wird zur Bewertung von Themen und Fragestellungen eingesetzt über die unsicheres oder unvollständiges Wissen existiert (13, e14, e15).