

# Gyógyszer alkalmazás idős korban; potenciálisan nem megfelelő gyógyszerlisták

Prof. Dr. Soós Gyöngyvér, dr. Viola Réka

Szegedi Tudományegyetem Gyógyszerésztudományi Kar, Klinikai Gyógyszerészeti Intézet

Az Amerikai Geriátria Társaság folyóiratának 2019 januári számában megjelent a **Beers lista** legújabb változata: „American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria® for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults” címmel. (1) Ennek kapcsán gondoljuk hasznosnak áttekinteni az idős betegek részére történő gyógyszerválasztást segítő PIM listákat.

A XX. század utolsó évtizedeiben a gyógyszerfogyasztás növekedése általános tendencia, ami a lakosság idősödése mellett feltehetően a nagyszámú új és hatásos gyógyszer megjelenésével, az evidenciákra épülő klinikai irányelvek és farmakoterápiás ajánlások változásaival, a preventív kezelési lehetőségek bővülésével függött össze. **A halmozott gyógyszeresedés, a polifarmácia – definíció szerint általában legalább 5-féle, vagy a klinikai kép alapján indokoltnál többféle gyógyszer egyidejű szedése** – elsősorban az idősek körében gyakori jelenség. Ez magyarázható az időskorra jellemző komorbiditással, így a többféle gyógyszer egyidejű szedése indokolt, de a különböző támadáspontú és eliminációjú gyógyszer párhuzamos alkalmazása több tanulmány szerint kapcsolatban állhat a geriátriai betegek romló funkcionális állapotával, gyakori kórházi kezelésekkal és idő előtti halálalással is.

Az idős betegek gyógyszeralkalmazásából eredő problémáinak csökkentése érdekében születtek meg azok az ajánlások, amelyek a számukra potenciálisan veszélyt jelentő gyógyszeres terápiákra hívják fel a figyelmet. Feltételesen nem megfelelő gyógyszereknek (**Potentially Inappropriate Medications – PIM**) tekinthetők azok a szerek, amelyek alkalmazásának kockázata meghaladja a várható klinikai előnyt, amennyiben azokat idős betegeknél alkalmazzák és nem helyettesíthetők más, jobban tolerálható szerekkel.

**A potenciálisan nem megfelelő gyógyszerek szűrése történhet explicit és implicit módon.** Implicit mérési mód például a Medication Appropriateness Index (MAI) számítása. Tíz, a beteg komplex terápiájával kapcsolatos kérdést három pontos Likert-skálán méri, majd a súlyozott score-ok

összesítése alapján történik a terápia megfelelőségének megítélése. A módszer betegközpontú, a beteg teljes gyógyszerelését figyelembe veszi. Hátránya azonban, hogy alkalmazása bonyolult, rendkívül időigényes, továbbá a felhasználása az alkalmazó szaktudástól és a klinikai gyakorlatától nagymértékben függő.

Az explicit eszközök kritériumokra épülnek, a napi klinikai gyakorlatban standardként alkalmazható „gyógyszerlisták”. Alapvetően gyógyszer és betegközpontúak. Hátrányuk, hogy az új hatóanyagok megjelenésével párhuzamosan állandó frissítést igényelnek. (2)

Az explicit eszközök között a **legismertebb a „Beers lista”**. **Legelső verzióját elsőt 1991-ben** publikálta az Amerikai Geriátriai Társaság.

Elsődlegesen az USA-beli idősotthonokban lakók ellátásának javítása céljából fejlesztették ki, de ezt később egyéb körülmények között élő idős populációra is kiterjesztették.

Az első Beers’ lista nyomán több ország is megalkotta saját, nemzeti listáját, melyek az adott ország gyógyszerkincséhez igazodnak valamint a szerkezet és tartalom folyamatos fejlesztésével a rutin klinikai alkalmazhatóság növelését célozzák.

A francia nemzeti lista (**Laroche lista**) 2007-ben került publikálásra. Harmincnégy explicit kritériumot tartalmaz a 75 év feletti populáció részére a potenciálisan nem javasolt gyógyszerek vonatkozásában. A listában szereplő hatóanyagok/hatóanyagcsoportok időskorban történő alkalmazásának „nem megfelelőségét” indoklással alátámasztja, továbbá terápiás alternatívára is ajánlást tesz. (3)

2010-ben jelent meg a német nemzeti lista (**Priscus**) a Német Egészségügyi Minisztérium ösztönzésére. A 18 hatástani csoportba tartozó 83 hatóanyag vonatkozásában a lista nem csak indoklást és terápiás alternatívát tartalmaz, hanem ajánlásokat tesz dózis módosításokra ill. a terápia időtartamának módosítására, ha a gyógyszer alkalmazását mégis szükségesnek ítéli a kezelőorvos. Figyelmeztet továbbá arra, hogy mely társbetegség megléte esetén nem javasolt az adott szer alkalmazása idős betegeknél. (4)

Az osztrákok 2012-ben publikálták először nemzeti listájukat (**Mann lista**). A 73 hatóanyagot tartalmazó lista terápiás alternatívákra ajánlást tesz, azonban dózis és terápiás időtartam módosításokra nem tér ki. (5)

2015-ben publikálásra került egy nemzetközi együttműködés keretében kifejlesztett lista, az **EU(7)-PIM**. Hét európai ország szakértői vettek részt a fejlesztésben. Az előbbieken említettekhez viszonyítva ez a lényesen terjedelmesebb lista 283 hatóanyagot sorol PIM kategóriába. A PIM indoklása mellett ajánlást ad egyes hatóanyagok időskori alkalmazásának speciális körülményeiről, mint pl. dózismódosítás, a terápiás alternatívákról valamint hivatkozást tartalmaz arra vonatkozóan, hogy mely nemzeti listák tartalmazzák az adott szereket. (6)

Az angol nemzeti lista (**STOPP/START**) első verziója 2008-ban jelent meg. Azóta ennek is publikálták a frissített második verzióját. A lista szerkezetében némileg eltér a fent említettektől. 84 ún. stop kritériumot és 34 start kritériumot tartalmaz. Az ajánlások nem hatóanyagokként kerülnek megfogalmazásra, hanem szervrendszerenként és hatástani csoportonként adja meg *a nem javasolt és javasolt szereket. Ez utóbbi szintén novum a fentiekhez képest, miszerint felhívja a figyelmet olyan gyógyszerekre is, amelyek adása (kontraindikáció hiányában) idős korban javasolt (pl.: pneumococcus vakcináció).* (7,8)

A fentiek alapján látható, hogy az egyes nemzeti listák terjedelmében jelentősebb különbségek vannak azonban a kidolgozás módszertana (Delphi módszer) és a szakmai alapelvek azonosak. A PIM listára kerülés leggyakoribb indoka között szerepel az antikolinerg mellékhatások (constipatio, vizeletretenció, szájszárazság, látászavarok), központi idegrendszeri mellékhatások (szedáció, zavartság, szédülés), extrapiramidális hatások (Parkinson szerű tünetek, dystonia, akathisia és tardiv dyskinesia), orthostaticus hypotoniát okozó hatás valamint gastrointestinális mellékhatások.

Ismerve a hazai demográfiai helyzetet és a gyógyszerfogyasztási mutatókat 2012-ben munkacsoportunk arra az elhatározásra jutott, hogy (a hosszadalmas Delphi-módszer helyett) elvégzi a már publikált PIM-listák szintézisét a hazai gyógyszerkincsre adaptálva; 2012-es Beers-listát „gold standard”-nak tekintve, de az amerikai és európai különbségeket ismerve, a hozzánk közelebb álló francia, német és az osztrák ajánlásokat foglaltuk össze.

A közleményünkben szereplő 95 hatóanyag közül mindössze nyolcat tekint mind a négy lista PIM-nek, azaz ezek vonatkozásában volt teljes mértékű nemzetközi konszenzus: amitriptylin, diazepam,

digoxin, indomethacin, nem-retard nifedipin, oxybutinin, pentoxyfillin, ticlopidin. (9)

### **PIM listák kidolgozásának módszere**

A Beers listák, valamint a későbbi európai ajánlások összeállítása EBM módszertannak megfelelő szisztematikus irodalomkeresést követően ún. Delphi módszerrel történt.

A Delphi módszert az Amerikai Egyesült Államokban (Rand Corporation) dolgozták ki az 1950-es években, szakértői konszenzus optimalizálása érdekében. A módszer többszintű, több körű szakértői lekérdezésen alapul. Első lépése a témának megfelelő strukturált kérdőív kidolgozása, melyet a vizsgálni kívánt terület szakértőjéhez juttatják el. A visszaküldött válaszokat összesítik és a második ill. többedik kérdés során a szakértők az előző „kör” vélemény-megoszlásainak ismeretében válaszolnak újra, alakítják véleményüket: azaz visszacsatolásként folyamatosan pontos képet kapnak az előző adatfelvétel eredményeiről. A szakértői vélemények összegyűjtése természetesen névtelenül történik. A munka tehát több lépcsőben addig folytatódik, amíg az előre meghatározott egyetértési szintű megoldás megszületik. A módszer viszonylag hosszadalmas lehet, viszont hatalmas előnye, hogy az illetékes szakértők konszenzusával zárul.

### **Beers listák evolúciója**

1991-es Beers kritériumok még nem vették tekintetbe az alkalmazott gyógyszer dózisát az adagolási módot és azt sem hogy a kezelendő betegnek milyen egyéb pathológiai elváltozásai vannak, hanem a hatóanyagokat - kizárólag farmakológiai szempontok szerint elemezve kerültek megfogalmazásra az explicit kritériumok. **Az Amerikai Geriátriai Társaság a téma fokozott jelentőségének elismeréseként 2011-ben interdiszciplináris szakértői csoportot hozott létre a kritériumrendszer fejlesztésére. és rendszeres, három évenkénti felülvizsgálatára:** 2012 után 2015 és 2018-ban is elkészültek az újtott változatok.

### **A kritériumok összeállítása az alábbi szempontok szerint történik:**

- 1) a gyógyszer/gyógyszercsoport alkalmazása általában kerülendő, mert a szer hatástalan, vagy indokolatlanul magas kockázatot jelent időseknél;
- 2) a dózis, az adagolási mód, a kezelési időtartam döntően befolyásolja szer idősekre való hatását;
- 3) az adott gyógyszer alkalmazása nem javallott bizonyos betegségek fennállásakor (pl. veseelégtelenség, májelégtelenség) annak ellenére, hogy használata egyébként idős egyéneknél elfogadható.

Valamennyi ajánlás mellett feltüntetésre kerül az adott az alátámasztó evidenciák szintje és ebből következően az ajánlás erőssége is.

A bevezetésben jelezett közleményben is a fenti szempontnak megfelelő táblázatokban foglalják össze a szakértői csoport ajánlásait:

Az első táblázat a hagyományos megközelítés: a hatóanyagok, gyógyszercsoportok – összesen 115 – idős kori alkalmazási probléma magyarázata. Kiemelhető ezek közül a proton pumpa gátlók, mint csoport szerepeltetése: valamennyi ide tartozó hatóanyag / gyógyszerkészítmény 8 hetet meghaladó használat esetén a *Clostridium difficile* fertőzést, a kalcium felszívódási zavar és ebből következő csonttörést jelölik problémának. A NSAID csoport esetében a GI vérzés fokozott kockázata a indokolja alternatív terápia illetőleg korlátozott ideig történő alkalmazást.

A következő táblázatban az idős korra jellemző betegségek terápiájában alkalmazható szerekkel kapcsolatos fenntartásokat foglalják össze. Külön összeállításban található a vese funkció romlása esetére vonatkozó ajánlások.

A gerontológiában alkalmazott gyógyszerek közötti jellemző interakciók, nem kívánt kölcsönhatások összefoglalása először a 2015-ös kiadásban szerepelt, és ezt az új kiadásban tovább bővítették. Kettőt érdemes kiemelni ezek közül, amelyek a hazai gyakorlatban is nagy valószínűséggel fordulhatnak elő: Teofillin kezelés mellett alkalmazott ciprofloxacinnal metabolizáló enzim gátló tulajdonsága következtében a teofillin toxicitását fokozza.

Perifériás alfa-blokkoló típusú vérnyomás-csökkentő és kacsdiuretikummal való kombinációja idős nőknél az inkontinencia rizikóját fokozza.

Megjegyzendő, hogy amint a korábbi változatokban, úgy a mostaniban is számos, az európai piacon nem jelenlévő, a klinikai gyakorlatban nem használt gyógyszer is szerel.

### Összegzés

Méltán vetődhet fel a kérdés, hogy vajon a PIM listák több mint 25 éves létezésével teljesült-e az összeállításukkor megfogalmazott célkitűzés? Mérhető, igazolható-e az idős betegek részére történő gyógyszerrendelés minőségének javulása?

A listák retrospektív elemzésekben való alkalmazása ma már széles körben alkalmazott, megkerülhetetlen módszertani elem, de a napi gyógyszerrendelési gyakorlatba való beemeléssel és annak eredményességéről kevésbé olvashatunk, jóllehet kifejezetten gyakorló klinikusok számára készült/készültek terápiás döntés-támogató céllal. Az is tény, hogy a terápiás ajánlások mellőzése nem von/vonhat maga után büntetést, hiszen az egyedi betegellátásnál figyelembe veendő valamennyi szempont nem általánosítható, ajánlásokba tökéletesen nem megfogalmazható. Mégis a PIM táblázatok elektronikus gyógyszerrendelő programokba való beépítés esetén jelentős segítséget adhatnak/adhatnak a nemzeti gyógyszerkincsekhez adaptált és rendszeresen frissített listák.

### Irodalom:

1. American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel: American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria® for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc.* 2019 Apr;67(4):674-694.
2. Kaufmann CP, Tremp R, Hersberger KU, Lampert ML: Inappropriate prescribing: a systematic overview of published assessment tools. *Eur J Clin Pharmacol.* 2014 Jan;70(1):1-11.
3. Laroche ML, Charmes JP, Merle L: Potentially inappropriate medications in the elderly: a French consensus panel list. *Eur J Clin Pharmacol.* 2007 Aug;63(8):725-31.
4. Holt S, Schmiedl S, Thürmann PA. Potentially inappropriate medications in the elderly: the PRISCUS list. *Dtsch Arztebl Int.* 2010 Aug;107(31-32):543-51.
5. Mann E, Böhmendorfer B, Frühwald T, és mtsai: Potentially inappropriate medication in geriatric patients: the Austrian consensus panel list. *Wien Klin Wochenschr.* 2012 Mar;124(5-6):160-9.
6. Renom-Guiteras A, Meyer G, Thürmann PA. The EU(7)-PIM list: a list of potentially inappropriate medications for older people consented by experts from seven European countries. *Eur J Clin Pharmacol.* 2015 Jul;71(7):861-75.
7. Gallagher P, O'Mahony DSTOPP (Screening Tool of Older Persons' potentially inappropriate Prescriptions): application to acutely ill elderly patients and comparison with Beers' criteria. *Age Ageing.* 2008 Nov;37(6):673-9.
8. O'Mahony D, O'Sullivan D, Byrne S, és mtsai: STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. *Age Ageing.* 2015 Mar;44(2):213-8.
9. Bor A, Matuz M, Doró P, Viola R, Soós Gy.: Az időskori gyógyszeralkalmazás problémái *Orv-Hetilap* 2012 153. / 49. 1926–1936.