

// Antihistaminika der ersten Generation – Risikoaspekte bei älteren Menschen und Diskussion zur Verkaufsabgrenzung //

A. BLUMBERG

S. CHATTERJEE

E. KOMMAS

M. HUBER

(BfArM)

Die Antihistaminika der ersten Generation umfassen als Arzneimittelgruppe eine Vielzahl von Wirkstoffen, die größtenteils bereits seit Jahrzehnten in der Medizin Verwendung finden. Weithin bekannte Vertreter dieser Arzneimittelgruppe sind z.B. Doxylamin, Dimenhydrinat und Diphenhydramin. Die Wirkstoffe sind ZNS*-gängig und wirken zentralnervös antiemetisch und sedierend. Die entsprechenden Arzneimittel werden heute daher hauptsächlich in zwei Indikationsgebieten eingesetzt – als Schlafmittel sowie zur Behandlung von Übelkeit/Erbrechen einschließlich Kinetosen. Der Einsatz als Antiallergikum spielt aufgrund der Verfügbarkeit nebenwirkungsärmerer Alternativen in diesem Indikationsgebiet nur noch eine untergeordnete Rolle. Die nachfolgenden Ausführungen haben zum Ziel, den gegenwärtigen Diskussions- und Kenntnisstand im Zusammenhang mit der Anwendung von Antihistaminika der ersten Generation bei älteren Menschen darzustellen und für potenzielle Anwendungsrisiken in dieser Altersgruppe zu sensibilisieren.

DISKUSSIONEN ZUR VERKAUFSABGRENZUNG

Einige der oral anzuwendenden Antihistaminika der ersten Generation (Doxylamin, Chlorphenamin, Clemastin, Dimenhydrinat, Diphenhydramin, Dimetinden, Triprolidin) sind in Deutschland nicht verschreibungspflichtig, die entsprechenden Arzneimittel sind somit ohne ärztliche Verordnung in der Apotheke erhältlich. Vor dem Hintergrund insbesondere der sedierenden, aber auch der anticholinergen (Neben-) Wirkungen dieser Antihistaminika wird der Einsatz insbesondere bei älteren Menschen kritisch diskutiert. Die bekannten PIM**-Listen zu Arzneimitteln, die bei der Behandlung Älterer als potenziell ungeeignet angesehen werden (Beers, FORTA, PRISCUS), führen auch Antihistaminika der ersten Generation auf. Vor diesem Hintergrund hat sich der Sachverständigen-Ausschuss (SVA) für Verschreibungspflicht wiederholt auf seinen Sitzungen mit dem Thema Antihistaminika der ersten Generation und der Anwendung bei Älteren beschäftigt.¹⁻⁴ Im Mittelpunkt der Diskussion stand hierbei vor allem die Frage, ob die derzeit apothekenpflichtig verfügbaren Wirkstoffe für die Anwendung bei Menschen ab dem 65. Lebensjahr der Verschreibungspflicht unterstellt werden sollten. Auf der 81. Sitzung des SVA am 27. Juni 2019 wurde ein Antrag auf pauschale Unterstellung der Antihistaminika der ersten Generation als Arzneimittelgruppe unter die Verschreibungspflicht bei Patienten über 65 Jahre abgelehnt. Gleichzeitig votierte der Ausschuss für eine weiterführende Befassung mit der Thematik unter Berücksichtigung der betreffenden Einzelsubstanzen.² Auf den nachfolgenden Sitzungen^{3, 4} wurden die als besonders relevant und wegen des verbreiteten Einsatzes als prioritär zu behandelnden Substanzen Doxylamin, Diphenhydramin und Dimenhydrinat diskutiert. Im Folgenden werden wesentliche Aspekte hierzu dargestellt.

* Zentralnervensystem

**potenziell inadäquate Medikation

Doxylamin

Das in der 82. Sitzung des SVA am 23. Januar 2020³ behandelte Doxylamin, das antiallergische, antiemetische und sedierende Wirkung aufweist, wird in Deutschland aufgrund seiner sedierenden Eigenschaft eingesetzt.

Doxylaminhaltige Monoarzneimittel besitzen die Indikation der symptomatischen Kurzzeitbehandlung von Schlafstörungen, die Ein- und Durchschlafstörungen einschließen. In Deutschland sind verschreibungsfrei acht apothekenpflichtige Arzneimittel zugelassen. Nur ein Arzneimittel, das zur Behandlung von Schlafstörungen von Kindern bis zum vollendeten 18. Lebensjahr eingesetzt wird, unterliegt der Verschreibungspflicht. Die Verschreibungspflicht dieses Arzneimittels geht auf das Votum des SVA auf der 78. Sitzung zurück, Doxylamin zur Behandlung von Schlafstörungen bei Kindern bis zum vollendeten 18. Lebensjahr der Verschreibungspflicht zu unterstellen.⁵

Neben den o. g. Monoarzneimitteln ist Doxylamin in Deutschland in zwei Kombinationsarzneimitteln zur symptomatischen Behandlung von gemeinsam auftretenden Beschwerden wie Kopf-, Glieder- oder Halsschmerzen, Fieber, Schnupfen und Reizhusten infolge einer Erkältung oder eines grippalen Infekts enthalten und soll hier schlafinduzierend wirken. Die tägliche Gesamtdosis ist bei diesen Arzneimitteln mit 7,5 mg deutlich niedriger als bei den Monoarzneimitteln mit einer Tageshöchstdosis von 50–60 mg. Die mit Doxylamin verbundenen Nebenwirkungen sind in erster Linie auf die anticholinergen, aber auch auf die sedierenden Eigenschaften der Substanz zurückzuführen. Es handelt sich hierbei u. a. um Schläfrigkeit, Schwindel, Muskelschwäche, Kopfschmerzen und Sehstörungen. Im Zusammenhang mit diesen Nebenwirkungen wurde ein erhöhtes Risiko für Gleichgewichtsstörungen, Gangstörung, Verwirrheitszustand, Delirium, Stürze und damit verbunden Frakturen jeglicher Art bei älteren Menschen gesehen und die Diskussion (zunächst) auf eine mögliche Sturzassoziation fokussiert.

Eine vom BfArM durchgeführte Analyse der doxylaminassoziierten deutschen Meldungen in der europäischen Nebenwirkungsdatenbank EudraVigilance konnte jedoch keinen belastbaren Beleg für ein erhöhtes Risiko bei Älteren hinsichtlich sturzassoziierter Nebenwirkungen (bei denen u. a. auch Schwindel, Desorientierung und Gleichgewichtsstörungen einbezogen wurden) in Folge von Doxylamineinnahme ableiten. Auch auf der Basis der von den Zulassungsinhabern für doxylaminhaltige Arzneimittel übermittelten Nebenwirkungsdaten aus den firmeninternen Datensätzen ließ sich kein entsprechendes erhöhtes Risiko belegen. Die Mehrheit der ermittelten schwerwiegenden Nebenwirkungen bezogen sich sowohl im Datenpool von EudraVigilance als auch in den Datensätzen der pharmazeutischen Unternehmer auf Suizide und Suizidversuche, bei denen Doxylamin und weitere Arzneimittel in hoher Dosierung eingenommen wurden.

Auch Daten aus Studien, die den Zusammenhang zwischen der Anwendung von Antihistaminika der ersten Generation und Stürzen bei älteren Anwendern untersuchten, lassen aufgrund ihrer Limitationen keine Rückschlüsse auf ein erhöhtes Sturzrisiko bei Älteren zu. Insbesondere die Studie von Alvarez et al.,⁶ welche die Anwendung von Skelettmuskelrelaxantien und Antihistaminika bei Menschen über 65 Jahre untersuchte, war maßgeblich für den Antrag auf Unterstellung der Antihistaminika der ersten Generation unter die Verschreibungspflicht bei Personen über 65 Jahre. Allerdings war Doxylamin nicht Teil der Studienmedikation, zudem weist die Studie etliche Limitationen auf, die ihre Aussagekraft einschränken (s. a. Abschnitt „Diphenhydramin“).

Diphenhydramin

Neben Doxylamin war auch die Sicherheit der Anwendung von Diphenhydramin, insbesondere die Frage eines erhöhten Sturzrisikos bei Älteren, Gegenstand der Diskussion der 82. Sitzung des SVA.³

Wie Doxylamin besitzt auch Diphenhydramin einen sedierenden Effekt. Dieser steht auch hier beim therapeutischen Einsatz im Vordergrund. Der Wirkstoff Diphenhydramin ist in vielen apothekenpflichtigen Monoarzneimitteln zur oralen Anwendung enthalten, die in Form von Tabletten oder Kapseln mit 25 oder 50 mg Wirkstoffgehalt vorliegen. Die Substanz wird vorrangig bei Schlafstörungen (als Monoarzneimittel) wie auch bei erkältungs-/schmerzbedingten Einschlafstörungen (als Kombinationsarzneimittel) verwendet. Die Anwendungsdauer der Schlafmittel ist entsprechend der Produktinformationen auf zwei Wochen begrenzt.

Wie bei den anderen Antihistaminika der ersten Generation sind auch bei Diphenhydramin die laut Produktinformationen häufigsten Nebenwirkungen auf die anticholinergen wie sedierenden Wirkungen zurückzuführen (siehe Doxylamin).

Aus einer vom BfArM durchgeführten Analyse der europäischen Nebenwirkungsdatenbank EudraVigilance zur Altersverteilung von Nebenwirkungsmeldungen sowie aus einer Analyse zusätzlicher Daten, die den Herstellern* vorlagen, war kein erhöhtes Risiko für Ältere (insbesondere was Stürze anbelangt) unter Diphenhydramineinnahme ableitbar. Dies traf sowohl auf die kumulative Auswertung wie auch ergänzende Einzelfallanalysen zu.

Neben der Analyse der Nebenwirkungsdaten wurden verschiedene, häufig zitierte Publikationen einschließlich PIM-Listen hinsichtlich der Frage eines erhöhten Sturzrisikos älterer Menschen bei der Anwendung von Diphenhydramin untersucht.^{6–14} Bei genauerer Betrachtung der einzelnen Publikationen zeigte sich, dass die veröffentlichten Studien mit zahlreichen Limitationen (beispielsweise geringe Patienten-/Subgruppengrößen, eine zu kurze Studien-/Beobachtungsdauer, keine Altersstratifizierung oder Berücksichtigung von Störfaktoren [Confoundern]) behaftet sind, sodass die Ableitung eines erhöhten Sturzrisikos hieraus nicht möglich ist.

Diese eingeschränkte Datenlage reflektiert auch die S3-Leitlinie „Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen“ der DGSM,¹⁵ in der zur Anwendung von Antihistaminika (Diphenhydramin, Doxylamin, Hydroxyzin und Promethazin) aufgrund unzureichender Datenlage keine Empfehlung ausgesprochen wird.

Dimenhydrinat

Die sichere Anwendung von Dimenhydrinat, das nach seiner Aufnahme vollständig in seine Bestandteile Diphenhydramin und 8-Chlortheophyllin dissoziiert,¹⁶ war Gegenstand der 83. Sitzung des SVA am 26. Januar 2021.⁴ Im Mittelpunkt der Betrachtungen stand dabei eine mögliche Assoziation von Dimenhydrinat als anticholinerg wirkender Substanz und dem Auftreten kognitiver Funktionsstörungen bei Menschen ab 65 Jahre.

Dimenhydrinat wird aufgrund seiner zentral antihistaminerg wirkenden Komponente Diphenhydramin zur Prophylaxe und symptomatischen Therapie von Übelkeit und Erbrechen unterschiedlicher Genese, insbesondere von Kinetosen, eingesetzt. Die Sektion Pflege der Deutschen Gesellschaft für Palliativmedizin (DGP) empfiehlt in ihrer Leitlinie „Übelkeit und Erbrechen“¹⁷ Dimenhydrinat als Antiemetikum der ersten Wahl bei zentralnervöser Ursache der Übelkeit, einschließlich bewegungsbedingter Übelkeit. Des Weiteren ist der Wirkstoff auch für die Behandlung von Schwindel zugelassen, wobei diese Indikation nachrangig ist (lediglich ein zugelassenes Arzneimittel). Die Empfehlung der S3-Leitlinie

* Das BfArM hatte die pharmazeutischen Unternehmer, die über Diphenhydraminzulassungen zur Behandlung von Einschlaf- und Durchschlafstörungen in Deutschland verfügen, u. a. um Übermittlung aller ihnen vorliegenden Nebenwirkungsfälle gebeten.

„Akuter Schwindel in der Hausarztpraxis“¹⁶ lautet wie folgt: „Dimenhydrinat als Einzelsubstanz sowie Betahistin* als Einzelsubstanz oder Dimenhydrinat in Kombination mit Cinnarizin haben einen nachweisbaren Nutzen bei vertretbaren unerwünschten Wirkungen – sollten also dann kurzfristig gegeben werden, wenn eine Indikation dafür gesehen wird.“

Derzeit sind in Deutschland eine Vielzahl dimenhydrinathaltiger Arzneimittel zugelassen. Bei der überwiegenden Mehrheit handelt es sich um nicht verschreibungspflichtige Monoarzneimittel mit 50 mg Wirkstoffgehalt (Kapseln und Tabletten). Die vorgegebene Dauer der Anwendung ist auf wenige Tage begrenzt, die einzunehmende Höchstdosis beträgt bei Erwachsenen 300 mg und bei Kindern 150 mg Dimenhydrinat täglich. Daneben gibt es einige Arzneimittel mit geringerem Wirkstoffgehalt (u. a. zur Anwendung bei Kindern) und solche mit höherem Wirkstoffgehalt (z. B. Retardformulierungen mit 150 mg/Kapsel).

Das Nebenwirkungsprofil von Dimenhydrinat entspricht dem der anderen anticholinerg wirkenden Antihistaminika dieser Generation und ist kausal in erster Linie auf die Diphenhydraminkomponente zurückzuführen (s. o.), was sich entsprechend in den Nebenwirkungsangaben der Produktinformationen widerspiegelt.

Eine Evaluierung der Daten aus EudraVigilance (kumulativ wie auf Einzelfallebene) zeigte für Dimenhydrinat – ebenso wie für Doxylamin und Diphenhydramin – kein erhöhtes Risiko für Ältere. Eine relative Häufung von mit Kognitionsdefiziten assoziierten Nebenwirkungsverdachtsfällen bei Menschen ab 65 Jahre ließ sich nicht finden. Es ist jedoch darauf hinzuweisen, dass die Fallzahl an Nebenwirkungsverdachtsfällen insgesamt im mittleren dreistelligen Bereich lag und damit sehr niedrig war. Der Anteil der Fälle, bei denen die Patienten 65 Jahre oder älter waren, betrug nur knapp über zehn Prozent.

Eine umfassende Analyse der wissenschaftlichen Literatur, einschließlich der etablierten PIM-Listen, führt aus Sicht des BfArM zu folgender Einschätzung:

Die drei PIM-Listen – PRISCUS-Liste, Beers-Liste und FORTA-Liste^{8, 18, 19} – raten von der Anwendung von Dimenhydrinat bei Älteren aufgrund des Risikos anticholinergischer Nebenwirkungen ab. In Ermangelung konkreter Studien griffen die Listen bei dieser Einschätzung auf die klinische Expertise von insgesamt etwa 40 Experten zurück, die mittels etablierter Methoden eingeholt wurde.

Die PRISCUS-Liste,¹⁸ die zuletzt 2011 aktualisiert wurde, beruft sich zudem auf die französische PIM-Liste von Laroche et al.,²⁰ die eine entsprechende Empfehlung zur eingeschränkten Anwendung bei Menschen ab 75 Jahre aussprach. Menschen unterhalb dieser Altersgrenze wurden hinsichtlich des Gefährdungsgrades von Arzneimittelnebenwirkungen als gleichzusetzen mit Patienten mittleren Alters eingestuft. Auch die Einschätzung von Laroche et al. geht ausschließlich auf Expertenmeinung zurück.²⁰

Die Beers-Liste betont zudem die Gefahr kognitiver Beeinträchtigung bis hin zu Demenz, die bei Anwendung aller Anticholinergika bestünde. Diese Gefahr wird für 52 Wirkstoffe einschließlich Dimenhydrinat gesehen. Die Autoren der Beers-Liste stützen sich dabei auf zwei Studien:

- Fox et al.²¹: Hierbei handelt es sich um einen systematischen Review der wissenschaftlichen Literatur mit dem Ziel, den Effekt von Arzneimitteln mit anticholinergen Eigenschaften auf kognitive und körperliche Fähigkeiten, Delirium und Mortalität zu untersuchen. Laut der Autoren gibt es eine starke Evidenz dafür, dass Patienten, die eine Vielzahl anticholinerg wirkender Medikamente einnehmen, kognitive Beeinträchtigungen erleiden können. Die Autoren verweisen jedoch darauf,

* Indikation: bei Menièreschem Symptomenkomplex

dass die eingeschlossenen Studien sehr heterogen seien und eine Reihe von Limitationen, z. B. hinsichtlich der Messmethoden für kognitive Einschränkungen, aufwiesen. Zudem werden in der Publikation z. B. keine Angaben gemacht, wie viele Anticholinergika Gegenstand der Studien waren, welche anticholinergen Wirkstoffe in welcher Dosierung und Indikation untersucht wurden und ob es wirkstoffabhängige Abstufungen im Effekt gab.

- Gray et al.²²: Die Autoren untersuchten den Effekt anticholinerg wirkender Substanzen auf das Auftreten von Demenz und Alzheimer bei 3.434 Menschen ≥ 65 Jahre aus einem US-amerikanischen Versorgungssystem. Die Autoren postulieren eine Assoziation zwischen dem Auftreten von Demenz und dem Ausmaß der Anticholinergika-Exposition (angegeben als „Total Standardized Daily Dose“). Jedoch machen sie keine Angaben, welche anticholinergen Wirkstoffe konkret in welchen Mengen eingenommen wurden, auch verzerrende Einflüsse durch protopathischen* Bias und andere Confounder können nicht ausgeschlossen werden. Insgesamt ist die Aussagekraft der Studie, insbesondere angesichts der niedrigen/nicht gegebenen statistischen Signifikanz ihrer Ergebnisse, begrenzt.

Im Jahr 2018 beurteilte das Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) ein Signal, das eine Publikation von Richardson et al. ausgelöst hatte.^{23, 24} Auch Richardson et al. sahen ein erhöhtes Risiko für Demenzerkrankungen bedingt durch eine gesteigerte Exposition gegenüber verschiedenen anticholinergen Wirkstoffen. Die Antihistaminika der ersten Generation, einschließlich Diphenhydramin bzw. Dimenhydrinat und Doxylamin, waren (als ebenfalls anticholinerge Wirkstoffe) allerdings nicht Gegenstand der Publikation. Der PRAC kam in seiner Bewertung zu dem Schluss, dass die vorliegenden Daten keine regulatorischen Konsequenzen rechtfertigen. Die Zulassungsinhaber wurden aufgefordert, das Signal weiterhin engmaschig zu überwachen.

Im Jahr 2019 folgten zwei weitere Publikationen zu der Thematik, die umfangreicher diskutiert wurden (Coupland et al.²⁵ und Joung et al.²⁶). Beide Publikationen beschreiben einen substanz- und expositionsabhängigen Effekt von Anticholinergika auf das Auftreten von Demenzerkrankungen. Auch diese beiden Studien lassen keine gesicherten Rückschlüsse auf eine entsprechende Assoziation zu. Der beobachtete Effekt in beiden Studien dürfte in erster Linie auf die Wirkstoffe zurückzuführen sein, die mit einem protopathischen Bias oder anderen (Indikations-) Confoundern behaftet sind. Darüber hinaus sehen Coupland et al. keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der z. T. jahrelangen Einnahme von Antihistaminika (einschließlich Diphenhydramin) und Demenz. Die Ergebnisse zu den Antivertiginosa/Antiemetika (der Klasse von Anticholinergika, der Dimenhydrinat zugeordnet wurde) waren in der Studie von Coupland et al. eher widersprüchlich, auch hier fand sich kein Anhaltspunkt für einen direkten proportionalen Zusammenhang von Expositionsdauer und dem Risiko des Auftretens kognitiver Erkrankungen.

Beispielhaft sollen im Folgenden relevante Punkte der Studie von Coupland et al.,²⁵ die international als gut geplante und gut durchgeführte Studie gilt, dargestellt werden, wie sie auch Andrade 2019²⁷ in seiner kritischen Auseinandersetzung mit der wissenschaftlichen Literatur zum Thema der Einflussnahme anticholinergischer Substanzen auf die Ausbildung degenerativer Erkrankungen des Gehirns identifizierte:

- Die Studie zeigt substanzbezogen unterschiedliche Effekte auf. Die ursprüngliche Hypothese einer substanzunabhängigen Kognitionsschädigung durch Anticholinergika wird dadurch infrage gestellt.

* Ein protopathischer Bias tritt auf, wenn ein Arzneimittel für ein frühes Symptom einer noch nicht diagnostizierten Erkrankung angewendet wird. Dies kann zu falschen Schlussfolgerungen führen.

- Neuronale Veränderungen im Kontext der Pathogenese von Depression und Schizophrenie, die wiederum für eine spätere Demenzerkrankung prädisponieren, können eine mögliche Erklärung für den beobachteten Zusammenhang zwischen der Einnahme von Antidepressiva und Antipsychotika, für welche die Ergebnisse der Studie einen von der Expositionshöhe unabhängigen Effekt postulieren, und dem Auftreten von Demenz im Sinne eines protopathischen Bias sein.
- Andrade sieht es vom Standpunkt der Pathogenese aus als unwahrscheinlich an, dass eine Exposition von teilweise nur wenigen Tagesdosen ausreichend sein soll, um solch tiefgreifende Schäden am Gehirn zu verursachen, dass sie in einer Demenz resultieren.
- Nach Ansicht von Coupland et al. ist das Risiko für die Entwicklung einer vaskulären Demenz unter Anticholinergika-Exposition deutlich höher als die für Alzheimer. Dies widerspricht verschiedenen anderen Publikationen, wonach es keine Hinweise auf vaskuläre Effekte gibt.

FAZIT

Die Antihistaminika der ersten Generation Doxylamin, Diphenhydramin und Dimenhydrinat werden seit Jahrzehnten in großem Umfang im OTC*-Bereich angewendet. Das Wirkungs- und Nebenwirkungsprofil wird durch die anticholinergen und sedierenden Eigenschaften bestimmt und ist gut bekannt. Aufgrund dieser Eigenschaften der Arzneimittel und der daraus potenziell resultierenden Einschränkung der Kognition und Erhöhung der Sturzanfälligkeit wird ihr Einsatz bei Patientinnen und Patienten ab 65 Jahre durchaus kritisch diskutiert. Die Abgabe der entsprechenden Arzneimittel ohne ärztliche Verordnung war daher Gegenstand der Diskussion verschiedener Sitzungen des SVA. Bezüglich der Wirkstoffe Doxylamin und Diphenhydramin empfahl der SVA auf seiner 82. Sitzung, diese zur Behandlung von Schlafstörungen bei Erwachsenen ab dem 65. Lebensjahr der Verschreibungspflicht zu unterstellen. Diese Empfehlung richtet sich an den Ordnungsgeber, das Bundesministerium für Gesundheit. Für Dimenhydrinat votierte der SVA basierend auf dem gegenüber Doxylamin und Diphenhydramin differenten Indikationsgebiet (vorrangig Übelkeit/Erbrechen einschließlich Kinetosen) und der damit potenziell verbundenen kurzen Einnahmedauer auf seiner 83. Sitzung nicht für eine Unterstellung unter die Verschreibungspflicht für ältere Personen.

Die kritische Einschätzung bezüglich der Antihistaminika der ersten Generation reflektieren auch die verschiedenen PIM-Listen (PRISCUS-, Beers- und die FORTA-Liste), die von einer Anwendung dieser drei Substanzen bei Älteren abraten. Allerdings sind die Empfehlungen überwiegend nicht mit entsprechenden Studiendaten untermauert, sondern basieren auf Expertenmeinung. Nach Ansicht des BfArM ist die vorhandene Datenlage zum Beleg der entsprechenden Risiken auch vor dem Hintergrund der vorhandenen Studien unzureichend. Beispielsweise können Studien wie die von Coupland et al.²⁵, die einen Zusammenhang zwischen Anticholinergika-Exposition und Demenzerkrankungen postulieren, auch dahingehend interpretiert werden, dass die vermehrte Anwendung zumindest einiger dieser Wirkstoffe vielmehr als Indikator für eine bestehende bzw. sich anbahnende Demenzerkrankung zu sehen ist.

* Over the counter

Die für die meisten OTC-Produkte vorgesehene maximale Einnahmedauer von zwei Wochen sollte – insbesondere auch bei der Behandlung von Schlafstörungen – keinesfalls überschritten werden.

REFERENZEN

1. www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Gremien/Verschreibungspflicht/Protokolle/79Sitzung/protokoll_79.html
2. www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Gremien/Verschreibungspflicht/Protokolle/81Sitzung/protokoll_81.html
3. www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Gremien/Verschreibungspflicht/Protokolle/82Sitzung/protokoll_82.html
4. www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Gremien/Verschreibungspflicht/Protokolle/83Sitzung/to_Vpflicht_83Sitzung.html
5. www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/Gremien/Verschreibungspflicht/Protokolle/78Sitzung/protokoll_78.html
6. Alvarez CA et al.: Association of skeletal muscle relaxers and antihistamines on mortality, hospitalizations, and emergency department visits in elderly patients: a nationwide retrospective cohort study. *BMC Geriatrics*. 2015;15(1):2
7. Agostini JV et al.: Cognitive and other adverse effects of diphenhydramine use in hospitalized older patients. *Arch Intern Med*. 2001;161:2091-2097
8. American Geriatrics Society 2015 Beers Criteria Update Expert Panel: American Geriatrics Society 2015 Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc*. 2015;63(11):2227-2246
9. Glass JR et al.: Effects of 2-week treatment with temazepam and diphenhydramine in elderly insom-

niacs: a randomized placebo-controlled trial. *J Clin Psychopharmacol*. 2008;28:182-188

10. Kudo Y et al.: Clinical evaluation of diphenhydramine hydrochloride for the treatment of insomnia in psychiatric patients: a double-blind study. *J Clin Pharmacol*. 1990;30:1041-1048

11. McEvoy LK et al.: Characterizing impaired functional alertness from diphenhydramine in the elderly with performance and neurophysiologic measures. *Sleep*. 2006;29:957-966

12. Morin CM et al.: Valerian-hops combination and diphenhydramine for treating insomnia: a randomized placebo-controlled clinical trial. *Sleep*. 2005;28:1465-1472

13. Rickels K et al.: Diphenhydramine in insomniac family practice patients: a double-blind study. *J Clin Pharmacol*. 1983;23:234-242

14. Schroeck JL et al.: Review of Safety and Efficacy of Sleep Medicines in Older Adults. *Clin Ther*. 2016;38(11):2340-2372

15. DGSM: S3-Leitlinie – Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen. Kapitel „Insomnie bei Erwachsenen“ Update

2016; www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/063-003l_S3_Insomnie-Erwachsene_2018-02-verlaengert.pdf

16. DEGAM: DEGAM-Leitlinie Nr. 17 – Akuter Schwindel in der Hausarztpraxis. S3-Leitlinie. Stand: 11/2015, redaktionell überarbeitet 4/2018; www.degam.de/degam-leitlinien-379.html

17. DGP, Sektion Pflege: Leitlinie Übelkeit und Erbrechen. (Stand: 06/2014); www.dgpalliativmedizin.de/images/stories/pdf/Leitlinie_%C3%9Cbelkeit_Erbrechen_end.pdf

18. Holt S et al.: Potenziell inadäquate Medikation für ältere Menschen. Die PRISCUS-Liste. *Dtsch Arztebl Int*. 2010;107(31-32): 543-551

19. FORTA-Liste (Stand: 08.01.2021); www.umm.uni-heidelberg.de/klinische-pharmakologie/forschung/forta-projekt-deutsch/

20. Laroche ML et al.: Potentially inappropriate medications in the elderly: a French consensus panel list. *Eur J Clin Pharmacol*. 2007;63:725-731

21. Fox C et al.: Effect of medications with anti-cholinergic properties on cognitive function, delirium, physical function and mortality: a systematic review.

Age and Ageing. 2014; 43:604-615

22. Gray SL et al.: Cumulative Use of Strong Anticholinergic Medications and Incident Dementia. *JAMA Intern Med*. 2015;175(3):401-407

23. PRAC: PRAC recommendations on signals. Adopted at the 9-12 July 2018 PRAC meeting. www.ema.europa.eu/documents/prac-recommendation/prac-recommendations-signals-adopted-9-12-july-2018-prac-meeting-en.pdf (abgerufen am 05.11.2020)

24. Richardson K et al.: Anticholinergic drugs and risk of dementia: case-control study. *BMJ*. 2018; 361:k1315

25. Coupland CAC et al.: Anti-cholinergic Drug – Exposure and the Risk of Dementia: A Nested Case-Control Study. *JAMA Intern Med*. 2019;179(8):1084-1093

26. Joung KI et al.: Association of Anticholinergic Use with Incidence of Alzheimer's Disease: Population-based Cohort Study. *Sci Rep*. 2019;9(1):6802

27. Andrade C: Anticholinergic drug exposure and the risk of dementia: there is modest evidence for an association but not for causality. *J Clin Psychiatry*. 80(4):19f13000

Die Schwierigkeit in der Interpretation solcher Studien reflektieren auch die Bewertungen und Empfehlungen des PRAC zum entsprechenden Signalverfahren im Jahr 2018. Die Notwendigkeit weiterer Studien und eines intensivierten Monitorings entsprechender Berichte wurde unterstrichen.²³

Insgesamt gibt es aus Sicht des BfArM für die untersuchten Antihistaminika der ersten Generation – Doxylamin, Diphenhydramin und Dimenhydrinat – keine neuen belastbaren Daten, die es erforderlich erscheinen lassen und rechtfertigen, die Anwendung dieser Substanzen bei Menschen ab 65 Jahren der Verschreibungspflicht zu unterstellen. Verglichen mit der langen, etablierten Anwendung dieser drei Antihistaminika gibt es kaum Nebenwirkungsfälle. Aus den wenigen Verdachtsfällen lässt sich, weder nach kumulativer noch nach einzelfallbasierter Auswertung, ein erhöhtes Risiko für ältere Menschen ableiten. Ebenso fehlen belastbare Studiendaten. Aufgrund der anticholinergen und sedierenden Effekte dieser Wirkstoffe besteht aber das potenzielle Risiko dosisabhängiger Nebenwirkungen, insbesondere bei Älteren. Die Arzneimittel sollten daher bei älteren Menschen unter strikter Beachtung der Angaben in den Produktinformationen und so kurz wie möglich angewendet werden. Die für die meisten OTC-Produkte vorgesehene maximale Einnahmedauer von zwei Wochen sollte – insbesondere auch bei der Behandlung von Schlafstörungen – keinesfalls überschritten werden. Eine intensivierte Kommunikation der Thematik, einschließlich der Patientenaufklärung durch Apotheken wie Hersteller, erscheint als ein wesentlicher Aspekt zur Risikominimierung.