

Originalarbeit

Potenziell inadäquate Medikation für ältere Menschen: PRISCUS 2.0

Erste Aktualisierung der PRISCUS-Liste

Nina-Kristin Mann, Tim Mathes, Andreas Sönnichsen, Dawid Pieper, Elisabeth Klager, Mahmoud Moussa, Petra A. Thürmann

Lehrstuhl für
Klinische
Pharmakologie,
Department für
Humanmedizin,
Fakultät für
Gesundheit,
Universität Witten/
Herdecke:
Nina-Kristin Mann,
Prof. Dr. rer. medic.
Tim Mathes,
Prof. Dr. med. Petra
A. Thürmann

Institut für
Medizinische
Statistik,
Universitätsmedizin
Göttingen:
Prof. Dr. rer. medic.
Tim Mathes

Institut für
Wissensmanagement
in der Medizin,
Salzburg, Österreich:
Prof. Dr. med.
Andreas Sönnichsen

Institut für Forschung
in der Operativen
Medizin, Department
für Humanmedizin,
Fakultät für
Gesundheit,
Universität Witten/
Herdecke: Prof. Dr.
rer. medic. Dawid
Pieper

Ludwig Boltzmann
Institute Digital
Health and Patient
Safety, Medizinische
Universität Wien:
Elisabeth Klager,
M.Sc.

Abteilung für
Allgemein- und
Familienmedizin,
Zentrum für Public
Health, Medizinische
Universität Wien:
Dr. med. Mahmoud
Moussa

Philipp Klee-Institut
für Klinische
Pharmakologie,
Helios Universitäts-
klinikum Wuppertal:
Prof. Dr. med. Petra
A. Thürmann

Zusammenfassung

Hintergrund: Als potenziell inadäquate Medikation (PIM) werden Wirkstoffe bezeichnet, die für ältere Menschen möglicherweise ungeeignet sind und vermieden werden sollten. Die PRISCUS-Liste war die erste PIM-Liste, die 2010 für den deutschen Arzneimittelmarkt konzipiert wurde und Eingang fand in die Praxis. Während 2009 noch 24 % der deutschen Patientinnen und Patienten ab 65 Jahren mindestens ein PIM pro Jahr erhielten, waren es 2019 nur noch 14,5 %.

Methode: Expertinnen und Experten aus der klinischen Praxis und Forschung bewerteten in einem Delphi-Verfahren in drei Runden, ob ausgewählte Wirkstoffe PIMs für Ältere sind. Dafür wurde den Teilnehmenden eine Literatursammlung zur Verfügung gestellt, die unter anderem eigens für das Projekt erstellte systematische Reviews enthielt.

Ergebnisse: 59 Personen nahmen am Delphi-Verfahren teil und trugen auch zur Beschreibung von Hinweisen und therapeutischen Alternativen bei. Insgesamt wurden 187 Wirkstoffe als PIM bewertet, 133 Wirkstoffe sind im Vergleich zur originalen PRISCUS-Liste neu hinzugekommen, darunter auch einige orale Antidiabetika, alle selektiven COX-2-Hemmer und mittellangwirksame Benzodiazepine wie Oxazepam. Für weitere Wirkstoffe, wie zum Beispiel Protonenpumpenhemmer (PPI) wurde eine Therapiedauer von über 8 Wochen für bedenklich gehalten, ebenso wie Ibuprofen höher dosiert als 1 200 mg/d und für länger als 1 Woche ohne PPI. Auch Risperidon länger als 6 Wochen verordnet gilt als PIM.

Schlussfolgerung: Die nun deutlich umfangreichere PRISCUS-Liste 2.0 muss in epidemiologischen und prospektiven Studien validiert und ihre Praxistauglichkeit im Alltag überprüft werden.

Zitierweise

Mann NK, Mathes T, Sönnichsen A, Pieper D, Klager E, Moussa M, Thürmann PA:
Potentially inadequate medications in the elderly: PRISCUS 2.0—first update of the PRISCUS list.
Dtsch Arztebl Int 2023; 120: 3–10. DOI: 10.3238/arztebl.m2022.0377

Der Umgang mit der Pharmakotherapie älterer Menschen wird mittlerweile in nationalen Leitlinien adressiert (1, 2). Neben der Beachtung zahlreicher Aspekte wie Patientenpräferenzen, Adhärenz und Interaktionen stellt die Vermeidung potenziell inadäquater Medikamente (PIM) eine Möglichkeit dar, die Arzneimittelversorgung im Alter sicherer zu gestalten. Viele Medikamente verursachen bei betagten Menschen mehr und zum Teil auch andere Nebenwirkungen als bei jüngeren Patientinnen und Patienten, so dass sich das Nutzen-Risiko-Verhältnis verändern kann. Dies betrifft vor allem Wirkstoffe, die Schwindel oder eine rasche Blutdrucksenkung bewirken, die Kognition beeinträchtigen oder das Sturzrisiko erhöhen können (3, 4).

Für den deutschen Arzneimittelmarkt wurde 2010 die PRISCUS-Liste (priscus latein: alt, ehrwürdig) ver-

öffentlicht (5), die mittlerweile in Lehrbücher und Verwaltungssoftware eingegangen ist. Zahlreiche Studien zeigen den Zusammenhang zwischen der Einnahme von PIMs der PRISCUS-Liste und unerwünschten Ereignissen, insbesondere ein erhöhtes Risiko für Krankenhausaufnahmen (6–8).

Eine Herausforderung bei der Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit von Arzneimitteln im Alter ist die oftmals mangelnde Verfügbarkeit von Daten aus klinischen Studien (9). Daher werden PIM-Listen durch Expertinnen und Experten meist im Rahmen eines Delphi-Verfahrens (5) erarbeitet.

Dennoch ist es angebracht, die Expertenbefragung durch die beste verfügbare Evidenz zu untermauern. Für die Aktualisierung der PRISCUS-Liste sollten daher zusätzlich systematische Reviews erstellt und bereits verfügbare Reviews aufbereitet und den Expertin-

TABELLE 1

GRADE – Zusammenfassung der Ergebnisse: PPI im Vergleich zu keiner Therapie bei älteren Patientinnen und Patienten

Outcomes	erwartete absolute Effekte* ¹ [95%-KI]		relativer Effekt [95%-KI]	Anzahl der Teilnehmenden (Studien)	Sicherheit der Evidenz (GRADE)
	Risiko ohne Therapie	Risiko mit PPI			
GERD-Symptome (e24) gemessen als: Häufigkeit Beobachtungsdauer: im Mittel 5 Jahre				44 (1 Beobachtungsstudie)	sehr gering* ²
<p>• Kommentar: PPI können GERD-Symptome bei älteren Menschen reduzieren (MD 10,6-fach seltener pro Monat), aber die Evidenz ist unsicher.</p>					
Mortalität (e25) gemessen als: Ereignisse Beobachtungsdauer: 1 Jahr	10 410 pro 100 000	15 295 pro 100 000 [10 705; 26 251]	HR 1,51 [1,03; 2,77]	491 (1 Beobachtungsstudie)	gering* ^{3, *4, *5}
Hospitalisierung – nicht berichtet			–	–	
Lebensqualität – nicht berichtet			–	–	
Clostridium-difficile-Diarrhö (e26, e27)	233 pro 1 000	291 pro 1 000 [152; 485]	OR 1,35 [0,59; 3,10]	281 Fälle, 279 Kontrollen (2 Beobachtungsstudien)	gering* ^{6, *7}
Hüftgelenkfrakturen nach > 4 Jahren PPI-Therapie (e28) gemessen als: Ereignisse Zeit der Exposition: 1 Jahr	40 pro 1 000	62 pro 1 000 [0; 0]	OR 1,59 [1,39; 1,80]	13 556 Fälle, 135 386 Kontrollen (1 Beobachtungsstudie)	moderat* ^{5, *8}
<p>• Kommentar: Absolutzahlen stehen nicht zur Verfügung, wurden selbst berechnet. OR wurde für multiple Kovariaten bestimmt.</p>					
Pneumonie – nicht berichtet			–	–	
Demenz (e29, e30)	7 789 pro 100 000	14 267 per 100 000 [10 845; 18 572]	RR 1,97 [1,44; 2,70]	2 666 (2 Beobachtungsstudien)	gering* ⁹
<p>• Kommentar: 3 Studien wurden von der Metaanalyse ausgeschlossen, da Absolutzahlen nicht berichtet wurden. Eine Studie fand ein erhöhtes Risiko für Demenz durch PPI-Gebrauch (e31; HR 1,44; 95%-KI [1,36; 1,52]). Eine Studie fand keinen Unterschied zwischen PPI-Anwendern und Nicht-Anwendern (e32; nur p-Wert berichtet [p = 0,66]). Eine Studie fand ein erniedrigtes Risiko für Demenz für PPI-Anwender (e33; HR 0,78; 95%-KI [0,66; 0,9]).</p>					
Hospitalisierung wegen akutem Nierenversagen (e34)	2 pro 1 000	4 per 1 000 [4; 5]	HR 2,45 [2,21; 2 71]	58 1184 (1 Beobachtungsstudie)	gering* ⁵

*¹Das Risiko in der Interventionsgruppe und das 95%-Konfidenzintervall basieren auf dem angenommenen Risiko in der Kontrollgruppe und dem relativen Effekt der Intervention (und dem 95%-Konfidenzintervall).

*²Prä-post-Studie ohne Kontrollgruppe; *³Kohortenstudie mit inkomplettem Follow-up; *⁴nur hospitalisierte Patientinnen und Patienten; *⁵nur eine Studie;

*⁶widersprüchliche Ergebnisse von zwei Studien; *⁷breite 95%-Konfidenzintervalle, inklusive beträchtlichem Nutzen/Risiko; *⁸Fallkontrollstudie;

*⁹hohes Risiko für Verzerrungen in einzelnen Studien

GRADE Working Group Evidenzgrade

hohe Sicherheit: Großes Vertrauen in die Nähe zwischen wahrem und geschätztem Effekt.

moderate Sicherheit: Mäßiges Vertrauen in den Effektschätzer: Der wahre Effekt kann nahe zu dem geschätzten Effekt liegen, aber es besteht die Möglichkeit, dass er substanziiell abweicht.

geringe Sicherheit: Das Vertrauen in den Effektschätzer ist begrenzt: Der wahre Effekt kann substanziiell von dem geschätzten Effekt abweichen.

sehr geringe Sicherheit: Sehr geringes Vertrauen in den Effektschätzer: Der wahre Effekt wird vermutlich von dem geschätzten Effekt abweichen.

GERD, gastroösophageale Refluxkrankheit; HR, Hazard Ratio; KI, Konfidenzintervall; MD, mittlere Differenz; OR, Odds Ratio; PPI, Protonenpumpeninhibitoren; RR, relatives Risiko

nen und Experten als Basis für eine möglichst evidenzbasierte Entscheidung zur Verfügung gestellt werden. Insgesamt ist ein Update der PRISCUS-Liste auch aufgrund der Veränderungen im Arzneimittelmarkt seit 2010 dringend erforderlich.

Methode

Für die Überarbeitung der Vorschlagsliste mit zu bewertenden Wirkstoffen und Wirkstoffklassen wurde eine Literaturrecherche nach internationalen, ab 2010 veröffentlichten PIM-Listen durchgeführt und durch eine systematische Literaturrecherche ergänzt (eKasten 1a). Um die zu bewertenden Wirkstoffe weiter einzugrenzen, wurden Verordnungsdaten der gesetzlichen Krankenkassen in Deutschland und Österreich für das Jahr

2018 berücksichtigt, da die PRISCUS-Liste 2.0 für beide Länder gemeinsam erstellt werden sollte.

Des Weiteren wurden basierend auf der Verordnungshäufigkeit Wirkstoffe priorisiert, für die systematische Reviews erarbeitet werden sollten. Auch konnten existierende Reviews aus der PRIMA-eDS-Studie (EU-Projekt, nähere Informationen unter www.prima-eds.eu) (9–13) herangezogen werden. Zusätzlich wurde im Rahmen einer explorativen Befragung ermittelt, ob für die übrigen Wirkstoffe Informationen aus weiteren Quellen für die Bewertung durch die Teilnehmenden ausreichend sind (Prä-Delphi, eKasten 1b). Die Aufbereitung der Ergebnisse der Reviews orientierte sich an Standards für klinische Leitlinien (14–16). Eine detailliertere Beschreibung findet sich

im *eKasten 1*. Außerdem wurde den Expertinnen und Experten eine Literatursammlung mit Volltexten und Abstracts der zum Beispiel in Micromedex (17) zitierten und sonstigen genutzten Publikationen zur Verfügung gestellt (*eKasten 1c*).

Die Bewertung der Wirkstoffe fand konsensbasiert in einem Delphi-Verfahren (18, 19) in drei Runden statt. Dafür wurden Personen mit Expertise in geriatrischer Pharmakotherapie identifiziert (wissenschaftliche Fachgesellschaften, Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft, Teilnahme bei der Erstellung der ursprünglichen PRISCUS-Liste [5] und der österreichischen PIM-Liste [e1]) und zur Teilnahme eingeladen. Die Teilnehmenden bewerteten die Wirkstoffe auf einer Likert-Skala von 1–5, das heißt von potenziell ungeeignet bis überhaupt nicht ungeeignet (*eKasten 2a*). Die Berechnung der Bewertungen wird im *eKasten 2b* dargelegt.

Neben der Bewertung auf der Likert-Skala wurden die Teilnehmenden gebeten, nach Möglichkeit folgende zusätzliche Angaben zu den einzelnen Wirkstoffen zu machen:

- Dosis- oder Zeitgrenze(n) ab der/denen ein Wirkstoff ein PIM ist
- besser geeignete Alternativen,
- Angaben zum Monitoring bei Einsatz des Wirkstoffs
- zu vermeidende Komedikation oder Komorbiditäten bei Einsatz des Wirkstoffs
- sonstige Anmerkungen und Kommentare.

Die Teilnehmenden hatten außerdem die Möglichkeit weitere Wirkstoffe zur Bewertung vorzuschlagen.

Die Ergebnisse der ersten Runde wurden den Teilnehmenden als Feedback zur Verfügung gestellt (*eKasten 2c*). Wirkstoffe ohne eindeutige Bewertung nach der ersten Delphi-Runde oder solche mit Diskrepanzen zwischen Expertenbewertung und systematischen Reviews mussten in der zweiten Runde erneut bewertet werden. Einige Wirkstoffe wurden basierend auf den Kommentaren der Teilnehmenden für die zweite Delphi-Runde differenziert nach Dosis oder Anwendungsdauer. Zusätzlich zu den ursprünglich geplanten zwei Delphi-Runden wurde eine dritte auf eine Frage fokussierte Delphi-Runde durchgeführt, da im Hinblick auf die nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) Inkonsistenzen zwischen den Bewertungen und den Kommentaren der Teilnehmenden vorhanden waren.

Die Projektergebnisse konnten im März 2021 für vier Wochen auf der Projektwebsite durch die (Fach-)Öffentlichkeit kommentiert werden. Abschließend wurden alle Kommentare zusammengefasst und in die ausführliche Fassung der PRISCUS-Liste 2.0 eingefügt.

Ergebnisse

Es wurden 24 Arbeiten identifiziert, die PIMs bei Älteren auflisten (5, e1–e23). Weiterhin wurden acht relevante systematische Reviews zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) bei älteren Patientinnen und Patienten identifiziert (20–27). Über die internationalen PIM-Listen und nach Eingrenzung über die Ver-

ordnungsdaten der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) in Deutschland und Berücksichtigung der in Österreich verfügbaren Wirkstoffe wurden insgesamt 250 Wirkstoffe und Wirkstoffklassen für die Vorschlagsliste identifiziert. Auf Basis der identifizierten systematischen Reviews zu UAW bei Älteren ergaben sich keine weiteren Wirkstoffe für die Vorschlagsliste.

Für die Untermauerung der Vorschlagsliste mit Evidenz wurden 13 systematische Reviews erstellt. Eine Übersicht über diese Reviews und ihre Nutzung im Projekt findet sich in *eTabelle 1*. Insgesamt wurden 21 GRADE-SOF- und Evidenzprofil Tabellen für die Ergebnisse der eigens angefertigten und der identifizierten Reviews erstellt, ein Beispiel für die gewählte Darstellung befindet sich in der *Tabelle 1*.

Für das Delphi-Verfahren wurden 101 Personen kontaktiert, von denen 70 eine Teilnahmeerklärung unterzeichneten. An der ersten Delphi-Runde nahmen 55 Personen teil, an der zweiten 52 und an der dritten Runde acht. Insgesamt nahmen 59 Personen an mindestens einer Delphi-Runde teil und vertraten eine große Bandbreite verschiedener Fachrichtungen (unter anderem Allgemeinmedizin, Geriatrie, Klinische Pharmazie, Psychiatrie, Innere Medizin, Palliativmedizin, Klinische Pharmakologie, Kardiologie). Eine detailliertere Darstellung der Verteilung der Teilnehmenden über die Delphi-Runden findet sich in der *eGrafik*.

Drei Delphi-Runden wurden ab März 2020 durchgeführt. Von den 250 Wirkstoffen/Wirkstoffklassen der ersten Runde wurden 158 als PIM und 23 als Nicht-PIM bewertet. Auf Basis der Expertenkommentare wurden 13 Wirkstoffe nach Zeit-/Dosisgrenze differenziert, zwei Wirkstoffe wurden nach Indikation unterschieden, ein Wirkstoff wurde als Neuvorschlag aufgenommen und zwei Wirkstoffe wurden außerhalb der Wirkstoffklasse nochmals einzeln abgefragt. Daher wurden in der zweiten Delphi-Runde insgesamt 87 Wirkstoffe/Wirkstoffklassen zur Bewertung vorgelegt, von denen 29 als PIM und 13 als Nicht-PIM eingestuft wurden. Für 45 Wirkstoffe lag immer noch keine eindeutige Bewertung vor. In einer dritten Delphi-Runde wurde von vier abgefragten Wirkstoffen keiner eindeutig bewertet. Insgesamt wurden damit im Delphi-Verfahren 187 Wirkstoffe als PIM, 36 Wirkstoffe als Nicht-PIM (*eTabelle 3*) und 49 Wirkstoffe nicht eindeutig, das heißt als fragliches PIM beurteilt (*eTabelle 4*). Der Delphi-Prozess ist in der *eGrafik* dargestellt.

In der ausführlichen Fassung der PRISCUS-Liste 2.0 sind neben Median, Mittelwert und 95%-Konfidenzintervall folgende Angaben zu den Wirkstoffen zu finden:

- mögliche Alternativen
- Hinweise zum Monitoring
- zu vermeidende Komedikation/Komorbiditäten
- Grund für die Einstufung als PIM
- Diskussionspunkte.

Wirkstoffe, die in Deutschland nicht auf dem Markt oder nicht mehr verordnungsfähig sind, werden separat angegeben. Diese Version steht auf der Projektwebsite (www.priscus2-0.de) zur Verfügung. Die PRISCUS-

TABELLE 2

PRISCUS-Liste 2.0, Kurzversion

Wirkstoff/-klasse	mögl. Alternativen je nach Indikation (Expertenbefragung)
Mittel bei säurebedingten Erkrankungen	
Magnesium-haltige Antacida > 4 Wochen	Alginat-haltige Antazida PPI < 8 Wochen
Aluminium-haltige Verbindungen	Alginat-haltige Antazida PPI < 8 Wochen
Cimetidin, Ranitidin* ¹	PPI < 8 Wochen ggfs. Famotidin
Protonenpumpenhemmer > 8 Wochen	PPI < 8 Wochen ggfs. Famotidin
Mittel bei funktionellen gastrointestinalen Störungen	
Mebeverin	z. B. Flohsamen, nichtpharmakologisch
Metoclopramid, Domperidon	z. B. Setrone, pflanzliche Präparate
Alizaprid	
Antiemetika und Mittel gegen Übelkeit	
Dimenhydrinat	z. B. Setrone, pflanzliche Präparate
Scopolamin	z. B. Kortikosteroide, Setrone
Mittel gegen Obstipation	
dickflüssiges Paraffin	z. B. Macrogol, Flohsamen
Sennoside > 1 Woche	z. B. Sennoside < 1 Woche, Macrogol
Natriumpicosulfat > 1 Woche	z. B. Natriumpicosulfat < 1 Woche, Macrogol
Motilitätshemmer	
Loperamid > 3 Tage, > 12 mg/d	z. B. Loperamid < 3 Tage, < 12 mg/d, Racecadotril
Antidiabetika	
Glibenclamid, Gliquidon, Gliclazid, Glimpirid	z. B. Metformin, DPP-4-Inhibitoren
Acarbose	z. B. Metformin, DPP-4-Inhibitoren
Pioglitazon	z. B. Metformin, DPP-4-Inhibitoren
antithrombotische Mittel	
Ticlopidin, Prasugrel	z. B. Clopidogrel, ASS
Herztherapie	
Digoxin und Derivate	z. B. Betablocker, Digitoxin
Lidocain	z. B. Betablocker, ggfs. Amiodaron
Propafenon als Dauermedikation	z. B. Betablocker, ggfs. Amiodaron
Flecainid	Betablocker, ggfs. Amiodaron
Dronedaron	z. B. Betablocker, ggfs. Amiodaron
Antihypertensiva	
Methyldopa, Clonidin, Moxonidin	z. B. ACE-Hemmer, andere Antihypertensiva
Doxazosin	z. B. ACE-Hemmer, andere Antihypertensiva
Terazosin als Antihypertensivum	z. B. ACE-Hemmer, andere Antihypertensiva
Dihydralazin, Hydralazin* ²	z. B. ACE-Hemmer, andere Antihypertensiva

Minoxidil	z. B. ACE-Hemmer, andere Antihypertensiva
Kalium-sparende Mittel	
Spironolacton > 25 mg/Tag	z. B. Spironolacton ≤ 5mg/Tag
periphere Vasodilatoren	
Pentoxifyllin	z. B. Memantin, ASS, Gedächtnis-/Gehtraining
Naftidrofuryl, Cilostazol	z. B. Gehtraining, ASS
Beta-Adrenozeptorantagonisten	
Pindolol, Propranolol, Sotalol	andere (selektive Betablocker)
Kalziumkanalblocker	
nichtretardiertes Nifedipin	z. B. langwirksame Calciumantagonisten
Mittel mit Wirkung auf das Renin-Angiotensin-System	
Aliskiren	ACE-Hemmer, Sartane
Sexualhormone und Modulatoren des Genitalsystems	
Testosteron	
Estrogene per os	vaginale Östrogene, Traubensilberkerze
Urologika	
Flavoxat	z. B. Beckenbodentraining, Blasentraining
Oxybutynin, Propiverin, Tolterodin, Solifenacin, Trosipium, Darifenacin, Fesoterodin, Desfesoterodin	nichtpharmakologisch
Mirabegron	nichtpharmakologisch
Hypophysen- und Hypothalamushormone und Analoga	
Desmopressin	Tamsulosin, vaginale Östrogene
Antibiotika zur systemischen Anwendung	
Fluorchinolone	nach Antibiotogramm
endokrine Therapie	
Medroxyprogesteron	Tamoxifen, Fulvestrant vaginale Östrogene
nichtsteroidale Antiphlogistika und Antirheumatika	
Phenylbutazon	z. B. Topika, Paracetamol
Indometacin, Diclofenac, Acemetacin, Proglumetacin, Aceclofenac	z. B. Topika, Paracetamol
Piroxicam, Meloxicam	z. B. Topika, Paracetamol
Ibuprofen > 3 × 400 mg/Tag, > 1 Woche oder > 3 × 400 mg/Tag, mit PPI > 8 Wochen	z. B. Ibuprofen ≤ 3 × 400 mg/Tag, ≤ 1 Woche, mit PPI ≤ 8 Wochen
Naproxen > 2 × 250 mg/Tag, > 1 Woche oder > 2 × 250 mg/Tag, mit PPI > 8 Wochen	z. B. Naproxen ≤ 2 × 250 mg/Tag, ≤ 1 Woche, mit PPI ≤ 8 Wochen
Ketoprofen, Dexketoprofen	z. B. Topika, Paracetamol
Etofenamat	z. B. Topika, Paracetamol
Coxibe	z. B. Topika, Paracetamol
Nabumeton	z. B. Topika, Paracetamol
Muskelrelaxanzien	
Methocarbamol, Orphenadrin-(citrat), Baclofen, Tizanidin	z. B. Paracetamol, Tilidin
Pridinol	
Tolperison	Paracetamol, Metamizol

andere Mittel gegen Störungen des Muskel- und Skelettsystems	
Chinin	z. B. Dehnübungen, Magnesium < 4 Wochen
Analgetika	
Dihydrocodein, Codein als Analgetikum	
Pethidin, Tapentadol, Tramadol	z. B. Tilidin, andere Opiode
Methadon, Levomethadon	andere Opiode
Acetylsalicylsäure als Analgetikum	z. B. Paracetamol
Phenazon, Propyphenazon	z. B. Paracetamol
Ergotamin	Triptane, Paracetamol
Antiepileptika	
Phenobarbital, Primidon, Phenytoin, Carbamazepin	z. B. Lamotrigin, Valproat
Antiparkinsonmittel	
Trihexyphenidyl, Biperiden, Procyclidin, Bornaprin	z. B. Levodopa, Ropinirol
Amantadin	z. B. Levodopa, Ropinirol
Pramipexol, Piribedil	z. B. Levodopa, Ropinirol
dopaminerge Ergotalkaloide (z. B. Pergolid)	z. B. Levodopa, Ropinirol
Monoaminoxidase-B-Hemmer (z. B. Selegilin)	z. B. Levodopa, Ropinirol
Tolcapon	Entacapon, ggfs. Opicapon
Antipsychotika	
Levomepromazin, Perazin, Thioridazin, Chlorprothixen, Zuclophenixol, Prothipendyl	z. B. Risperidon < 6 Wochen
Fluphenazin, Perphenazin, Haloperidol, Benperidol, Bromperidol, Flupentixol, Fluspirilen, Pimozid	z. B. Risperidon < 6 Wochen
Melperon > 100 mg/Tag, > 6 Wochen	z. B. Melperon < 100 mg/Tag, < 6 Wochen
Pipamperon > 120 mg/Tag, > 6 Wochen	z. B. Pipamperon < 120 mg/Tag, < 6 Wochen
Ziprasidon, Clozapin, Olanzapin, Sulpirid, Amisulprid, Tiaprid, Aripiprazol, Sertindol, Paliperidon, Cariprazin	z. B. Risperidon < 6 Wochen
Quetiapin > 100 mg/Tag, > 6 Wochen	z. B. Quetiapin < 100 mg/Tag, < 6 Wochen
Risperidon > 6 Wochen	z. B. Risperidon < 6 Wochen
Anxiolytika, Hypnotika und Sedativa	
Hydroxyzin	z. B. Melatonin, Mirtazapin
langwirksame Benzodiazepine (z. B. Diazepam)	z. B. Melatonin, Mirtazapin
Lorazepam	z. B. Melatonin, Mirtazapin, Baldrian
mittellangwirksame Benzodiazepine (z. B. Oxazepam)	z. B. Melatonin, Mirtazapin, Baldrian
kurzwirksame Benzodiazepine (z. B. Triazolam)	z. B. Melatonin, Mirtazapin, Baldrian
Chloralhydrat	z. B. Melatonin, Mirtazapin, Baldrian
Zopiclon, Zolpidem	z. B. Melatonin, Mirtazapin, Baldrian

Clomethiazol	z. B. Melatonin, Mirtazapin
Doxylamin	z. B. Melatonin, Mirtazapin, Baldrian
Promethazin	z. B. Melatonin, Mirtazapin, Baldrian
Antidepressiva	
Trizyklika (z. B. Amitriptylin), Nortriptylin* ³	z. B. Citalopram, Mirtazapin
Opipramol	z. B. Citalopram, Mirtazapin
Doxepin	z. B. Citalopram, Mirtazapin
Maprotilin, Mianserin	z. B. Citalopram, Mirtazapin
Fluoxetin, Paroxetin, Fluvoxamin	z. B. Citalopram, Mirtazapin
Sertralin > 100 mg/Tag	z. B. Sertralin < 100 mg/Tag
Tranlycypromin, Moclobemid	z. B. Citalopram, Mirtazapin
Johanniskraut	z. B. Citalopram, Mirtazapin
Bupropion	z. B. Citalopram, Mirtazapin
Tianeptin	z. B. Citalopram, Mirtazapin
Agomelatin	z. B. Citalopram, Mirtazapin
Psychostimulanzien	
Methylphenidat	
Pyritinol	z. B. Memantin
Piracetam	z. B. Memantin
Antidementiva	
Ginkgo folium	z. B. Memantin
Nicergolin	z. B. Memantin
Nimodipin	z. B. Memantin, Amlodipin
Antivertiginosa	
Betahistin	siehe ausführliche Fassung
Cinnarizin* ⁴ , Flunarizin	siehe ausführliche Fassung
Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen	
Sympathomimetika zur systemischen Anwendung, keine Inhalation (z. B. Salbumatol)	inhalative Sympathomimetika
Theophyllin, Aminophyllin	Salbutamol inhalativ LABA, LAMA, ICS
Husten- und Erkältungsmittel	
Codein, Dihydrocodein als Antitussivum	z. B. Phytopharmaka, DMP
Antihistaminika zur systemischen Anwendung	
1. Generation	
Diphenhydramin, Clemastin, Dimetinden, Cyproheptadin, Ketotifen	z. B. Cetirizin, Topika
2. Generation	
Ebastin, Rupatadin	z. B. Cetirizin, Loratadin

ACE, Angiotensinkonversionsenzym; ASS, Acetylsalicylsäure; DMP, Dextromethorphan; DPP-4, Dipeptidyl-Peptidase-4; ICS, inhalative Glukokortikoide; LABA, langwirksame Beta-2-Sympathomimetika; LAMA langwirksame Muskarinantagonisten; PPI, Protonenpumpeninhibitoren
^{*1} Ruhen der Zulassung aufgrund von Nitrosamin-Verunreinigung seit 01/2021
^{*2} in Deutschland nur als Kombipräparat mit Atenolol und Chlorthalidon
^{*3} Nortriptylin laut Kommentaren besser verträglich als übrige Trizyklika, daher einzelne Bewertung in der zweiten Delphi-Runde
^{*4} in Deutschland nur als Kombipräparat mit Dimenhydrinat

Liste 2.0 enthält nun insgesamt 177 Wirkstoffe/Wirkstoffklassen (Tabelle 2, eTabelle 2).

Im Vergleich zur ursprünglichen PRISCUS-Liste wurden sechs Wirkstoffe nicht in die Vorschlagsliste aufgenommen, da sie entweder nicht mehr auf dem Markt waren (zum Beispiel Zaleplon) oder laut GKV-Verordnungsdaten kaum noch bei Patientinnen und Patienten ab 65 Jahren verschrieben wurden (zum Beispiel Triprolidin). Nitrofurantoin wurde im Gegensatz zur Bewertung in der originalen PRISCUS-Liste nicht mehr eindeutig als PIM eingestuft. Insgesamt 133 Wirkstoffe wurden neu als PIM bewertet, wovon neun jedoch aktuell nicht auf dem Markt (zum Beispiel Rilmenidin) oder nicht verordnungsfähig sind (zum Beispiel Reboxetin).

Diskussion

Die PRISCUS-Liste 2.0 ist mit 177 aufgeführten Wirkstoffen mehr als doppelt so umfangreich wie die originale PRISCUS-Liste. So wurde in mehreren Fällen (beispielsweise Neuroleptika und nichtsteroidale Antirheumatika [NSAR]) nicht die Wirkstoffklasse insgesamt aufgeführt, sondern die einzelnen Wirkstoffe wurden differenziert betrachtet, um möglichen Wirkstoffunterschieden Rechnung zu tragen. Für Indikationen wie zum Beispiel Diabetes mellitus gab es bisher nur einen einzigen Vertreter; hier kamen zahlreiche Wirkstoffe hinzu, ebenso bei Betablockern, Muskelrelaxanzien und Medikamenten beim Parkinson Syndrom.

Am Beispiel der direkten oralen Antikoagulantien (DOAK) lässt sich zeigen, dass eine regelmäßige Aktualisierung von PIM-Listen notwendig ist, da sich Empfehlungen zum Einsatz bestimmter Wirkstoffe mit der Zeit ändern. Zur Frage nach der Sicherheit der DOAKs bei älteren Menschen wurde eigens ein systematisches Review erstellt. Während DOAKs bei PRISCUS noch gar nicht bewertet wurden, wurden sie auf der 2015 veröffentlichten EU(7)-Liste (e2) als PIM eingestuft. Demgegenüber wurden sie bei PRISCUS 2.0 als Nicht-PIM bewertet, mit Ausnahme von Dabigatran, das als fragliches PIM beurteilt wurde. In der aktuellen Version der Beers-Liste werden Dabigatran und Rivaroxaban als Wirkstoffe erwähnt, die bei Älteren mit Vorsicht eingesetzt werden sollten (e3).

Im Vergleich zur LUTS-FORTA-Liste (e18) fällt auf, dass die urologisch eingesetzten Alphablocker bei PRISCUS 2.0 nicht eindeutig (zum Beispiel Terazosin) oder als Nicht-PIM (Tamsulosin) bewertet wurden, während sie in der LUTS-FORTA-Liste als „mit Vorsicht anzuwenden“ (C) oder als „nicht geeignet“ (D) eingestuft wurden. Für PRISCUS 2.0 wurde ein systematisches Review zur Sicherheit von Alphablockern bei älteren Menschen erstellt (28), das keine Einstufung als PIM ergab. Während orale Antidiabetika wie Glibenclamid, Glimperid und Acarbose als PIM klassifiziert wurden, wird in der FORTA-Liste wie folgt differenziert: Glibenclamid wird als D eingestuft, die beiden anderen genannten Antidiabetika als C. Tendenziell zeigt sich diese Differenzierung in dem deutlich niedrigeren Mittelwert der Bewertungen von Glibenclamid im Vergleich zu den anderen Wirkstoffen.

Insgesamt lassen sich an den genannten Beispielen die Widersprüche veranschaulichen, die zwischen den einzelnen PIM-Listen auftreten. Dies ist zum einen der sich ändernden Evidenzlage über die Zeit und den unterschiedlichen Veröffentlichungszeitpunkten der individuellen Listen geschuldet. Zum anderen muss beachtet werden, dass die Einstufung der einzelnen Wirkstoffe durch die Bewertungen der involvierten Expertinnen und Experten erfolgt. Unterschiede in der Bewertung einzelner Wirkstoffe zwischen PIM-Listen können auch auf die Zusammensetzung des rekrutierten Expertenkollektivs zurückzuführen sein.

Bei der Erstellung von PIM-Listen wird häufig nur auf andere Listen als Datenquelle zurückgegriffen (29). Insofern stellen die durchgeführten systematischen Recherchen und die Entwicklung eines adaptierten GRADE-Verfahrens (16) einen erheblichen methodischen Fortschritt dar. DPP-4-Hemmer werden nach FORTA als A (zu bevorzugen) bezeichnet. Demgegenüber ergab das systematische Review für die neue PRISCUS-Liste Hinweise für ein möglicherweise erhöhtes Mortalitätsrisiko und ein leicht erhöhtes Risiko für Hypoglykämien im Vergleich zur Standardtherapie, zeigte jedoch einen sicheren Vorteil gegenüber Sulfonylharnstoffen (30). Insgesamt wurde diese Stoffklasse jedoch auch nicht als PIM klassifiziert.

Seit der Publikation der PRISCUS-Liste im Jahr 2010 wurden in zahlreichen anderen Ländern PIM-Listen entwickelt (29). Dass die Einnahme von PIM mit unerwünschten Effekten in Verbindung steht (6–8), konnte mehrfach belegt werden. Auch wenn es noch keine Evidenz dafür gibt, dass das Absetzen von PIMs zu einer Senkung von Morbidität und Mortalität führt (31), zeigen einige Analysen einen Rückgang der Verordnungen von PIMs in Deutschland (32).

Limitationen

Die Eingrenzung der Vorschlagsliste mithilfe von GKV-Verordnungsdaten hat zur Folge, dass nichtverordnungspflichtige oder -fähige Wirkstoffe nur unzureichend berücksichtigt wurden. Dies trifft beispielsweise auf das Antihistaminikum Triprolidin zu.

Ältere Menschen werden nach wie vor oftmals aus klinischen Studien ausgeschlossen, sodass nur begrenzt Daten zur Verfügung stehen (33). Es war aus Zeit- beziehungsweise Ressourcengründen auch nicht möglich, für alle Wirkstoffe systematische Reviews durchzuführen, sodass für die übrigen Wirkstoffe nur Daten aus nichtsystematischen Recherchen zur Verfügung standen. Entgegen der ursprünglichen Planung war ein Teil der systematischen Reviews nicht zu Beginn des Delphi-Verfahrens verfügbar, sondern erst für die zweite Delphi-Runde.

Die dritte Delphi-Runde zu den NSAR wurde mit einer geringeren Anzahl an Teilnehmenden durchgeführt als die vorherigen Runden. Es ist möglich, dass das Ergebnis der dritten Delphi-Runde mit einer größeren Anzahl an Teilnehmenden anders ausgefallen wäre. In Anbetracht der Teilnehmerkommentare, auf denen die dritte Runde basierte, ist dies aber unwahrscheinlich.

PIM-Listen nennen Wirkstoffe, die für Ältere möglicherweise nicht geeignet sind. Patientenindividuell kann eine PIM-Verordnung trotzdem notwendig sein, daher können PIM-Listen nicht als allgemeingültige Negativ- oder gar Verbotsliste fungieren. Die individuelle Einschätzung der klinischen Situation der Patientinnen und Patienten und die daraus folgende Auswahl der geeigneten Medikation ist und bleibt eine wichtige Aufgabe der behandelnden Ärztinnen und Ärzte. Ob ein Arzneimittel für die betroffene Person letztlich geeignet oder ungeeignet ist, kann im Einzelfall nur anhand der individuellen klinischen Situation des Patienten entschieden werden, die in der PRISCUS-Liste 2.0 nicht berücksichtigt wird. Dies stellt einerseits eine bedeutende Limitation dar. Andererseits ermöglicht es aber Personen, die keinen (vollständigen) Zugriff auf klinische Daten haben (zum Beispiel Apothekerinnen und Apotheker, ambulante Pflege, Angehörige), die PRISCUS-Liste 2.0 zu nutzen, um möglicherweise ungeeignete Arzneimittel zu identifizieren. Dadurch besteht an verschiedenen Stellen des Medikationsprozesses die Möglichkeit, die Patientenmedikation zu analysieren und in Rücksprache und Zusammenarbeit mit den involvierten Ärztinnen und Ärzten gegebenenfalls zu optimieren. Zudem eignet sich die PRISCUS-Liste für pharmakoepidemiologische Analysen, wenn nur begrenzt klinische Daten zur Verfügung stehen (32, 34).

Förderung

Die Studie wurde gefördert durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung, Förder-Nr. BMBF 01KX1812 und den Dachverband der österreichischen Sozialversicherungsträger Nr. FA636A0504.

Danksagung

Für die Teilnahme am Delphi-Verfahren bedanken wir uns bei: Eva Blozik, Birgit Böhmdorfer, Juliane Bolbrinker, Harald Dormann, Peter Dovjak, Corinna Drebenstedt, Günther Eglid, Gottfried Endel, Heinz Endres, Alexander Friedl, Thomas Frühwald, Gerald Ohrenberger, Markus Gosch, Athe Grafinger, Gerhard Gründer, Thomas Günnewig, Walter E. Haefeli, Ekkehard Haen, Sebastian Harder, Steffen Härterich, Siegfried Hartmann, Hans Jürgen Heppner, Walter Hewer, Christine Hofer-Dückelmann, Ulrich Jaehde, Petra Kaufmann-Kolle, Rainer Kiefmann, Michael Klock, Karin Kraft, Reinhold Kreutz, Renke Maas, Eva Mann, Werner-J. Mayet, Reli Mechtler, Guido Michels, Veselin Mitrovic, Klaus Mörke, Ursula Müller-Werdan, Beate Mussawy, Wilhelm-Bernhard Niebling, Roman Pfister, Susanne Rabady, Ina Richling, Thomas Riemer, Christoph Ritter, Martin Scherer, Guido Schmiemann, Jochen Schuler, Oliver Senn, Michael Smeikal, Isabel Waltering, Dietmar Weixler, Andreas Wiedemann, Hans Wille, Stefan Wilm, Rainer Wirth, Ursula Wolf, Joachim Zeeh, Michael Zieschang.

Für die anderweitige Unterstützung unseres Projekts bedanken wir uns bei: Tobias Dreischulte, Birol Knecht, Katja Niepraschk-von Dollen, Helmut Schröder, Carsten Telschow, Anette Zawinell.

Interessenkonflikt

Die Autorinnen und die Autoren erklären, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Manuskriptdaten

eingereicht: 12.09.2022, revidierte Fassung angenommen: 09.11.2022

Literatur

1. Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin: Multitorbidität. S3-Leitlinie. DEGAM-Leitlinie Nr. 20. 2017. https://www.degam.de/files/Inhalte/Leitlinien-Inhalte/Dokumente/DEGAM-S3-Leitlinien/053-047_Multitorbiditaet/053-047_1_20Multitorbiditaet_re-dakt_24-1-18.pdf (last accessed on 30 November 2022).
2. Pharmakotherapie LHH: Hausärztliche Leitlinie Multimedikation, Version 2.00. 2021.

3. Shi S, Morike K, Klotz U: The clinical implications of ageing for rational drug therapy. *Eur J Clin Pharmacol* 2008; 64: 183–99.
4. Davies EA, O'Mahony MS: Adverse drug reactions in special populations—the elderly. *Br J Clin Pharmacol* 2015; 80: 796–807.
5. Holt S, Schmiedl S, Thurmann PA: Potentially inappropriate medications in the elderly: the PRISCUS list. *Dtsch Arztebl Int* 2010; 107: 543–51.
6. Endres HG, Kaufmann-Kolle P, Steeb V, Bauer E, Bottner C, Thurmann P: Association between Potentially Inappropriate Medication (PIM) use and risk of hospitalization in older adults: an observational study based on routine data comparing PIM use with use of PIM alternatives. *PLoS One* 2016; 11: e0146811.
7. Henschel F, Redaelli M, Siegel M, Stock S: Correlation of incident potentially inappropriate medication prescriptions and hospitalization: an analysis based on the PRISCUS list. *Drugs Real World Outcomes* 2015; 2: 249–59.
8. Bauer TK, Lindenbaum K, Stroka MA, Engel S, Linder R, Verheyen F: Fall risk increasing drugs and injuries of the frail elderly—evidence from administrative data. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2012; 21: 1321–7.
9. Martinez YV, Renom-Guiteras A, Reeves D, et al.: A set of systematic reviews to help reduce inappropriate prescribing to older people: study protocol. *BMC Geriatr* 2017; 17: 231.
10. Schott G, Martinez YV, Ediriweera de Silva RE, et al.: Effectiveness and safety of dipeptidyl peptidase 4 inhibitors in the management of type 2 diabetes in older adults: a systematic review and development of recommendations to reduce inappropriate prescribing. *BMC Geriatr* 2017; 17: 226.
11. Schlender L, Martinez YV, Adeniji C, et al.: Efficacy and safety of metformin in the management of type 2 diabetes mellitus in older adults: a systematic review for the development of recommendations to reduce potentially inappropriate prescribing. *BMC Geriatr* 2017; 17: 227.
12. Vogele A, Johansson T, Renom-Guiteras A, et al.: Effectiveness and safety of beta blockers in the management of hypertension in older adults: a systematic review to help reduce inappropriate prescribing. *BMC Geriatr* 2017; 17: 224.
13. Sommerauer C, Schlender L, Krause M, et al.: Effectiveness and safety of vitamin K antagonists and new anticoagulants in the prevention of thromboembolism in atrial fibrillation in older adults—a systematic review of reviews and the development of recommendations to reduce inappropriate prescribing. *BMC Geriatr* 2017; 17: 223.
14. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF): AWMF-Regelwerk Leitlinien 2020.
15. Langer G, Meerpohl JJ, Perleth M, Gartlehner G, Kaminski-Hartenthaller A, Schunemann H: [GRADE guidelines: 1. Introduction—GRADE evidence profiles and summary of findings tables]. *Z Evid Fortbild Qual Gesundheitswes* 2012; 106: 357–68.
16. Mathes T, Mann N-K, Thürmann P, Sönnichsen A, Pieper D: Assessing the quality of evidence on safety: specifications for application and suggestions for adaptations of the GRADE-criteria in the context of preparing a list of potentially inappropriate medications for older adults. *BMC Med Res Methodol* 2022; 22: 234.
17. IBM: Micromedex. www.ibm.com/watson-health/about/micromedex (last accessed on 30 November 2022).
18. Boukledid R, Abdoul H, Loustau M, Sibony O, Alberti C: Using and reporting the Delphi method for selecting healthcare quality indicators: a systematic review. *PLoS One* 2011; 6: e20476.
19. Diamond IR, Grant RC, Feldman BM, et al.: Defining consensus: a systematic review recommends methodologic criteria for reporting of Delphi studies. *J Clin Epidemiol* 2014; 67: 401–9.
20. Farooqi V, van den Berg ME, Cameron ID, Crotty M: Anabolic steroids for rehabilitation after hip fracture in older people. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 2014: CD008887.
21. Schneider-Thoma J, Efthimiou O, Bighelli I, et al.: Second-generation antipsychotic drugs and short-term somatic serious adverse events: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry* 2019; 6: 753–65.
22. Ahmed H, Davies F, Francis N, Farewell D, Butler C, Paranjothy S: Long-term antibiotics for prevention of recurrent urinary tract infection in older adults: systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ Open* 2017; 7: e015233.
23. Bloch F, Thibaud M, Dugué B, Brèque C, Rigaud AS, Kemoun G: Laxatives as a risk factor for iatrogenic falls in elderly subjects: myth or reality? *Drugs Aging* 2010; 27: 895–901.
24. Cho H, Myung J, Suh HS, Kang HY: Antihistamine use and the risk of injurious falls or fracture in elderly patients: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int* 2018; 29: 2163–70.

25. Lee PE, Gill SS, Freedman M, Bronskill SE, Hillmer MP, Rochon PA: Atypical antipsychotic drugs in the treatment of behavioural and psychological symptoms of dementia: systematic review. *BMJ* 2004; 329: 75.

26. Schneider-Thoma J, Efthimiou O, Huhn M, et al.: Second-generation antipsychotic drugs and short-term mortality: a systematic review and meta-analysis of placebo-controlled randomised controlled trials. *Lancet Psychiatry* 2018; 5: 653–63.

27. Tham A, Jonsson U, Andersson G, Söderlund A, Allard P, Bertilsson G: Efficacy and tolerability of antidepressants in people aged 65 years or older with major depressive disorder—a systematic review and a meta-analysis. *J Affect Disord* 2016; 205: 1–12.

28. Mansbart F, Kienberger G, Sönnichsen A, Mann E: Efficacy and safety of adrenergic alpha-1 receptor antagonists in older adults: a systematic review and meta-analysis for the development of recommendations to reduce potentially inappropriate prescribing. PREPRINT (Version 1). *Research Square* 2022. www.europepmc.org/article/PPR/PPR440769 (last accessed on 30 November 2022).

29. Motter FR, Fritzen JS, Himer SN, Paniz ÉV, Paniz VMV: Potentially inappropriate medication in the elderly: a systematic review of validated explicit criteria. *Eur J Clin Pharmacol* 2018; 74: 679–700.

30. Doni K, Bühn S, Weise A, et al.: Safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in older adults with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ther Adv Drug Saf* 2022; 13: 20420986211072383.

31. Rudolf H, Thiem U, Aust K, et al.: Reduction of potentially inappropriate medication in the elderly—results of a cluster-randomized, controlled trial in German primary care practices (RIME). *Dtsch Arztebl Int* 2021; 118: 875–82.

32. Selke Krulichová I, Selke GW, Thürmann PA: Trends and patterns in EU(7)-PIM prescribing to elderly patients in Germany. *Eur J Clin Pharmacol* 2021 77: 1553–61.

33. Florisson S, Aagesen EK, Bertelsen AS, Nielsen LP, Rosholm JU: Are older adults insufficiently included in clinical trials?—an umbrella review. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2021; 128: 213–23.

34. Scherag A, Andrikyan W, Dreischulte T, et al.: POLAR – „POLypharmazie, Arzneimittelwechselwirkungen und Risiken“ – wie können Daten aus der stationären Krankenversorgung zur Beurteilung beitragen?. *Präv Gesundheitsf* (2022). doi.org/10.1007/s11553-022-00976-8.

Anschrift für die Verfasser
 Prof. Dr. med. Petra A. Thürmann
 Lehrstuhl für Klinische Pharmakologie
 Department für Humanmedizin
 Fakultät für Gesundheit, Universität Witten/Herdecke
 Alfred-Herrhausen-Straße 50
 58455 Witten
petra.thuermann@uni-wh.de

Zitierweise
 Mann NK, Mathes T, Sönnichsen A, Pieper D, Klager E, Moussa M, Thürmann PA: Potentially inadequate medications in the elderly: PRISCUS 2.0—first update of the PRISCUS list. *Dtsch Arztebl Int* 2023; 120: 3–10. DOI: 10.3238/arztebl.m2022.0377

► Die englische Version des Artikels ist online abrufbar unter: www.aerzteblatt-international.de

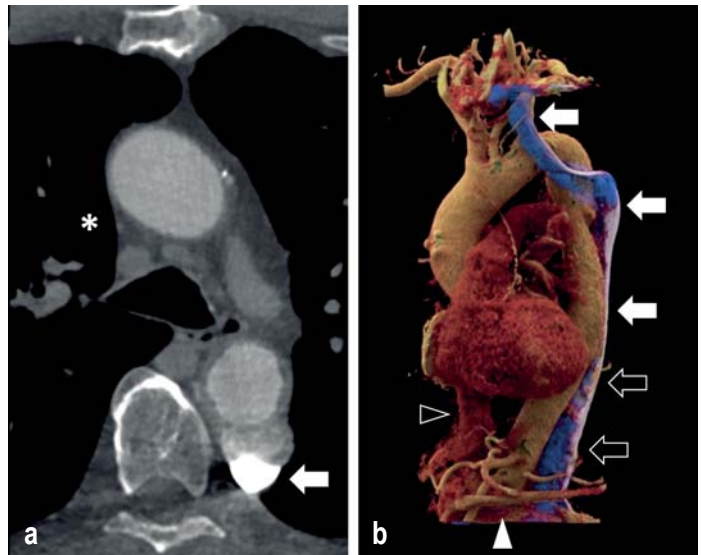
Zusatzmaterial
 eLiteratur, eTabellen, eGrafik, eKästen:
www.aerzteblatt.de/m2022.0377 oder über QR-Code



KLINISCHER SCHNAPPSCHUSS

Isolierte persistierende linke Vena cava superior mit Fortsetzung in die Vena hemiazygos und Vena renalis sinistra

Bei einem 85-jährigen Mann zeigte sich in einer elektiv durchgeführten Computertomografie (Abbildung a; gemischte arterielle/venöse Kontrastmittelfase) eine fehlende Anlage der rechtsseitigen Vena cava superior (VCS; Stern) sowie eine isolierte persistierende linksseitige VCS (IPLVCS; Pfeile). Die volumetrische Rekonstruktion (Abbildung b) verdeutlicht den venösen Abfluss über die IPLVCS (Pfeile), mit Fortsetzung über die Vena hemiazygos (offene Pfeile) in die dilatierte linke Nierenvene (Pfeilspitze) und die regelrecht angelegte rechtsseitige Vena cava inferior (offene Pfeilspitze). Aus den embryologisch paarigen superioren Kardinalvenen bildet sich regelhaft rechts die VCS und links der Sinus coronarius. Eine linksseitige VCS ist die häufigste thorakale venöse Anlagevariante (Prävalenz 0,3–0,5 %, meist als gedoppelte VCS), und kann klinisch den linksseitigen venösen Zugang zum Herzen, beispielsweise für Schrittmacherelektroden oder Swan-Ganz-Katheter, erschweren. Die linke VCS drainiert in 80–90 % der Fälle über den Sinus coronarius in den rechten Vorhof. Die hier inzidental detektierte IPLVCS mit Drainage über die linke V. renalis ist eine Rarität.



PD Dr. med. Johannes Uhlig, MPH, Universitätsmedizin Göttingen, Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, johannes.uhlig@med.uni-goettingen.de

Julia My Van Kube, Universität Göttingen, Institut für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie

Dr. med. Hans-Heino Rustenbeck, Universitätsmedizin Göttingen, Facharzt für Radiologie, Schwerpunkt Neuroradiologie

Interessenkonflikt: Die Autorin und die Autoren erklären, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Zitierweise: Uhlig J, Kube J, Rustenbeck HH: Isolated persistent left superior vena cava with continuation into the hemiazygos vein and left renal vein. *Dtsch Arztebl Int* 2023; 120: 10. DOI: 10.3238/arztebl.m2022.0344

► Vergrößerte Abbildung und englische Übersetzung unter: www.aerzteblatt.de

Zusatzmaterial zu:

Potenziell inadäquate Medikation für ältere Menschen: PRISCUS 2.0.

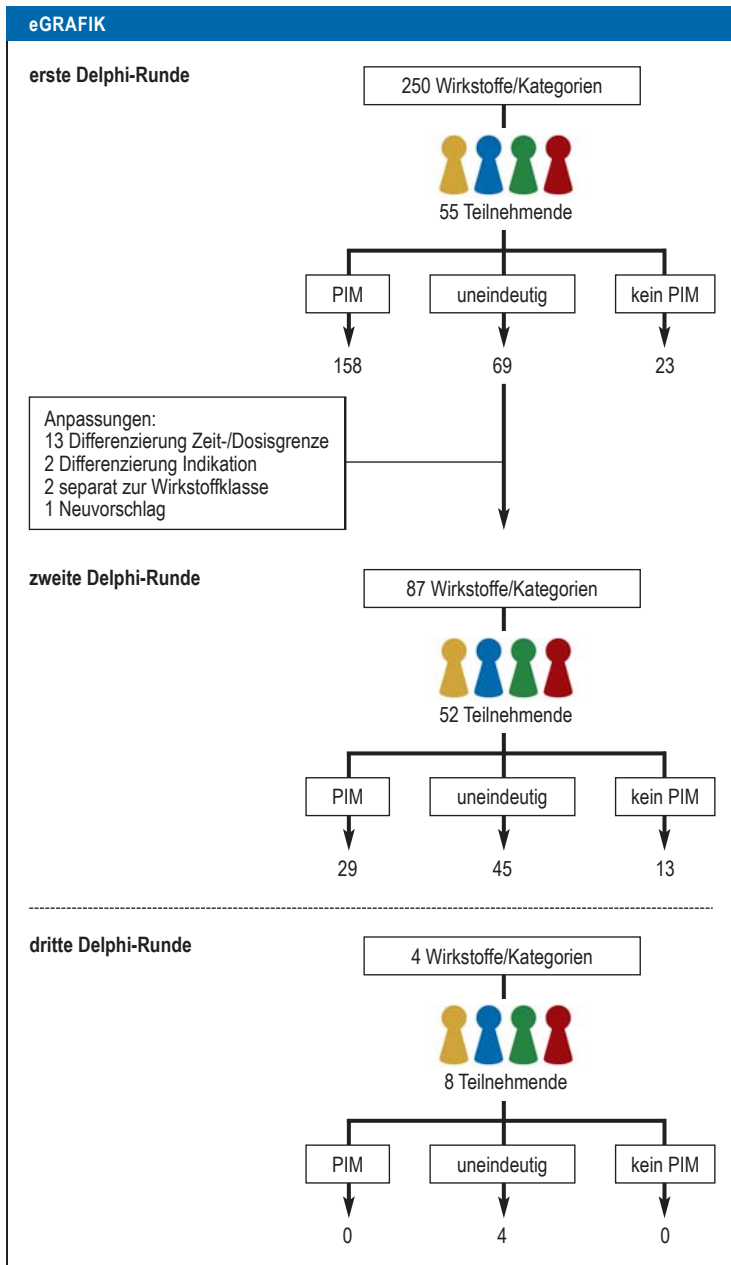
Erste Aktualisierung der PRISCUS-Liste

Nina-Kristin Mann, Tim Mathes, Andreas Sönnichsen, Dawid Pieper, Elisabeth Klager, Mahmoud Moussa, Petra A. Thürmann

Dtsch Arztebl Int 2023; 120: 3–10. DOI: 10.3238/arztebl.m2022.0377

eLiteratur

- e1. Mann E, Bohmdorfer B, Fruhwald T, et al.: Potentially inappropriate medication in geriatric patients: the Austrian consensus panel list. *Wien Klin Wochenschr* 2012; 124: 160–9.
- e2. 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; 71: 861–75.
- e3. By the 2019 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; 67: 674–94.
- e4. By the 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: 2227–46.
- e5. American Geriatrics Society 2012 Beers Criteria Update Expert Panel: American Geriatrics Society updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2012; 60: 616–31.
- e6. Chang CB, Yang SY, Lai HY, et al.: Using published criteria to develop a list of potentially inappropriate medications for elderly patients in Taiwan. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2012; 21: 1269–79.
- e7. Chang CB, Lai HY, Hwang SJ, et al.: The updated PIM-Taiwan criteria: a list of potentially inappropriate medications in older people. *Ther Adv Chronic Dis* 2019; 10: 2040622319879602.
- e8. Clyne B, Bradley MC, Hughes CM, et al.: Addressing potentially inappropriate prescribing in older patients: development and pilot study of an intervention in primary care (the OPTI-SCRIPT study). *BMC Health Serv Res* 2013; 13: 307.
- e9. Fimea FMA: Meds75 Database of Medications for Older Persons. 2020. www.fimea.fi/web/en/databases_and_registeries/medicines_information/database_of_medication_for_older_persons (last accessed on 19 December 2022).
- e10. Khodyakov D, Ochoa A, Olivieri-Mui BL, et al.: Screening tool of older person's prescriptions/screening tools to alert doctors to right treatment medication criteria modified for U.S. nursing home setting. *J Am Geriatr Soc* 2017; 65: 586–91.
- e11. Kim DS, Heo SI, Lee SH: Development of a list of potentially inappropriate drugs for the Korean elderly using the Delphi method. *Healthc Inform Res* 2010; 16: 231–52.
- e12. Kim SO, Jang S, Kim CM, Kim YR, Sohn HS: Consensus validated list of potentially inappropriate medication for the elderly and their prevalence in South Korea. *Int J Gerontol* 2015; 9: 136–41.
- e13. Kojima T, Mizukami K, Tomita N, et al.: Screening tool for older persons' appropriate prescriptions for Japanese: report of the Japan Geriatrics Society Working Group on „Guidelines for medical treatment and its safety in the elderly“. *Geriatr Gerontol Int* 2016; 16: 983–1001.
- e14. Kuhn-Thiel AM, Weiss C, Wehling M: Consensus validation of the FORTA (Fit FOR The Aged) list: a clinical tool for increasing the appropriateness of pharmacotherapy in the elderly. *Drugs Aging* 2014; 31: 131–40.
- e15. Maio V, Del Canale S, Abouzaid S: Using explicit criteria to evaluate the quality of prescribing in elderly Italian outpatients: a cohort study. *J Clin Pharm Ther* 2010; 35: 219–29.
- e16. Mazhar F, Akram S, Malhi SM, Haider N: A prevalence study of potentially inappropriate medications use in hospitalized Pakistani elderly. *Aging Clin Exp Res* 2018; 30: 53–60.
- e17. Nyborg G, Straand J, Klovning A, Brekke M: The Norwegian General Practice—Nursing Home criteria (NORGE-P-NH) for potentially inappropriate medication use: a web-based Delphi study. *Scand J Prim Health Care* 2015; 33: 134–41.
- e18. Oelke M, Becher K, Castro-Diaz D, et al.: Appropriateness of oral drugs for long-term treatment of lower urinary tract symptoms in older persons: results of a systematic literature review and international consensus validation process (LUTS-FORTA 2014). *Age Ageing* 2015; 44: 745–55.
- e19. O'Mahony D, O'Sullivan D, Byrne S, O'Connor MN, Ryan C, Gallagher P: STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. *Age Ageing* 2015; 44: 213–8.
- e20. Pazan F, Weiss C, Wehling M: The FORTA (Fit FOR The Aged) List 2015: update of a validated clinical tool for improved pharmacotherapy in the elderly. *Drugs Aging* 2016; 33: 447–9.
- e21. Pazan F, Weiss C, Wehling M: The EURO-FORTA (Fit FOR The Aged) List: International consensus validation of a clinical tool for improved drug treatment in older people. *Drugs Aging* 2018; 35: 61–71.
- e22. Pazan F, Weiss C, Wehling M: The FORTA (Fit FOR The Aged) List 2018: third version of a validated clinical tool for improved drug treatment in older people. *Drugs Aging* 2019; 36: 481–4.
- e23. Tommelein E, Petrovic M, Somers A, Mehuy E, van der Cammen T, Boussey K: Older patients' prescriptions screening in the community pharmacy: development of the Ghent Older People's Prescriptions community Pharmacy Screening (GheOP(3)S) tool. *J Public Health (Oxf)* 2016; 38: e158–70.
- e24. Miyamoto M, Haruma K, Kuwabara M, Nagano M, Okamoto T, Tanaka M: Long-term gastroesophageal reflux disease therapy improves reflux symptoms in elderly patients: five-year prospective study in community medicine. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 639–44.
- e25. Maggio M, Corsonello A, Ceda GP, et al.: Proton pump inhibitors and risk of 1-year mortality and rehospitalization in older patients discharged from acute care hospitals. *JAMA Intern Med* 2013; 173: 518–23.
- e26. Shah S, Lewis A, Leopold D, Dunstan F, Woodhouse K: Gastric acid suppression does not promote clostridial diarrhoea in the elderly. *QJM* 2000; 93: 175–81.
- e27. Yearsley KA, Gilby LJ, Ramadas AV, Kubiak EM, Fone DL, Allison MC: Proton pump inhibitor therapy is a risk factor for Clostridium difficile associated diarrhoea. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24: 613–19.
- e28. Yang YX, Lewis JD, Epstein S, Metz DC: Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture. *JAMA* 2006; 296: 2947–53.
- e29. Haenisch B, von Holt K, Wiese B, et al.: Risk of dementia in elderly patients with the use of proton pump inhibitors. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2015; 265: 419–28.
- e30. Herghelegiu AM, Prada GI, Nacu R: Prolonged use of proton pump inhibitors and cognitive function in older adults. *Farmacia* 2016; 64: 262–7.
- e31. Gomm W, von Holt K, Thomé F, et al.: Association of proton pump inhibitors with risk of dementia: a pharmacoepidemiological claims data analysis. *JAMA Neurol* 2016; 73: 410–6.
- e32. Gray SL, Walker RL, Dublin S, et al.: Proton pump inhibitor use and dementia risk: prospective population-based study. *J Am Geriatr Soc* 2018; 66: 247–53.
- e33. Goldstein FC, Steenland K, Zhao L, Wharton W, Levey AI, Hajjar L: Proton pump inhibitors and risk of mild cognitive impairment and dementia. *Am Geriatr Soc* 2017; 65: 1969–74.
- e34. Antoniou T, Macdonald EM, Hollands S, et al.: Proton pump inhibitors and the risk of acute kidney injury in older patients: a population-based cohort study. *CMAJ* 2015; 3: E166–E71.
- e35. Kiesel EK, Hopf YM, Drey M: An anticholinergic burden score for German prescribers: score development. *BMC Geriatr* 2018; 18: 239.



Delphi-Prozess
 PIM, potenziell inadäquate Medikation

eTABELLE 1

Übersicht über erstellte und identifizierte systematische Reviews und GRADE-Tabellen

Review zu	1. Runde?	2. Runde?	GRADE-Tabelle?	Zahl GRADE-Tabellen	im Expertenmaterial eingetragen bei
aus: PIM Austria – Projektbericht					
PPI	nein	ja	2. Runde	1	A02BC PPI
Benzodiazepine	nein	nein	nein		
● Kommentar: Für 2. Runde nicht mehr relevant, da keine Diskrepanz zwischen Review und Expertenbewertung					
Alphablocker	nein	ja	2. Runde	1	G04CA Alphaadrenozeptorantagonisten
● Kommentar: nicht bei Einzelsubstanzen eingetragen					
Ginkgo biloba	nein	nein	nein		
● Kommentar: für 2. Runde nicht mehr relevant, da keine Diskrepanz zwischen Review und Expertenbewertung					
anticholinerge Urologika und Beta-3-Adrenozeptoragonisten	nein	nein	nein		
● Kommentar: für 2. Runde nicht mehr relevant, da keine Diskrepanz zwischen Review und Expertenbewertung					
Imidazolinrezeptoragonisten	nein	nein	nein		
● Kommentar: für 2. Runde nicht mehr relevant, da keine Diskrepanz zwischen Review und Expertenbewertung					
Tramadol	nein	ja	2. Runde	1	N02AX02 Tramadol
Sulfonylharnstoffe	nein	nein	nein		
● Kommentar: für 2. Runde nicht mehr relevant, da keine Diskrepanz zwischen Review und Expertenbewertung					
Z-Substanzen	nein	nein	nein		
● Kommentar: für 2. Runde nicht mehr relevant, da keine Diskrepanz zwischen Review und Expertenbewertung					
Pregabalin	nein	ja	2. Runde	1	N03AX16 Pregabalin
Aldosteronantagonisten	nein	ja	2. Runde	1	C03DA Aldosteronantagonisten
● Kommentar: nicht bei zu bewertenden Einzelsubstanzen eingetragen					
aus: Generisches Review zu Älteren					
anabole Steroide nach Hüftfraktur	ja	nein	1. Runde	1	G03BA03 Testosteron
Zweit-Generations-Antipsychotika: schwerwiegende Nebenwirkungen	ja	ja	1. Runde 2. Runde	1	N05A Antipsychotika
Zweit-Generations-Antipsychotika: Mortalität					
● Kommentar: nicht bei zu bewertenden Einzelsubstanzen eingetragen					
Antibiotika bei Harnwegsinfektionen	ja	ja	1. Runde 2. Runde	1	J01 Antibiotika zur systemischen Anwendung
● Kommentar: nicht bei zu bewertenden Einzelsubstanzen eingetragen					
Laxantien und iatrogene Stürze	ja	ja	1. Runde 2. Runde	1	A06A Mittel gegen Obstipation
● Kommentar: nicht bei zu bewertenden Einzelsubstanzen eingetragen					
Antihistaminika und Stürze/Frakturen	ja	ja	1. Runde 2. Runde	1	R06A Antihistaminika zur systemischen Anwendung
● Kommentar: nicht bei zu bewertenden Einzelsubstanzen eingetragen					
atypische Antipsychotika BPSD	ja (Risperidon)	ja (Risperidon)	1. Runde 2. Runde	1	N05AX08 Risperidon
Antidepressiva bei 65-Jährigen und Älteren	ja (Duloxetin)	ja (Duloxetin)	1. Runde 2. Runde	1	N06AX21 Duloxetin

aus: PRIMA-eDS & Update/Neuerstellung					
DOAK	ja (Textform)	nein	nein		B01AA Vitamin-K-Antagonisten
<ul style="list-style-type: none"> • Kommentar: nicht bei zu bewertenden Einzelsubstanzen eingetragen 					
DPP-4	ja (Textform)	ja	2. Runde	2	A10BH DPP4-Inhibitoren
<ul style="list-style-type: none"> • Kommentar: 2 GRADE PDF, für jede Kontrolle eigenes PDF 					
aus: PRIMA-eDS					
Betablocker	ja	ja	1. Runde 2. Runde	2	C07A Betablocker
<ul style="list-style-type: none"> • Kommentar: nicht bei zu bewertenden Einzelsubstanzen eingetragen 2 GRADE PDFs, für jede Kontrolle eigenes PDF 					
Metformin	ja	nein	1. Runde	5	A10BA02 Metformin
<ul style="list-style-type: none"> • Kommentar: 5 GRADE PDFs, für jede Kontrolle eigenes PDF 					
			gesamt	21	

BPSD, behaviorale und psychologische Symptome der Demenz; DOAK, direkte orale Antikoagulantien; DPP-4, Dipeptidyl-Peptidase-4; PPI, Protonenpumpeninhibitoren

eTABELLE 2

Als PIM bewertete Wirkstoffe (Ergänzung zu Tabelle 2) – Anzahl der Bewertungen, Mittelwert und Konfidenzintervall

Wirkstoff/-klasse n = Anzahl Bewertungen	Mittelwert [95%-KI]
Mittel bei säurebedingten Erkrankungen	
Magnesium-haltige Antacida > 4 Wochen (n = 34)	2,29 [2,00; 2,59]
Aluminium-haltige Verbindungen (n = 43)	2,60 [2,26; 2,95]
Cimetidin (n = 43)	1,98 [1,72; 2,23]
Ranitidin* ¹ (n = 44)	2,66 [2,35; 2,97]
Protonenpumpenhemmer > 8 Wochen (n = 43)	2,47 [2,16; 2,77]
Mittel bei funktionellen gastrointestinalen Störungen	
Mebeverin (n = 36)	2,56 [2,24; 2,87]
Metoclopramid (n = 46)	2,20 [1,90; 2,49]
Domperidon (n = 47)	2,23 [1,95; 2,52]
Alizaprid (n = 33)	2,30 [1,97; 2,64]
Antiemetika und Mittel gegen Übelkeit	
Dimenhydrinat (n = 49)	1,73 [1,44; 2,03]
Scopolamin (n = 48)	1,65 [1,42; 1,87]
Mittel gegen Obstipation	
Dickflüssiges Paraffin (n = 45)	2,31 [1,93; 2,69]
Sennoside > 1 Woche (n = 42)	1,95 [1,74; 2,17]
Natriumpicosulfat > 1 Woche (n = 41)	2,27 [2,01; 2,52]
Motilitätshemmer	
Loperamid > 3 Tage, > 12 mg/d (n = 42)	2,02 [1,81; 2,24]
Antidiabetika	
Glibenclamid (n = 46)	2,00 [1,69; 2,31]
Gliquidon (n = 35)	2,29 [1,91; 2,66]
Gliclazid (n = 37)	2,27 [1,95; 2,59]
Glimepirid (n = 43)	2,26 [1,95; 2,56]
Acarbose (n = 45)	2,64 [2,32; 2,97]
Pioglitazon (n = 43)	2,05 [1,73; 2,36]
antithrombotische Mittel	
Ticlopidin (n = 41)	2,32 [2,01; 2,63]
Prasugrel (n = 42)	2,64 [2,31; 2,98]
Herztherapie	
Digoxin und Derivate (n = 42)	1,95 [1,69; 2,22]
Lidocain (n = 45)	2,51 [2,21; 2,82]
Propafenon als Dauermedikation (n = 43)	2,53 [2,24; 2,83]
Flecainid (n = 40)	2,38 [2,09; 2,66]
Dronedaron (n = 38)	1,95 [1,63; 2,26]
Antihypertensiva	
Methyldopa (n = 44)	1,93 [1,59; 2,28]
Clonidin (n = 45)	1,93 [1,69; 2,18]
Moxonidin (n = 40)	2,03 [1,76; 2,29]
Doxazosin (n = 45)	2,27 [1,98; 2,56]
Terazosin als Antihypertensivum (n = 40)	2,30 [2,00; 2,60]
Dihydralazin (n = 21)	2,24 [1,86; 2,62]

Hydralazin* ² (n = 38)	2,03 [1,76; 2,30]
Minoxidil (n = 41)	2,29 [2,04; 2,55]
Kalium-sparende Mittel	
Spironolacton > 25 mg/Tag (n = 43)	2,51 [2,23; 2,79]
periphere Vasodilatoren	
Pentoxifyllin (n = 44)	1,73 [1,48; 1,98]
Naftidrofuryl (n = 42)	1,71 [1,46; 1,97]
Cilostazol (n = 34)	2,26 [1,92; 2,61]
Beta-Adrenozeptorantagonisten	
Pindolol (n = 36)	2,42 [2,07; 2,76]
Propranolol (n = 46)	2,70 [2,47; 2,92]
Sotalolol (n = 43)	2,42 [2,09; 2,74]
Kalziumkanalblocker	
nichtretardiertes Nifedipin (n = 42)	1,88 [1,59; 2,17]
Mittel mit Wirkung auf das Renin-Angiotensin-System	
Aliskiren (n = 41)	2,66 [2,33; 2,99]
Sexualhormone und Modulatoren des Genitalsystems	
Testosteron (n = 42)	2,24 [1,91; 2,57]
Östrogene per os (n = 41)	2,17 [1,83; 2,51]
Urologika	
Flavoxat (n = 38)	2,03 [1,80; 2,25]
Oxybutynin (n = 44)	1,84 [1,61; 2,08]
Propiverin (n = 34)	1,74 [1,54; 1,93]
Tolterodin (n = 39)	2,03 [1,74; 2,31]
Solifenacin (n = 37)	2,08 [1,80; 2,36]
Trospium (n = 44)	2,36 [2,10; 2,63]
Darifenacin (n = 39)	2,00 [1,71; 2,29]
Fesoterodin, Desfesoterodin (n = 40)	2,05 [1,77; 2,33]
Mirabegron (n = 37)	2,62 [2,29; 2,95]
Hypophysen- und Hypothalamushormone und Analoga	
Desmopressin (n = 39)	2,51 [2,17; 2,86]
Antibiotika zur systemischen Anwendung	
Fluorchinolone (n = 45)	2,27 [1,98; 2,55]
endokrine Therapie	
Medroxyprogesteron (n = 38)	2,42 [2,14; 2,70]
nichtsteroidale Antiphlogistika und Antirheumatika	
Phenylbutazon (n = 45)	1,38 [1,18; 1,57]
Indometacin (n = 44)	1,48 [1,26; 1,70]
Diclofenac (n = 45)	1,96 [1,73; 2,18]
Acemetacin (n = 41)	1,68 [1,42; 1,94]
Progumetacin (n = 37)	1,49 [1,22; 1,75]
Aceclofenac (n = 36)	1,58 [1,34; 1,83]
Piroxicam (n = 47)	1,62 [1,38; 1,85]
Meloxicam (n = 44)	1,68 [1,45; 1,92]
Ibuprofen* ³ > 3 × 400 mg/Tag, > 1 Woche oder > 3 × 400 mg/Tag, mit PPI > 8 Wochen (n = 48)	2,60 [2,30; 2,91]
Naproxen* ³ > 2 × 250 mg/Tag, > 1 Woche oder > 2 × 250 mg/Tag, mit PPI > 8 Wochen (n = 43)	2,58 [2,26; 2,90]

Ketoprofen, Dexketoprofen (n = 40)	1,80 [1,51; 2,09]
Etofenamat (n = 34)	1,82 [1,56; 2,09]
Coxibe (n = 42)	2,07 [1,83; 2,31]
Nabumeton (n = 31)	2,19 [1,77; 2,62]
Muskelrelaxanzien	
Methocarbamol (n = 34)	2,00 [1,64; 2,36]
Orphenadrin(citrat) (n = 40)	1,78 [1,50; 2,05]
Baclofen (n = 47)	2,19 [1,91; 2,48]
Tizanidin (n = 37)	1,89 [1,59; 2,19]
Pridinol (n = 26)	2,00 [1,64; 2,36]
Tolperison (n = 32)	2,16 [1,85; 2,46]
andere Mittel gegen Störungen des Muskel- und Skelettsystems	
Chinin (n = 43)	1,77 [1,52; 2,02]
Analgetika	
Dihydrocodein, Codein als Analgetikum (n = 40)	2,45 [2,10; 2,80]
Pethidin (n = 46)	1,91 [1,66; 2,17]
Tramadol (n = 46)	2,65 [2,33; 2,97]
Tapentadol (n = 37)	2,59 [2,30; 2,89]
Methadon, Levomethadon (n = 40)	2,30 [2,00; 2,60]
Acetylsalicylsäure als Analgetikum (n = 47)	2,45 [2,12; 2,77]
Phenazon (n = 35)	1,89 [1,65; 2,12]
Propyphenazon (n = 36)	2,19 [1,87; 2,52]
Ergotamin (n = 44)	1,59 [1,41; 1,77]
Antiepileptika	
Phenobarbital (n = 40)	1,53 [1,35; 1,70]
Primidon (n = 39)	2,23 [1,95; 2,51]
Phenytoin (n = 40)	2,43 [2,13; 2,72]
Carbamazepin (n = 46)	2,39 [2,13; 2,65]
Antiparkinsonmittel	
Trihexyphenidyl (n = 33)	1,73 [1,47; 1,98]
Biperiden (n = 38)	2,26 [1,94; 2,58]
Procyclidin (n = 34)	1,91 [1,59; 2,24]
Bornaprin (n = 33)	2,06 [1,73; 2,39]
Amantadin (n = 41)	2,49 [2,16; 2,82]
Pramipexol (n = 41)	2,66 [2,37; 2,95]
Piribedil (n = 30)	2,43 [2,14; 2,72]
Dopaminerge Ergotalkaloide (z. B. Pergolid) (n = 40)	2,05 [1,81; 2,29]
Monoaminoxidase-B-Hemmer (z. B. Selegilin) (n = 35)	2,46 [2,12; 2,79]
Tolcapon (n = 33)	2,48 [2,25; 2,72]
Antipsychotika	
Levomepromazin (n = 44)	1,57 [1,33; 1,81]
Fluphenazin (n = 35)	1,54 [1,33; 1,75]
Perphenazin (n = 39)	1,79 [1,52; 2,06]
Perazin (n = 31)	2,13 [1,78; 2,48]
Thioridazin (n = 39)	1,59 [1,32; 1,85]
Haloperidol (n = 45)	2,16 [1,86; 2,46]

Melperon > 100 mg/Tag, > 6 Wochen (n = 36)	1,92 [1,73; 2,10]
Pipamperon > 120 mg/Tag, > 6 Wochen (n = 36)	2,06 [1,80; 2,31]
Bromperidol (n = 33)	1,82 [1,58; 2,06]
Benperidol (n = 31)	1,84 [1,57; 2,11]
Sertindol (n = 35)	1,77 [1,49; 2,05]
Ziprasidon (n = 37)	2,08 [1,78; 2,38]
Flupentixol (n = 41)	1,90 [1,67; 2,13]
Chlorprothixen (n = 41)	1,71 [1,45; 1,96]
Zuclopenthixol (n = 40)	1,73 [1,53; 1,92]
Fluspirilen (n = 33)	1,79 [1,47; 2,10]
Pimozid (n = 35)	1,49 [1,29; 1,68]
Clozapin (n = 42)	2,12 [1,84; 2,40]
Olanzapin (n = 43)	2,28 [1,99; 2,57]
Quetiapin > 100 mg/Tag, > 6 Wochen (n = 43)	2,23 [1,97; 2,50]
Sulpirid (n = 40)	2,30 [2,01; 2,59]
Tiaprid (n = 37)	2,30 [2,03; 2,57]
Amisulprid (n = 38)	2,24 [1,96; 2,52]
Prothipendyl (n = 39)	2,13 [1,82; 2,44]
Risperidon > 6 Wochen (n = 45)	2,69 [2,38; 2,99]
Aripiprazol (n = 39)	2,41 [2,10; 2,72]
Paliperidon (n = 32)	2,47 [2,10; 2,83]
Cariprazin (n = 27)	2,00 [1,73; 2,27]
Anxiolytika, Hypnotika und Sedativa	
Hydroxyzin (n = 44)	1,70 [1,46; 1,95]
langwirksame Benzodiazepine (z. B. Diazepam) (n = 44)	1,45 [1,29; 1,62]
Lorazepam (n = 43)	2,26 [1,95; 2,56]
mittellangwirksame Benzodiazepine (z. B. Oxazepam) (n = 46)	2,13 [1,91; 2,35]
kurzwirksame Benzodiazepine (z. B. Triazolam) (n = 44)	2,20 [1,90; 2,51]
Chloralhydrat (n = 40)	1,78 [1,54; 2,01]
Zopiclon (n = 39)	2,23 [1,93; 2,53]
Zolpidem (n = 43)	2,35 [2,06; 2,64]
Clomethiazol (n = 40)	1,93 [1,62; 2,23]
Doxylamin (n = 40)	1,63 [1,42; 1,83]
Promethazin (n = 39)	1,92 [1,60; 2,25]
Antidepressiva	
Trizyklika (z. B. Amitriptylin) (n = 46)	1,65 [1,42; 1,88]
Opipramol (n = 41)	2,24 [1,98; 2,51]
Nortriptylin* ⁴ (n = 37)	2,22 [1,95; 2,48]
Doxepin (n = 41)	1,88 [1,57; 2,19]
Maprotilin (n = 42)	1,83 [1,61; 2,06]
Fluoxetin (n = 43)	2,23 [1,97; 2,50]
Paroxetin (n = 45)	2,29 [2,01; 2,57]
Sertralin > 100 mg/Tag (n = 40)	2,33 [2,06; 2,59]
Fluvoxamin (n = 41)	2,17 [1,91; 2,43]

Tranlycypromin (n = 37)	1,81 [1,51; 2,11]
Moclobemid (n = 42)	2,62 [2,31; 2,93]
Johanniskraut (n = 45)	2,53 [2,22; 2,84]
Mianserin (n = 38)	2,45 [2,14; 2,75]
Bupropion (n = 41)	2,59 [2,28; 2,89]
Tianeptin (n = 36)	2,56 [2,28; 2,83]
Agomelatin (n = 40)	2,45 [2,12; 2,78]
Psychostimulanzien	
Methylphenidat (n = 36)	1,78 [1,53; 2,02]
Pyritinol (n = 33)	1,94 [1,66; 2,22]
Piracetam (n = 42)	1,81 [1,58; 2,04]
Antidementiva	
Ginkgo folium (n = 41)	2,61 [2,23; 2,99]
Nicergolin (n = 40)	2,08 [1,83; 2,32]
Nimodipin (n = 34)	2,15 [1,89; 2,41]
Antivertiginosa	
Betahistin (n = 39)	2,62 [2,27; 2,96]
Cinnarizin* ⁵ (n = 40)	2,13 [1,81; 2,44]
Flunarizin (n = 34)	2,35 [2,06; 2,65]
Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen	
Sympathomimetika zur systemischen Anwendung, keine Inhalation (z. B. Salbutamol) (n = 44)	2,34 [2,10; 2,59]
Theophyllin, Aminophyllin (n = 42)	1,83 [1,60; 2,07]
Husten- und Erkältungsmittel	
Codein, Dihydrocodein als Antitussivum (n = 42)	2,29 [2,03; 2,54]
Antihistaminika zur systemischen Anwendung	
1. Generation	
Diphenhydramin (n = 43)	1,67 [1,45; 1,89]
Clemastin (n = 37)	1,78 [1,50; 2,07]
Dimetinden (n = 39)	1,87 [1,62; 2,12]
Cyproheptadin (n = 33)	1,67 [1,42; 1,91]
Ketotifen (n = 35)	2,31 [2,02; 2,61]
2. Generation	
Ebastin (n = 34)	2,50 [2,25; 2,75]
Rupatadin (n = 24)	2,63 [2,30; 2,95]

KI, Konfidenzintervall; PMI, potenziell inadäquate Medikation;

PPI, Protonenpumpeninhibitoren

*¹ Ruhen der Zulassung aufgrund von Nitrosamin-Verunreinigung seit 01/2021

*² in Deutschland nur als Kombipräparat mit Atenolol und Chlorthalidon

*³ zusätzliche Bewertung in dritter Runde mit Zeit- und Dosiseinschränkung, Angaben zu Konfidenzintervall etc. für Bewertung ohne Zeit- und Dosiseinschränkung

*⁴ Nortriptylin laut Kommentaren besser verträglich als übrige Trizyklika, daher einzelne Bewertung in der zweiten Delphi-Runde

*⁵ in Deutschland nur als Kombipräparat mit Dimenhydrinat

eTABELLE 3

Als Nicht-PIM bewertete Wirkstoffe

Wirkstoff/-klasse	Anzahl Bewertungen	Median	Mittelwert	[95%-KI]
Mittel bei säurebedingten Erkrankungen				
Magnesiumhydroxid (stellvertretend für Magnesium-haltige Antacida)	44	3	3,34	[3,09; 3,59]
Protonenpumpenhemmer (Omeprazol, Esomeprazol, Pantoprazol, Lansoprazol, Dexlansoprazol, Rabeprazol)	46	4	3,74	[3,49; 3,99]
Sucralfat	43	4	3,44	[3,13; 3,75]
Mittel gegen Obstipation				
Macrogol	46	4	4,24	[4,00; 4,47]
Antidiarrhoika und intestinale Antiphlogistika/Antiinfektiva				
Loperamid	44	4	3,30	[3,02; 3,57]
Antidiabetika				
Insuline und Analoga zur Injektion, schnell wirkend („sliding scale insuline“, Therapie ohne Basalinsulin/langwirksame Insuline)	43	4	3,47	[3,07; 3,86]
Metformin	47	4	4,00	[3,74; 4,26]
Dipeptidyl-Peptidase-4-(DPP-4)-Inhibitoren (Sitagliptin, Vildagliptin, Saxagliptin...)	45	4	3,67	[3,38; 3,95]
Glucagon-like-Peptid-1-(GLP-1)-Rezeptoragonisten (Exenatid, Liraglutid, Albiglutid, Dulaglutid, Lixisenatid*)	39	3	3,44	[3,13; 3,74]
Natrium-Glucose-Cotransporter-2-(SGLT2)-Inhibitoren (Dapagliflozin, Empagliflozin, Canagliflozin*)	44	3,5	3,32	[3,03; 3,61]
antithrombotische Mittel				
Warfarin	36	4	3,83	[3,50; 4,16]
Phenprocoumon	45	4	3,80	[3,52; 4,08]
Acenocoumarol*	29	4	3,66	[3,27; 4,04]
Rivaroxaban	44	4	3,36	[3,06; 3,67]
Apixaban	44	4	3,89	[3,65; 4,12]
Edoxaban	46	4	3,63	[3,33; 3,93]
Herztherapie				
Propafenon als „single shot“	38	4	3,58	[3,33; 3,83]
Ivabradin	44	4	3,39	[3,08; 3,70]
Kalium-sparende Mittel				
Spironolacton	46	4	3,63	[3,38; 3,88]
Eplerenon	40	4	3,58	[3,31; 3,84]
Kalziumkanalblocker				
mittellang- und langwirksame Kalziumkanalblocker mit vorwiegender Gefäßwirkung (Amlodipin, Felodipin, Isradipin, Nisoldipin, Nitrendipin, Manidipin, Lercanidipin)	42	4	3,98	[3,73; 4,22]
Mittel mit Wirkung auf das Renin-Angiotensin-System				
Valsartan und Sacubitril	45	4	3,71	[3,41; 4,01]
Urologika				
Tamsulosin	43	4	3,58	[3,36; 3,81]
Kalziumhomöostase				
Teriparatid	38	4	3,42	[3,07; 3,78]
Mittel zur Behandlung von Knochenerkrankungen				
Denosumab	37	4	3,49	[3,12; 3,85]
Analgetika				
Metamizol-Natrium	46	4	3,96	[3,74; 4,17]

Antiepileptika				
Gabapentin	41	4	3,39	[3,09; 3,69]
Levetiracetam NEU	40	4	3,43	[3,09; 3,76]
Antipsychotika				
Risperidon	45	4	3,53	[3,29; 3,78]
Antidepressiva				
Citalopram, Escitalopram	45	4	3,51	[3,27; 3,76]
Sertralin	41	4	3,54	[3,27; 3,80]
Mirtazapin	42	4	3,45	[3,15; 3,75]
Antidementiva				
Memantin	42	4	3,36	[3,01; 3,70]
Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen				
inhalative Anticholinergika (Ipratropiumbromid, Tiotropiumbromid, Acclidiniumbromid, Glycopyrroniumbromid, Umeclidiniumbromid)	43	4	3,65	[3,36; 3,94]
Antihistaminika zur systemischen Anwendung				
2. Generation				
Cetirizin, Levocetirizin	43	4	3,44	[3,19; 3,70]
Loratadin, Desloratadin	38	4	3,47	[3,19; 3,76]

*Diese Wirkstoffe sind nur in Österreich auf dem Markt.
 KI, Konfidenzintervall; PIM, potenziell inadäquate Medikation

eTABELLE 4

Nicht eindeutig bewertete Wirkstoffe

Wirkstoff/-klasse	Anzahl Bewertungen	Median	Mittelwert	[95%-KI]
Mittel bei säurebedingten Erkrankungen				
Famotidin	43	3	2,81	[2,56; 3,07]
Mittel bei funktionellen gastrointestinalen Störungen				
Butylscopolamin	47	3	3,00	[2,71; 3,29]
Mittel gegen Obstipation				
Bisacodyl > 10 mg/d, > 1 Woche	41	2	2,71	[2,37; 3,05]
Sennoside	43	3	2,77	[2,46; 3,07]
Natriumpicosulfat	42	3	3,14	[2,87; 3,41]
Prucaloprid	33	3	3,03	[2,68; 3,38]
Antidiarrhoika und intestinale Antiphlogistika/Antiinfektiva				
Racecadotril	30	3	3,10	[2,72; 3,48]
antithrombotische Mittel				
Dabigatranetexilat	47	3	3,13	[2,78; 3,47]
Herztherapie				
Digitoxin	47	3	3,00	[2,66; 3,34]
Amiodaron	47	3	2,96	[2,64; 3,28]
Vernakalant	30	3	3,20	[2,84; 3,56]
Ranolazin	38	3	3,03	[2,66; 3,39]
Antihypertensiva				
Urapidil	46	3	2,89	[2,55; 3,24]
Kalium-sparende Mittel				
Eplerenon > 25 mg/Tag	39	3	2,77	[2,47; 3,07]
Amilorid oder Triamteren-haltige Kombipräparate	44	3	2,89	[2,59; 3,18]
Beta-Adrenozeptorantagonisten				
Atenolol	45	3	2,80	[2,51; 3,09]
Kalziumkanalblocker				
retardiertes Nifedipin	42	3	2,88	[2,60; 3,17]
selektive Kalziumkanalblocker mit vorwiegender Herzwirkung (Verapamil, Diltiazem)	46	3	3,04	[2,81; 3,28]
Sexualhormone und Modulatoren des Genitalsystems				
Raloxifen	41	3	3,07	[2,81; 3,33]
Urologika				
Alfuzosin	43	3	3,12	[2,85; 3,38]
Terazosin	43	3	2,95	[2,68; 3,23]
Silodosin	39	3	3,03	[2,75; 3,30]
Antibiotika zur systemischen Anwendung				
Sulfamethoxazol und Trimethoprim	48	3	2,79	[2,52; 3,06]
Nitrofurantoin	48	3	2,83	[2,53; 3,13]
nichtsteroidale Antiphlogistika und Antirheumatika				
Ibuprofen bis max. 3 × 400 mg/Tag, bis max. 1 Woche	7	4	3,43	[2,53; 4,33]
Ibuprofen bis max. 3 × 400 mg/Tag, mit PPI bis max. 8 Wochen	5	4	3,60	[2,49; 4,71]
Naproxen bis max. 2 × 250 mg/Tag, bis max. 1 Woche	6	4	3,67	[2,81; 4,52]
Naproxen bis max. 2 × 250 mg/Tag, mit PPI bis max. 8 Wochen	7	4	3,43	[2,53; 4,33]
Gichtmittel				

Colchicin	45	3	2,76	[2,46; 3,05]
Analgetika				
Selektive Serotonin-5HT-1 Rezeptoragonisten/ Triptane (Sumatriptan, Naratriptan, Zolmitriptan, Rizatriptan, Almotriptan, Eletriptan, Frovatriptan)	43	3	2,86	[2,57; 3,15]
Antiepileptika				
Topiramat	40	3	2,90	[2,66; 3,14]
Pregabalin	43	3	2,88	[2,55; 3,21]
Antiparkinsonmittel				
Ropinirol	40	3	2,80	[2,49; 3,11]
Rotigotin	36	3	2,75	[2,44; 3,06]
Entacapon	35	3	3,09	[2,82; 3,35]
Opicapon	34	3	2,91	[2,66; 3,16]
Antipsychotika				
Melperon	46	3	3,07	[2,76; 3,37]
Pipamperon	40	3	3,15	[2,83; 3,47]
Quetiapin	46	3	3,04	[2,75; 3,34]
Lithium	43	3	3,05	[2,74; 3,35]
Antidepressiva				
Trazodon	45	3	2,84	[2,59; 3,10]
Venlafaxin	44	3	3,00	[2,74; 3,26]
Milnacipran	28	3	2,96	[2,62; 3,31]
Duloxetin	43	3	2,98	[2,66; 3,30]
Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen				
Ipratropiumbromid	42	4	3,29	[2,97; 3,60]
Husten- und Erkältungsmittel				
Noscapin	39	3	3,15	[2,85; 3,46]
Antihistaminika zur systemischen Anwendung				
2. Generation				
Mizolastin	28	3	2,71	[2,40; 3,03]
Fexofenadin	32	3	2,84	[2,53; 3,16]
Bilastin	29	3	2,83	[2,49; 3,17]

*Diese Wirkstoffe sind nur in Österreich auf dem Markt.
PPI, Protonenpumpeninhibitoren

eKASTEN 1

Methode**a) Erstellung der Vorschlagsliste der zu bewertenden Wirkstoffe und Wirkstoffklassen**

- Literaturrecherche (PubMed, Handsuche in identifizierten Artikeln) nach internationalen, ab 2010 veröffentlichten PIM-Listen
- systematische Literaturrecherche zur Identifizierung systematischer Reviews zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) bei älteren Patientinnen und Patienten
- Analyse der Verordnungsdaten der gesetzlichen Krankenkassen in Deutschland für das Jahr 2018 bei Patientinnen und Patienten ab 65 Jahren durch das Wissenschaftliche Institut der AOKen
- Verordnungsdaten der gesetzlichen Krankenkassen in Österreich
→ Eingrenzung der zu bewertenden Wirkstoffe und Wirkstoffklassen

b) Prä-Delphi

Da aufgrund der nötigen Priorisierung (Zeit- und Ressourcen) nicht für alle Wirkstoffe systematische Reviews erstellt werden konnten, wurde ein exploratorisches Prä-Delphi-Verfahren mit vier Expertinnen und Experten (Disziplinen: klinische Pharmakologie, klinische Versorgungsforschung und klinische Pharmazie) durchgeführt. Diese Befragung diente der Einschätzung, ob die Informationen aus Micromedex und gegebenenfalls weiteren Informationsquellen (zum Beispiel Fachinformation) für die Bewertung der Wirkstoffe ohne systematisches Review ausreichen. Dabei wurden folgende Fragen gestellt:

- Ist eine Bewertung dieses Wirkstoffs/dieser Wirkstoffklasse aufgrund von Angaben aus Micromedex oder der Fachinformation möglich?
- Ist eine Bewertung dieses Wirkstoffs/dieser Wirkstoffklasse aufgrund der Tatsache, dass er/sie auf der/n angegebenen internationalen PIM Liste/n steht, möglich?
- Ist für diesen Wirkstoff/diese Wirkstoffklasse eine Literaturrecherche nötig?

Dabei ergab sich nur für vier der abgefragten Wirkstoffe beziehungsweise Kategorien, dass eine zusätzliche Literaturrecherche erwünscht sei: aluminiumhaltige Antacida, Sucralfat, Butylscopolamin und Loratadin/Desloratadin. Für diese Wirkstoffe/Kategorien wurden zunächst „rapid reviews“ geplant, die aufgrund der ressourcenintensiven systematischen Reviews nicht durchgeführt werden konnten. Die systematischen Reviews wurden dabei wegen ihres höheren Evidenzgrads priorisiert.

c) Evidenzgenerierung und Darstellung der Information für die Experten im Delphi-Verfahren**Aufbau des Informationsteils der Vorschlagsliste im Delphi-Verfahren**

- Auszug aus internationalen PIM-Listen mit der dortigen Begründung für die Einstufung als PIM
- Auszug aus Micromedex oder alternativ der Fachinformation, falls für den betroffenen Wirkstoff kein Eintrag in Micromedex vorhanden ist
- weitere Literatur aus dem ursprünglichen PRISCUS-Projekt
- modifizierte Version von GRADE (15, 16) „summary of findings“ (SOF) und Evidenzprofil-Tabellen
- anticholinerge Last nach Kiesel et al. (e35)
- Hinweise zur Dosierung und Therapiedauer bei Älteren aus der Fachinformation (ab der zweiten Delphi-Runde ergänzt, da viele Teilnehmende in ihrer Bewertung darauf verwiesen)
- von den Teilnehmenden genannte Literatur (ab der zweiten Delphi-Runde)

eKASTEN 2

Delphi-Verfahren**a) Bewertung der Wirkstoffe auf der Likert-Skala**

„Dieser Wirkstoff/diese Wirkstoffklasse stellt ein potenziell inadäquates Medikament (PIM) für ältere Patientinnen und Patienten dar und sollte deswegen in dieser Population vermieden werden“

- 1 – Ich stimme vollkommen zu (dass dieser Wirkstoff ein PIM ist)
- 2 – Ich stimme zu (dass dieser Wirkstoff ein PIM ist)
- 3 – neutral (ich bin unentschieden, ob dieser Wirkstoff ein PIM ist)
- 4 – Ich stimme nicht zu (dass dieser Wirkstoff ein PIM ist)
- 5 – Ich stimme überhaupt nicht zu (dass dieser Wirkstoff ein PIM ist)
- 0 – keine Angabe/Enthaltung*

*Diente zur Markierung einer Enthaltung und wurde nicht in die statistische Auswertung einbezogen.

b) Ermittlung der PIM/Nicht-PIM oder nicht eindeutig bewerteten Wirkstoffe

Ein Wirkstoff galt eindeutig als PIM bewertet, wenn das 95%-Konfidenzintervall (95%-KI) aller Bewertungen < 3 lag, und eindeutig als Nicht-PIM bewertet, wenn das 95%-KI aller Bewertungen > 3 lag. Umschloss das 95%-KI den Wert 3, galt der Wirkstoff als nicht eindeutig bewertet und somit als fragliches PIM. Die Berechnung der Konfidenzintervalle erfolgte mit Excel.

c) Feedback aus der ersten Delphi-Runde**Feedback für die Teilnehmenden in der zweiten Delphi-Runde**

- Vorschlagsliste
 - Median, Mittelwert und 95%-Konfidenzintervall aus der ersten Runde
 - Zusammenfassung der Kommentare der Teilnehmenden aus der ersten Runde
- PDF mit eindeutig als PIM bewerteten Wirkstoffen
- PDF mit eindeutig als Nicht-PIM bewerteten Wirkstoffen