

Zuwendungsempfänger:	Prof. Dr. Petra A. Thürmann
Förderkennzeichen:	01KX1812
Vorhabenthema:	PRISCUS 2.0
Laufzeit des Vorhabens:	01.02.2019 – 31.07.2021
Berichtszeitraum:	01.02.2019 – 31.07.2021



PRISCUS 2.0 – Aktualisierung, Erweiterung und Verstetigung der
PRISCUS-Liste: Potentiell inadäquate Medikation im Alter

-Abschlussbericht PRISCUS 2.0 – Teil I: Kurzbericht-

Zuwendungsempfänger

Prof. Dr. med. Petra A. Thürmann
Lehrstuhl für Klinische Pharmakologie
Department für Humanmedizin
Fakultät für Gesundheit
Universität Witten/Herdecke
Philipp Klee-Institut für Klinische Pharmakologie
Helios Universitätsklinikum Wuppertal

Wissenschaftliche Mitarbeitende

Nina-Kristin Mann
Lehrstuhl für Klinische Pharmakologie
Department für Humanmedizin
Fakultät für Gesundheit
Universität Witten/Herdecke

Dr. Tim Mathes
Institut für Forschung in der Operativen Medizin
Department für Humanmedizin
Fakultät für Gesundheit
Universität Witten/Herdecke

Aufgabenstellung, wissenschaftlicher und technischer Stand

Listen potentiell inadäquater Medikation (PIM) führen an, welche Medikamente für Ältere aufgrund einer negativen Nutzen/Schaden-Bewertung durch Expertinnen und Experten vermieden werden sollten. International wurden für verschiedene Länder solche Listen entwickelt, darunter zum Beispiel die amerikanische Beers Liste. Die PRISCUS-Liste war die erste PIM-Liste, die für Deutschland und den deutschen Arzneimittelmarkt erstellt wurde. Die Einnahme von Arzneimitteln der PRISCUS-Liste steht unter anderem mit einem erhöhten Risiko für Krankenhausaufnahmen und Stürze in Zusammenhang. Die PRISCUS-Liste wurde 2010 veröffentlicht. Seitdem gab es Veränderungen hinsichtlich der in Deutschland verfügbaren Arzneimittel und der wissenschaftlichen Daten, die zum Einsatz von Medikamenten bei älteren Menschen zur Verfügung stehen. Dies ist auch international der Fall, die bereits erwähnte Beers-Liste wurde seit ihrer ursprünglichen Veröffentlichung mehrfach erneuert. Aus den genannten Gründen musste die PRISCUS-Liste aktualisiert werden.

Ablauf des Vorhabens

Für die Aktualisierung der PRISCUS-Liste wurde zunächst mittels einer Literaturrecherche nach seit 2010 neu veröffentlichten, internationalen PIM-Listen gesucht. Gleichzeitig wurde eine systematische Literatursuche nach Arbeiten, die über Nebenwirkungen von Arzneimitteln speziell bei Älteren berichten, durchgeführt. Basierend auf diesen Listen und Arbeiten wurde eine Liste von Kandidatenwirkstoffen- und –wirkstoffklassen erstellt, deren Eignung oder eben Nicht-Eignung bei älteren Menschen bewertet werden sollte. Mithilfe von Daten der gesetzlichen Krankenkassen wurde durch den Kooperationspartner WIdO (Wissenschaftliches Institut der Allgemeinen Ortskrankenkassen) außerdem überprüft, ob diese Wirkstoffe Menschen ab 65 Jahren in Deutschland verordnet wurden.

Im Rahmen des Projekts wurden für ausgewählte Wirkstoffe und Wirkstoffklassen von besonderer Relevanz systematische Reviews zur Verträglichkeit bei älteren Menschen durchgeführt und als Entscheidungsvorlage für die ExpertInnen und Experten aufbereitet. Aufgrund der hohen Zahl der zu bewertenden Wirkstoffe war dies aber nicht für alle Medikamente möglich und die Bewertungsbasis durch systematische Literaturrecherchen eines Kollaborationspartners, der Abteilung für Allgemein- und Familienmedizin, Zentrum für Public Health, Universität Wien, ergänzt. Zusätzlich wurden Informationen aus weiteren Quellen wie unter anderem die Arzneimitteldatenbank Micro-medex®, die Fachinformationen und internationale PIM-Listen für die einzelnen Kandidatenwirkstoffe und –klassen zusammengestellt.

Die Bewertung der Kandidatenwirkstoffe- und Wirkstoffklassen erfolgte in einem Delphi-Verfahrens in zwei Runden, für einige Wirkstoffe in drei Runden. Dafür wurden über die medizinischen wissenschaftlichen Fachgesellschaften in Deutschland Personen aus Forschung und Praxis identifiziert, die sich auf die medikamentöse Therapie von Erkrankungen speziell bei älteren Menschen spezialisiert haben. Auch in Österreich wurden Personen mit solcher Expertise identifiziert. Diese Personen wurden eingeladen, am Projekt teilzunehmen.

Für jede Runde des Delphi-Verfahrens wurde eine Excel-Tabelle erstellt, die aus einem Informations- und einem Bewertungsteil bestand. In den Informationsteil flossen die zusammen gefassten Ergebnisse der systematischen Literaturrecherchen und die Informationen aus den weiteren

Abschlussbericht PRISCUS 2.0 – Teil I: Kurzbericht

FKZ: 01KX1812

(gemäß Anlage 2 zu Nr. 4.1 NABF 2017)

Quellen ein. Im Bewertungsteil wurde auf einer Likert-Skala von 1-5 abgefragt, ob die Teilnehmenden der Aussage zustimmen, dass das betroffene Medikament für Ältere ungeeignet sei (1) oder nicht (5). Zusätzlich konnten von den Teilnehmenden Hinweise zu besser geeigneten medikamentösen und nicht-medikamentösen Alternativen und zur Vermeidung des Wirkstoffs/der Wirkstoffklasse bei bestimmten Grunderkrankungen gegeben werden. In der Auswertung wurden Wirkstoffe oder Wirkstoffklassen als ungeeignet definiert, deren Mittelwert inklusive der oberen Grenze des 95%-Konfidenzintervalls auf der Likert-Skala unter 3 lag. Wenn der Mittelwert unter 3 lag, das obere Ende des 95%-Konfidenzintervall jedoch die 3 einschloss, so galt dies als uneindeutige Bewertung; lagen Mittelwert und untere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls oberhalb der 3, so wurde der Wirkstoff als nicht-PIM klassifiziert. Nach Abschluss des Delphi konnte die (Fach-)Öffentlichkeit über die Projektwebsite die vorläufigen Projektergebnisse, d.h. die Einordnung der Medikamente als PIM, nicht-PIM und fraglich PIM aus dem Delphi-Verfahren, kommentieren.

Der Kooperationspartner WIdO führte außerdem Analysen von Verordnungsdaten der gesetzlichen Krankenkassen zum Vergleich der PIM-Verordnungsprävalenz nach Alter oder neuer PRISCUS-Liste durch.

Ergebnisse

Insgesamt wurden 250 Kandidatenwirkstoffe und -wirkstoffklassen für die Bewertung hinsichtlich ihrer Eignung für ältere Menschen identifiziert. Auf Basis der Kommentare und Anmerkungen der Teilnehmenden während des Delphi-Verfahrens wurden einige dieser zu bewertenden Kategorien zwischen den einzelnen Runden des Delphi-Verfahrens angepasst. Zum Beispiel wurde in der zweiten Runde bei der Wirkstoffklasse „Protonenpumpenhemmer“ zwischen der Verordnung der Wirkstoffklasse mit einer Behandlungsdauer von unter oder mehr als 8 Wochen unterschieden. Nach Abschluss des Delphi-Verfahrens wurden 187 Wirkstoffe (und –klassen) als PIM und 36 als nicht-PIM bewertet. Für 49 Wirkstoffe- und –klassen ergab sich keine eindeutige Bewertung.

Im Vergleich zur originalen PRISCUS-Liste sind 6 Wirkstoffe nicht mehr verfügbar/werden nicht mehr in relevantem Umfang bei Älteren verordnet, 1 Wirkstoff wurde nicht weiter als PIM eingestuft und 133 neue PIMs kamen hinzu. Da einige Wirkstoffe nach Abschluss des Delphi-Verfahrens im Rahmen der gesetzlichen Krankenversicherung nicht mehr zur Verfügung standen, wurde für die praktische Nutzung und Publikation von PRISCUS 2.0 eine gekürzte und zusammengefasste Liste erstellt.

Für die Teilnahme am Delphi-Verfahren wurden insgesamt 101 Personen kontaktiert, von den 70 Personen sich zur Teilnahme am Delphi-Verfahren bereit erklärten und 59 Personen unter anderem aus den Bereichen Geriatrie, Innere Medizin, Klinische Pharmakologie, Klinische Pharmazie, und Psychiatrie, mindestens einer Delphi-Runde teilnahmen.

Die Analysen des WIdO zeigen, dass sich im Vergleich zur originalen PRISCUS-Liste der Anteil der PIM-Verordnungen erhöht, wenn man die aktualisierte PRISCUS-Liste 2.0 verwendet. In 2020 waren beispielsweise der originalen PRISCUS-Liste zufolge 2,8% aller Verordnungen bei Men-

Abschlussbericht PRISCUS 2.0 – Teil I: Kurzbericht

FKZ: 01KX1812

(gemäß Anlage 2 zu Nr. 4.1 NABF 2017)

schen ab 65 Jahren PIM-Verordnungen, während der PRISCUS-Liste 2.0 zufolge 8,8% aller Verordnungen in 2020 bei diese Patienten PIM-Verordnungen waren. Diese Angaben berücksichtigen allerdings nur PIMs ohne Zeit/Dosis-Grenze.

Zuwendungsempfänger:	Prof. Dr. Petra A. Thürmann
Förderkennzeichen:	01KX1812
Vorhabenthema:	PRISCUS 2.0
Laufzeit des Vorhabens:	01.02.2019 – 31.07.2021
Berichtszeitraum:	01.02.2019 – 31.07.2021



PRISCUS 2.0 – Aktualisierung, Erweiterung und Verstetigung der PRISCUS-Liste: Potentiell inadäquate Medikation im Alter

-Abschlussbericht PRISCUS 2.0 – Teil II: Eingehende Darstellung-

Zuwendungsempfänger

Prof. Dr. med. Petra A. Thürmann
Lehrstuhl für Klinische Pharmakologie
Department für Humanmedizin
Fakultät für Gesundheit
Universität Witten/Herdecke
Philipp Klee-Institut für Klinische Pharmakologie
Helios Universitätsklinikum Wuppertal

Wissenschaftliche Mitarbeitende

Nina-Kristin Mann
Lehrstuhl für Klinische Pharmakologie
Department für Humanmedizin
Fakultät für Gesundheit
Universität Witten/Herdecke

Dr. Tim Mathes
Institut für Forschung in der Operativen Medizin
Department für Humanmedizin
Fakultät für Gesundheit
Universität Witten/Herdecke

(gemäß Anlage 2 zu Nr. 4.1 NABF 2017)

Inhaltsverzeichnis

Potentiell inadäquate Medikation im Alter	1
Zielstellung und Vorgehensweise	1
Erstellung der Vorschlagsliste als Basis für das Delphi-Verfahren	1
Evidenz für die Vorschlagsliste	2
Systematische Evidenzgenerierung	3
Weitere Informationsquellen	4
Delphi-Verfahren – Rekrutierung der Experten	5
Delphi-Verfahren – Erste Delphi-Runde	7
Delphi-Verfahren – Zweite Delphi-Runde	8
Delphi-Verfahren – Dritte Delphi-Runde	9
Öffentliche Kommentierung	10
PRISCUS-Liste 2.0	11
Ergebnisse eines Verordnungsdatenabgleichs basierend auf der ersten PRISCUS-Liste und der PRISCUS-Liste 2.0	12
Ergebnisse der Analysen von GKV-Daten	13
Umgang mit Zeit- und Dosisgrenzen	19
Weitere Projektarbeiten – Projektwebsite	19
Die PRISCUS 2.0-Liste im Kontext der aktuellen Literatur und Forschung	20
Aus dem Projekt erfolgte und geplante Veröffentlichungen und Auszeichnungen	21
Literaturverzeichnis	23
Anhang 1 Beispiel GRADE Tabelle	26
Anhang 2 Übersicht über die Experten, die am Delphi-Verfahren teilgenommen haben	27
Anhang 3 Ausschnitt aus dem Expertenmaterial für das Delphi-Verfahren	32
Anhang 4 Ausschnitt aus der Langfassung der PRISCUS-Liste 2.0	36
Anhang 5 Kurzversion der PRISCUS-Liste 2.0	37
Anhang 6 Mögliche Regeln für den Umgang mit Zeit- und Dosisgrenzen zur Einstufung von PIMs in einer PZN-bezogenen Arzneimittelliste und für die Auswertung patientenbezogener Verordnungsdaten	42

Potentiell inadäquate Medikation im Alter

Viele alte und hochbetagte Menschen leiden an multiplen, vor allem chronischen Krankheiten und werden demzufolge mit zahlreichen Medikamenten behandelt. Für viele dieser Wirkstoffe ist die Evidenz für den Nutzen und/oder die Verträglichkeit bei alten Patienten oftmals nicht vorhanden, da sie in die klinischen Prüfungen zur Arzneimittelzulassung aufgrund ihrer Multimorbidität und Polypharmazie nicht eingeschlossen werden [1]. Bedingt durch physiologische Alterungsprozesse wirken viele Pharmaka im Alter jedoch anders als bei jüngeren Menschen, meist länger und stärker, was wiederum in einer erhöhten Rate an unerwünschten Nebenwirkungen resultiert [2]. Um ältere Menschen, wobei meist das Alter von 65 Jahren als Untergrenze akzeptiert ist, vor Medikamenten zu schützen, die im Alter potenziell schlecht verträglich sind, werden von Medizinern verschiedenster Fachrichtungen Listen von Medikamenten erstellt, die für diese Population vermieden werden sollten [3, 4]. Die im Jahr 2010 veröffentlichte PRISCUS-Liste war die erste und bisher einzige PIM-Liste, die für Deutschland und den deutschen Arzneimittelmarkt unter den BMBF Förderkennzeichen 01ET0721 und 01ET1005B erstellt wurde [5]. Die Einnahme von Arzneimitteln der PRISCUS-Liste steht unter andere mit einem erhöhten Risiko für Krankenhausaufnahmen und Stürze [6-8] in Zusammenhang. Seitdem gab es Veränderungen hinsichtlich der in Deutschland verfügbaren Arzneimittel und der wissenschaftlichen Daten, die zum Einsatz von Medikamenten bei älteren Patienten zur Verfügung stehen. Dies ist auch international der Fall, die amerikanische Beers-Liste wurde beispielsweise seit ihrer ursprünglichen Veröffentlichung mehrfach erneuert [9, 10]. Hinzu kommt die Tatsache, dass PIM-Listen auch international in der Kritik stehen, nicht auf ausreichender Evidenzbasis zu stehen, da aus den veröffentlichten Listen oftmals nicht hervorgeht, auf welcher Datengrundlage die Bewertung stattfand. Aus den genannten Gründen musste die PRISCUS-Liste aktualisiert werden.

Zielstellung und Vorgehensweise

Die Aktualisierung der PRISCUS-Liste war in drei Phasen geplant. In der ersten Phase erfolgte eine systematische Literaturanalyse sowie die Identifikation von geeigneten Experten, in der zweiten Phase der Delphi-Prozess und in der dritten Phase die Kommentierung und Fertigstellung der Liste sowie Analysen von AOK-Arzneimittelverordnungsdaten.

Erstellung der Vorschlagsliste als Basis für das Delphi-Verfahren

Die Aktualisierung der PRISCUS-Liste geschah in mehreren Schritten. Zunächst musste eine Vorschlagsliste mit Wirkstoffen/Wirkstoffklassen erstellt werden. Auf Basis dieser sollte anhand einer Delphi-Befragung von Expertinnen und Experten ermittelt werden, welche Wirkstoffe/-klassen tatsächlich als potentiell inadäquate Medikamente für ältere Menschen klassifiziert werden und somit in die endgültige Liste eingehen sollen.

Als erster Schritt wurde in der Literatur (PubMed, Handsuche in identifizierten Arbeiten) nach internationalen Listen potentiell inadäquater Medikation und Verordnungsriterien gesucht, die seit 2010 veröffentlicht wurden. Dadurch wurden 24 Arbeiten, die sich mit älteren Menschen

Abschlussbericht PRISCUS 2.0 – Teil II: Eingehende Darstellung

FKZ: 01KX1812

(gemäß Anlage 2 zu Nr. 4.1 NABF 2017)

befassen, identifiziert [4, 5, 9-30]. Anschließend wurde eine systematische Literatursuche nach systematischen Reviews zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) bei älteren Menschen durchgeführt, u.a. mit dem Ziel weitere potentiell inadäquate Wirkstoffe zu identifizieren. Diese Recherche identifizierte allerdings keine zusätzlichen Kandidatenwirkstoffe/-wirkstoffklassen. Eine nähere Beschreibung dieser Literatursuche befindet sich im Abschnitt „Systematische Evidenzgenerierung“.

Die genannten PIM-Listen und Verordnungskriterien wurden qualitativ analysiert und die dort als PIM bewerteten Wirkstoffe/Wirkstoffklassen wurden der deutschen amtlichen ATC-Klassifikation von 2019 zugeordnet. Das wissenschaftliche Institut der AOK, das WIdO, stellte in einem Unterauftrag GKV-Verordnungsdaten für die Jahre 2017 und 2018, für Patientinnen und Patienten ab 65 Jahre, auf Basis der deutschen amtlichen ATC-Klassifikation 2019 zur Verfügung. Um sicherzustellen, dass die Kandidatenwirkstoffe in Deutschland Patientinnen und Patienten ab 65 Jahren verordnet werden und zur Eingrenzung der Vorschlagsliste wurde ein Minimum von 10.000 DDD für das Jahr 2018 gewählt. Alle Wirkstoffe mit einer Verordnungszahl < 10.000 DDD in 2018 wurden entfernt, mit folgenden Ausnahmen:

- Wirkstoffe, die in Österreich auf dem Markt sind (Kollaboration, s. Seite 2/3)
- Wirkstoffe, die einer Wirkstoffgruppe angehören, die weitere Kandidatenwirkstoffe enthält (z.B. Flavoxat (2018 <10.000 DDD für Patientinnen und Patienten >65 Jahre) als urologisches Spasmolytikum)

Danach wurde die Vorschlagsliste inhaltlich hinsichtlich der klinischen Relevanz für die Hauptzielgruppe (ältere Menschen in der ambulanten und teilweise stationären Versorgung) überprüft, Duplikate und zusätzliche ATC-Codes für Kombinationsarzneimittel wurden entfernt. Weiterhin wurden in einigen Fällen einzelne Wirkstoffe als eine zu bewertende Kategorie zusammengefasst (z.B. Protonenpumpenhemmer). Wirkstoffe, für die Verordnungszahlen aus 2018 vorhanden waren, die aber Stand 2019 nicht mehr auf dem Markt verfügbar waren, wurden eliminiert. Nach einigen letzten Modifikationen (z.B. Zusammenfassen von Loratadin und Desloratadin zu einer gemeinsam zu bewertender Kategorie, Entfernen von Azelastin aufgrund der überwiegend lokalen und nicht systemischen Anwendung) enthielt die finale Version der Vorschlagsliste für das Delphi-Verfahren insgesamt 250 zu bewertende Kategorien (225 Wirkstoffe/zusammengefasste Kategorien und 25 Wirkstoffklassen).

Evidenz für die Vorschlagsliste

Viele PIM-Listen werden allein auf Basis bereits publizierter Listen entwickelt und es findet keine eigene Literaturrecherche hinsichtlich der zu vermeidenden Wirkstoffe statt [3]. Im Rahmen dieses Projekts wurden durch uns verschiedene systematische Literaturrecherchen zu ausgewählten Wirkstoffen- und Wirkstoffklassen bei älteren Menschen durchgeführt. Die Aufbereitung der Evidenz orientierte sich an dem Vorgehen von Standards für die Erstellung von Leitlinien [31]. Hinzu kamen einzelne systematische Reviews, die vom Kollaborationspartner, der Abteilung für Allgemein- und Familienmedizin, Zentrum für Public Health, Universität Wien, erstellt wurden. Diese Kollaboration entstand daraus, dass der Kollaborationspartner ursprünglich an der Universität Witten/Herdecke war und zuvor für ein EU-Projekt zahlreiche

Abschlussbericht PRISCUS 2.0 – Teil II: Eingehende Darstellung

FKZ: 01KX1812

(gemäß Anlage 2 zu Nr. 4.1 NABF 2017)

systematische Reviews produziert wurden, was sich idealiter ergänzte, da es in einem Jahr nie möglich gewesen wäre, ausreichend Systematische Reviews alleine zu erarbeiten. Aufgrund der weitgehenden Überlappung des deutschen und österreichischen Arzneimittelmarktes bot es sich an, eine gemeinsame PIM-Liste zu erarbeiten, zumal bereits die vorherige österreichische PIM-Liste auf der Basis der deutschen originalen PRISCUS-Liste entstanden war und bei letzterer auch schon Experten aus Österreich mitgewirkt hatten.

Systematische Evidenzgenerierung

Insgesamt fanden verschiedene Strategien zur systematischen Evidenzgenerierung Anwendung. Dabei wurde das Ziel verfolgt, für eine möglichst große Anzahl an relevanten bzw. fraglich relevanten Wirkstoffen evidenzbasierte Informationen zu erhalten, um sie den Teilnehmenden der Delphi-Befragung zur Verfügung zu stellen. Erstens wurde eine systematische Literatursuche nach systematischen Reviews zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) bei älteren Menschen durchgeführt. Zweitens wurden bereits vorhandene systematische Reviews (s.o.) aus einem früheren Projekt mit einer annähernd gleichen Fragestellung genutzt (PRIMA-eDS) [32]. Drittens wurden weitere Wirkstoffe priorisiert, für die systematische Recherchen nach Primärstudien durchgeführt wurden.

Für die Recherche nach systematischen Reviews zu UAW bei älteren Menschen wurden die Datenbanken MEDLINE und Embase (via Embase) verwendet. Ergänzend wurden die Referenzen der vorliegenden PIM-Listen geprüft. Durch die Recherche wurden 3.027 Treffer in den elektronischen Datenbanken erzielt. Von diesen erschienen 48 potentiell relevant. Für diese wurden eine detaillierte Prüfung der Volltexte auf Erfüllung der Einschlusskriterien durch zwei Gutachter vorgenommen. Es wurden acht systematische Reviews identifiziert, die alle vorab definierten Einschlusskriterien erfüllten.

Aus dem PRIMA-eDS-Projekt konnten zwei systematische Reviews zu verschiedenen Wirkstoffen/-klassen unverändert genutzt werden [33-36]. Zusätzlich wurden vor dem Hintergrund der aktuell kontroversen Diskussion der Anwendung bei älteren Menschen und/oder des dynamischen Publikationsgeschehens zwei Reviews (DOACS [35] und Gliptine [34]) aktualisiert beziehungsweise neu erstellt, da die ursprünglichen Systematischen Reviews aus der PRIMA-eDS-Studie als veraltet betrachtet werden mussten. Hierbei folgte die Methodik den aktuellen Standards der Cochrane-Collaboration [37]. So wurden die Studienselektion, Datenextraktion und Bewertung des Verzerrungsrisikos der eingeschlossenen Studien durch zwei Wissenschaftler/innen unabhängig vorgenommen. In den systematischen Review zu DOACs wurden insgesamt zehn, und in dem systematischen Review zu Gliptinen 16 randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) bzw. Subgruppenanalysen aus RCTs, die ältere Menschen betrachten eingeschlossen. Diese RCTs wurden mittels Metaanalysen zusammengefasst.

Des Weiteren führte der Kollaborationspartner insgesamt 11 systematische Reviews nach Primärstudien zur Sicherheit verschiedener Wirkstoffe (u.a. Protonenpumpenhemmer, Sulfonyl-

Abschlussbericht PRISCUS 2.0 – Teil II: Eingehende Darstellung

FKZ: 01KX1812

(gemäß Anlage 2 zu Nr. 4.1 NABF 2017)

harnstoffe, Pregabalin, siehe auch) bei älteren Menschen durch, die durch die Universität Witten/Herdecke unterstützt wurden, beispielsweise in der Qualitätskontrolle für die einzelnen Reviews.

Die Ergebnisse der systematischen Reviews wurden, sofern sie für das Delphi-Verfahren relevant waren, mittels Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation GRADE [38] Summary-of-Findings SoF Tabellen aufbereitet. Für die Bewertung der Qualität der Evidenz werden im GRADE-Systeme die Kriterien Studiendesign, Bias-Risiko, fehlende Präzision, Inkonsistenz und Indirektheit verwendet. In Anbetracht der Komplexität der Fragestellung war davon auszugehen, dass das GRADE-System in seiner ursprünglichen Form u.U. (z.B. aufgrund von Bodeneffekten) die Qualität der Evidenz nicht hinreichend differenziert hätte. Es wurde aus diesem Grund auf Basis einer umfangreichen Analyse der methodischen Literatur eine modifizierte Version des GRADE-Systems entwickelt und pilotiert, bevor sie für die Erstellung von GRADE Tabellen für das Delphi-Verfahren zum Einsatz kam.

Insgesamt wurden 21 GRADE Tabellen für die Reviews aus der systematischen Recherche zu UAW erstellt, wobei für einzelne Wirkstoffe der Übersichtlichkeit halber mehr als eine GRADE Tabelle vorlag, um zwischen den verschiedenen Vergleichsgruppen zu differenzieren. Für das PRIMA-eDS Review zu Metformin wurden beispielsweise insgesamt fünf GRADE Tabellen erstellt. Ein Beispiel befindet sich in **Anhang 1**. Eine Kurzzusammenfassung der entsprechenden Daten wurde in die Vorschlagsliste eingefügt und den entsprechenden Wirkstoffen/Wirkstoffklassen zugeordnet.

Weitere Informationsquellen

Aufgrund der Vielzahl an Wirkstoffen auf der Vorschlagsliste und der Komplexität der Fragestellung war es nicht möglich, für sämtliche Wirkstoffe systematische Reviews zu erstellen. Gleichzeitig wurde antizipiert, dass für die meisten Wirkstoffe Evidenz aus anderen Quellen gewonnen werden kann, ohne dabei relevante Information zu verlieren. Daher wurde eine zusätzliche, exploratorische Expertenbefragung an 4 Expertinnen/Experten (vertretene Disziplinen: klinische Pharmakologie, klinische Versorgungsforschung, klinische Pharmazie) durchgeführt. Zweck dieses Prä-Delphi war eine Einschätzung hinsichtlich der Bewertungsgrundlage für die restliche Vorschlagsliste zu ermitteln. Der Prä-Delphi ergab, dass bis auf wenige Ausnahmen (4 Wirkstoffe), eine Bewertung basierend auf Informationen aus der Arzneimittelinformationsdatenbank IBM Micromedex® (<https://www.micromedexsolutions.com/>) oder alternativ der Fachinformation und aus internationalen PIM-Listen möglich sei. Für 4 Wirkstoffe ergab der Prä-Delphi die Empfehlung, dass eine zusätzliche Literaturrecherche durchgeführt werden sollte. Daher wurden 4 rapid reviews anvisiert (aluminiumhaltige Verbindungen, Sucralfat, Butylscopolamin, Loratadin/Desloratadin), die zusätzlich zu den Informationen aus IBM Micromedex® und Fachinformationen zur Verfügung stehen sollten. Diese konnten aufgrund der hohen Arbeitslast durch die systematischen Reviews allerdings nicht durchgeführt werden. Aufgrund des höheren Evidenzgrades der systematischen Reviews wurden diese priorisiert.

Abschlussbericht PRISCUS 2.0 – Teil II: Eingehende Darstellung

FKZ: 01KX1812

(gemäß Anlage 2 zu Nr. 4.1 NABF 2017)

Entsprechend wurde von Oktober 2019 bis Februar 2020 für die gesamte Vorschlagsliste eine Recherche in IBM Micromedex® durchgeführt, das als Datenbasis gewählt wurde, da die enthaltenen Informationen zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen evidenzbasiert sind und laufend aktualisiert werden. Dabei wurden die Datenbankeinträge zu einzelnen Wirkstoffen nach Informationen zu u.a. folgenden Stichwörtern und Konzepten durchsucht: elderly, old, older, geriatric, mean age > 65, kidney, renal, liver, hepatic, neurologic adverse effects, falls, QTc prolongation. Bei Wirkstoffen, die keinen Datenbankeintrag in IBM Micromedex® hatten, wurde die Fachinformation als Quelle herangezogen. Die identifizierten Informationen wurden extrahiert und in der Vorschlagsliste den entsprechenden Wirkstoffen oder je nach in der Datenbank zitierter Quelle den übergeordneten Wirkstoffklassen zugeordnet. Weiterhin wurde aus ausgewählten internationalen PIM-Listen [4, 5, 9, 20, 25, 26] die Begründung für die dortige Einstufung als PIM extrahiert und als zusätzliche Information in die Vorschlagsliste eingefügt. Ein Grund für die Bewertung eines Wirkstoffs als PIM ist eine anticholinerge Wirkung, z.B. bei Trizyklischen Antidepressiva oder vielen Urologika. Zur anschaulichen Information der Experten wurde ein anticholinerges Effekt der Kandidatenwirkstoffe/-klassen nach Kiesel et al. mithilfe einer Skala von 0 (kein anticholinerges Effekt) bis 3 (starker anticholinerges Effekt) herausgesucht und auf der Vorschlagsliste angegeben [39].

Insgesamt wurde eine Literatursammlung erstellt, die alle in der Vorschlagsliste zitierten Arbeiten (je nach Verfügbarkeit als Abstract oder als Volltext) und die bereits erwähnten SoF-Tabellen enthielt. Diese Literatursammlung wurde den Teilnehmenden passwortgeschützt und unter der Voraussetzung einer rein wissenschaftlichen Verwendung zur Verfügung gestellt.

Delphi-Verfahren – Rekrutierung der Experten

Die Identifizierung potentieller Expertinnen und Experten für die Delphi-Befragung erfolgte größtenteils über die wissenschaftlichen Fachgesellschaften. Mitglieder von Fachgesellschaften (z.B. Deutsche Gesellschaft für Geriatrie) oder Arbeitsgruppen innerhalb einer Fachgesellschaft (z.B. Kommission Arzneimitteltherapiemanagement und –sicherheit, Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin), die sich mit Arzneimitteltherapie und/oder älteren Menschen beschäftigen, wurden in eine Liste potentieller Teilnehmender aufgenommen. Personen, die am Delphi-Verfahren für die bestehende PRISCUS-Liste beteiligt waren, wurden ebenfalls berücksichtigt. Aktuelle Kontaktdaten wie beispielsweise E-Mail-Adressen wurden öffentlich einsehbaren Websites entnommen. Für die erste Kontaktaufnahme zu potentiellen Teilnehmenden wurden Rekrutierungsunterlagen in Form eines Anschreibens und einer PowerPoint-Präsentation entworfen. Außerdem wurde eine Teilnahme- und Datenschutzerklärung erstellt und mit dem zuständigen Datenschutzbeauftragten abgestimmt. Gleichzeitig identifizierte der Kollaborationspartner eine Gruppe potentieller österreichischer Experten für die Teilnahme am dortigen Delphi-Verfahren. Die erstellten Rekrutierungsunterlagen wurden dem Kollaborationspartner zur Verfügung gestellt und von ihm an die lokalen Gegebenheiten angepasst. Die darauffolgende Rekrutierung und Betreuung der österreichischen Delphi-Teilnehmenden übernahm der Kollaborationspartner.

Abschlussbericht PRISCUS 2.0 – Teil II: Eingehende Darstellung

FKZ: 01KX1812

(gemäß Anlage 2 zu Nr. 4.1 NABF 2017)

Insgesamt wurden 101 potentielle Delphi-Teilnehmende, davon 79 in Deutschland und 22 in Österreich, per E-Mail, Fax oder Post kontaktiert. Insgesamt 70 Expertinnen und Experten (51 DE, 18 AT) sagten ihre Teilnahme zu, allerdings schied bereits ein Experte noch vor Beginn der ersten Delphi-Runde aus. Die Unterlagen für die erste Delphi-Runde wurden somit an insgesamt 69 Teilnehmende (51 DE, 18 AT) verschickt. 55 Expertinnen und Experten (40 DE, 15AT) beteiligten sich an der ersten Delphi-Runde und retournierten insgesamt 54 ausgefüllte Tabellen (eine Zweiergruppe gab eine gemeinsame Bewertung ab). Die übrigen 14 Expertinnen und Experten sagten entweder ihre Teilnahme für die erste Runde ab (5; 4 DE, 1 AT) oder schickten bis zum Ende des Bearbeitungszeitraums keine ausgefüllte Tabelle zurück (9; 7 DE, 2 AT). Unter Berücksichtigung aller Absagen während und nach der ersten Delphi-Runde wurden die Unterlagen für die zweite Delphi-Runde an insgesamt 62 Expertinnen und Experten (47 DE, 15 AT) verschickt, von denen 52 insgesamt 51 ausgefüllte Tabellen retournierten (eine Zweiergruppe gab eine gemeinsame Bewertung ab). Von den übrigen 8 Teilnehmenden wurde entweder eine Absage für die zweite Runde erteilt (5; 1 DE, 4 AT) oder bis zum Ende des Bearbeitungszeitraums keine ausgefüllte Tabelle zurückgesendet (5; 5 DE, 0 AT). Für eine dritte Delphi-Runde, die für vier Wirkstoffentscheidungen erforderlich wurde, wurde ein kleiner Kreis von 10 Expertinnen und Experten zur Teilnahme eingeladen (10 DE, 0 AT), von denen 8 (8 DE, 0 AT) eine ausgefüllte Tabelle zur Verfügung stellten. Insgesamt nahmen 59 Personen (16 Frauen, 43 Männer) an mindestens einer Delphi-Runde teil. Eine Übersicht über alle Personen, die teilgenommen haben, findet sich in **Anhang 2**.

Nicht jeder Teilnehmende bewertete jeden Wirkstoff, sodass im Einzelnen die Zahl der Bewertungen pro Wirkstoff von der Zahl der ausgefüllten Tabellen abwich. Außerdem waren einige Expertinnen und Experten mit eigener Teilnahmeerklärung Mitglieder von Arbeitsgruppen, von denen nicht jedes Mitglied eine eigene Tabelle retournierte oder persönlich in Kontakt mit der Projektgruppe stand.

Abschlussbericht PRISCUS 2.0 – Teil II: Eingehende Darstellung

FKZ: 01KX1812

(gemäß Anlage 2 zu Nr. 4.1 NABF 2017)

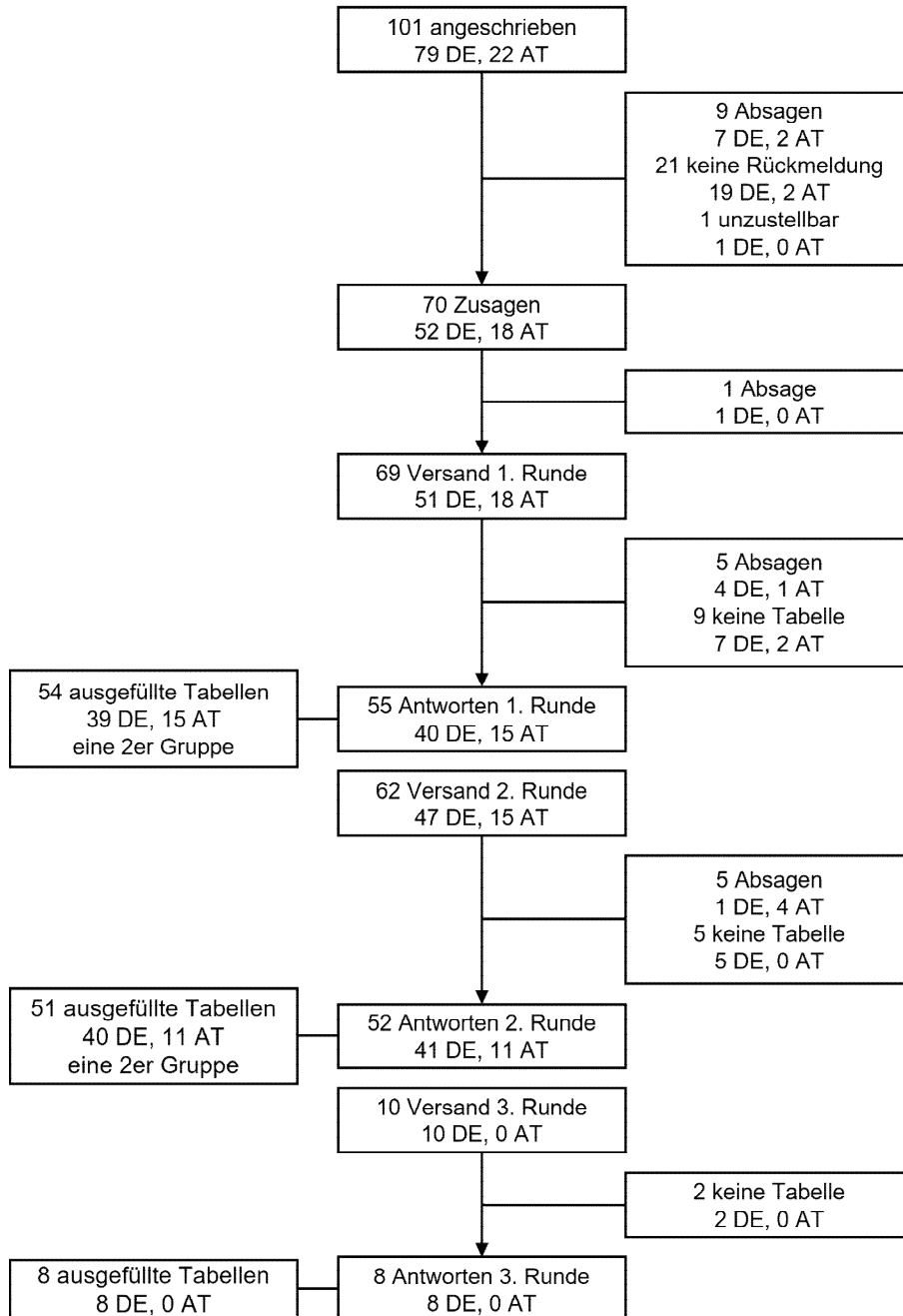


Abbildung 1 Personen, die am Delphi-Verfahren teilgenommen haben

Delphi-Verfahren – Erste Delphi-Runde

Für die erste Delphi-Runde lagen noch nicht die Ergebnisse aller systematischen Reviews in einer für die Delphi-Teilnehmenden leicht zugänglichen Form vor. Daher wurden die betroffenen Reviews noch nicht in der ersten Delphi-Runde zur Verfügung gestellt. Stattdessen wurden die Expertinnen und Experten bei den betroffenen Wirkstoffen darauf hingewiesen, dass

Abschlussbericht PRISCUS 2.0 – Teil II: Eingehende Darstellung

FKZ: 01KX1812

(gemäß Anlage 2 zu Nr. 4.1 NABF 2017)

neue bzw. aktualisierte Daten in der zweiten Delphi-Runde bereitgestellt würden. Den Teilnehmenden wurden somit folgende Unterlagen für die erste Delphi-Runde zur Verfügung gestellt: Eine Excel-Tabelle mit allen zu bewertenden Wirkstoffen und Wirkstoffklassen und Auszügen aus der zugehörigen Literatur (ein Ausschnitt befindet sich in **Anhang 3**) und ein Informationsschreiben, das den Bewertungsprozess und den Umgang mit dieser Excel-Tabelle erläuterte. Weiterhin war es möglich, passwortgeschützt auf die weiter oben beschriebene Literatursammlung zuzugreifen. Auf die ausschließliche Verwendung der Literatur für wissenschaftliche Zwecke wurde ausdrücklich hingewiesen. Mithilfe einer Likert-Skala von eins (Ich stimme vollkommen zu) bis fünf (Ich stimme überhaupt nicht zu) sollte die Zustimmung oder Ablehnung folgender Aussage ausgedrückt werden:

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

Eine Enthaltung konnte durch Eintragung einer null als Bewertung oder durch Freilassen des entsprechenden Feldes zum Ausdruck gebracht werden. Neben der Bewertung, ob der entsprechende Wirkstoff/die Wirkstoffklasse PIM ist, waren Kommentare zu folgenden Aspekten möglich und erwünscht: Alternativen, Monitoring oder Dosisanpassung bei älteren Menschen, zu vermeidende Komedikation/Komorbiditäten, sonstige Anmerkungen/Kommentare. Außerdem bestand die Möglichkeit, „neue PIM-Vorschläge“ in ein weiteres Tabellenblatt einzutragen falls aus Sicht der Teilnehmenden ein noch nicht berücksichtigter Wirkstoff in der zweiten Delphi-Runde bewertet werden sollte.

Von 250 Wirkstoffen/Kategorien wurden in der ersten Delphi-Runde 158 als PIM und 23 als nicht-PIM bewertet.

Delphi-Verfahren – Zweite Delphi-Runde

Die Ergebnisse der ersten Delphi-Runde wurden mit den Ergebnissen der zuvor den Expertinnen und Experten nicht zugänglichen systematischen Reviews abgeglichen. Da es in einigen Fällen zu einem Widerspruch zwischen den Teilnehmenden und den Reviews hinsichtlich der Einstufung als PIM kam, wurden die betroffenen Wirkstoffe/-klassen in die Vorschlagsliste für die zweite Delphi-Runde aufgenommen und besonders gekennzeichnet. Damit wurden insgesamt 69 Wirkstoffe/Kategorien aufgrund einer uneindeutigen Bewertung in der ersten Delphi-Runde oder aufgrund eines Widerspruchs zwischen Expertenbewertung und Review in die Vorschlagsliste für die zweite Delphi-Runde aufgenommen. Des Weiteren wurden einige Kategorien aufgrund der Expertenkommentare aus der ersten Runde modifiziert, um eine eindeutige Bewertung in der zweiten Delphi-Runde zu erleichtern. Beispielsweise wurden Protonenpumpenhemmer in der zweiten Delphi-Runde einmal generell und einmal ab einer Therapiedauer von über 8 Wochen zur Bewertung vorgelegt. Zusätzlich wurde ein neuer Wirkstoff aufgrund eines Expertenvorschlags in die Vorschlagsliste aufgenommen. Insgesamt erhöhte sich die Zahl der in der zweiten Runde zu bewertenden Wirkstoffe/-klassen dadurch von 69 auf 87.

Abschlussbericht PRISCUS 2.0 – Teil II: Eingehende Darstellung

FKZ: 01KX1812

(gemäß Anlage 2 zu Nr. 4.1 NABF 2017)

Neben SoF Tabellen stellte der Kollaborationspartner den Abschlussbericht für den österreichischen Fördergeber mit detaillierteren Review-Ergebnissen zur Verfügung. Kurzzusammenfassungen der für die zweiten Runde relevanten Reviews wurden in den Literaturteil der Vorschlagsliste für die zweite Runde eingefügt und die neuen SoF-Tabellen in der bestehenden, passwortgeschützten Literatursammlung ergänzt. Somit wurden den ExpertInnen folgende Unterlagen für die zweite Delphi-Runde zur Verfügung gestellt: Eine Excel-Tabelle mit allen zu bewertenden Wirkstoffen und Wirkstoffklassen und Auszügen aus der zugehörigen Literatur (ein Ausschnitt befindet sich in **Anhang 3**), ein Informationsschreiben (Erläuterung der Modifikationen, des Bewertungsprozesses und des Umgangs mit der Excel-Tabelle), der Abschlussbericht für den österreichischen Fördergeber und die Ergebnisse der ersten Delphi-Runde (Übersicht über PIMs und nicht-PIMs als PDF). Die Expertinnen und Experten wurden wie bereits in der ersten Delphi-Runde gebeten, ihre Zustimmung oder Ablehnung der Einstufung des Wirkstoffs/der Wirkstoffklasse als PIM mithilfe einer Likert-Skala von eins bis fünf anzugeben. Im Gegensatz zur ersten Delphi-Runde stand nur eine Kommentarspalte für „Neue Anmerkungen und Kommentare“ zur Verfügung.

Von 87 in der zweiten Delphi-Runde abgefragten Wirkstoffen und Wirkstoffklassen wurden 29 eindeutig als PIM und 13 eindeutig als nicht-PIM bewerte. Für 45 Wirkstoffe/Kategorien ergab sich auch nach der zweiten Delphi-Runde keine eindeutige Bewertung, sodass sie als fragliche PIMs eingestuft werden.

Delphi-Verfahren – Dritte Delphi-Runde

Im Zuge der Auswertung der zweiten Delphi-Runde fiel auf, dass alle nicht-steroidalen Antirheumatika NSAR von den Delphi-Teilnehmenden grundsätzlich als PIM bewertet wurden. Da NSAR aufgrund ihrer antientzündlichen Eigenschaften bei älteren Menschen in einigen Indikationen unvermeidbar sind, stellte dies die praktische Anwendbarkeit der Liste in Frage. Auf der EU(7)-PIM-Liste werden die beiden NSAR Ibuprofen und Naproxen erst ab einer bestimmten Dosis und Therapiedauer als PIM eingestuft (Ibuprofen >3x400mg/d, >1 Woche; Naproxen >2x250mg/d, >1 Woche) [4]. Weiterhin wurden diese beiden Wirkstoffe im Delphi-Verfahren als besser geeignete Alternativen für andere NSAR genannt und nur knapp als PIM bewertet. Entsprechend kontaktierten wir eine ausgewählte Gruppe an Expertinnen und Experten für eine zusätzliche, dritte Delphi-Runde um zu bewerten, ob eine Verordnung von Ibuprofen und Naproxen auch bei Einhaltung von Zeit- und Dosisgrenzen als PIM einzustufen ist. Aufgrund der fortgeschrittenen Zeit und der weiter den Alltag bestimmenden Coronavirus-Pandemie war es nicht möglich, diese dritte Delphi-Runde mit der vollständigen Anzahl der rekrutierten Expertinnen und Experten durchzuführen.

Für die dritte Delphi-Runde wurden folgende Unterlagen zugesandt: Eine Excel-Tabelle mit den zu bewertenden Wirkstoffen und Auszügen aus der zugehörigen Literatur (ein Ausschnitt befindet sich in **Anhang 3**) und ein Informationsschreiben (Erläuterung der NSAR-Problematik, des Bewertungsprozesses und des Umgangs mit der Excel-Tabelle). Für die insgesamt 4

Abschlussbericht PRISCUS 2.0 – Teil II: Eingehende Darstellung

FKZ: 01KX1812

(gemäß Anlage 2 zu Nr. 4.1 NABF 2017)

abgefragten Wirkstoffen/Kategorien ergab sich keine eindeutige Bewertung als PIM oder nicht-PIM. Stattdessen wurden Ibuprofen und Naproxen in Kombination mit jeweils zwei möglichen Zeit- und Dosisgrenzen aufgrund der uneindeutigen Bewertung als fragliche PIMs eingestuft. Im Kontrast zur Einstufung der Wirkstoffe als PIM, wenn keine Zeit- und Dosisgrenze vorliegt, ergab sich damit für die PRISCUS-Liste 2.0 eine Einstufung der Wirkstoffe als PIM, wenn die abgefragten Zeit- und Dosisgrenzen überschritten werden.

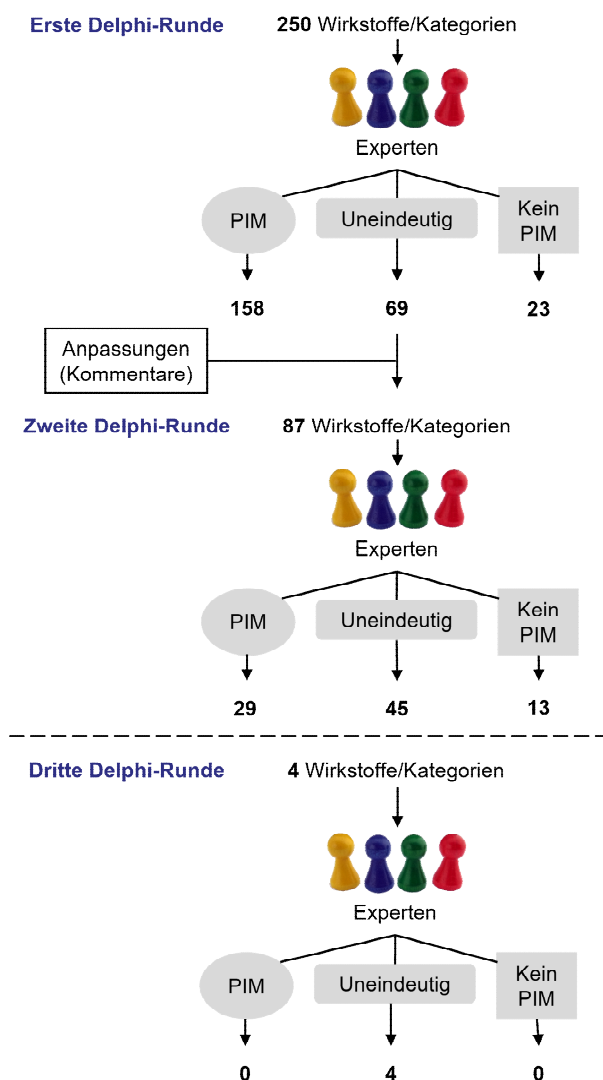


Abbildung 2 Bewertung der Wirkstoffe im Delphi-Verfahren

Öffentliche Kommentierung

Nach der Auswertung der zweiten Delphi-Runde wurden die vorläufigen Projektergebnisse auf der Projektwebsite hochgeladen und für vier Wochen zur Kommentierung durch die (Fach)-

Abschlussbericht PRISCUS 2.0 – Teil II: Eingehende Darstellung

FKZ: 01KX1812

(gemäß Anlage 2 zu Nr. 4.1 NABF 2017)

Öffentlichkeit bereitgestellt. Dabei stand allein die Information über die Einstufung der Wirkstoffe als PIM bzw. nicht-PIM oder das Fehlen einer eindeutigen Bewertung zur Verfügung. Der Hinweis auf die Kommentierungsmöglichkeit wurde an alle Teilnehmenden des Delphi-Verfahrens und an relevante Organisationen und Fachgesellschaften (z.B. Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin, Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft) verschickt. Kommentare konnten über ein auf der Website hinterlegtes Kontaktformular an das Projektteam verschickt werden. Eingegangene Kommentare wurden gesichtet und nach Möglichkeit bei Erstellung der Langfassung der PRISCUS-Liste 2.0 berücksichtigt.

PRISCUS-Liste 2.0

Nach Abschluss des Delphi-Verfahrens wurden insgesamt 187 Wirkstoffe/Kategorien eindeutig als PIM und 36 eindeutig als nicht-PIM eingestuft. Für 49 Wirkstoffe/Kategorien ergab sich keine eindeutige Bewertung.

Tabelle 1 Gesamtergebnis des Delphi-Verfahrens

Gesamtergebnis des Delphi-Verfahrens	PIM	Nicht-PIM	Fraglich PIM
	187	36	49

Für die Erstellung der PRISCUS-Liste 2.0 musste noch berücksichtigt werden, dass aufgrund der Kooperation mit den österreichischen Forschern auch Wirkstoffe bewertet wurden, die in Deutschland nicht auf dem Markt sind. Weiterhin wiesen einzelne Expertinnen und Experten auf in Deutschland bestehende Einschränkungen oder Ausschlüsse hinsichtlich der Verordnung bestimmter Wirkstoffe zu Lasten der gesetzlichen Krankenkassen hin. Entsprechend wurden die betroffenen Wirkstoffe aus der ausführlichen Variante der praktikablen PRISCUS-Liste 2.0 entfernt und mit einem entsprechenden Hinweis in einem separaten Tabellenblatt in derselben Excel-Tabelle ausgewiesen. Die Langfassung der PRISCUS-Liste 2.0 enthält folgende Informationen: Der bewertete Wirkstoff/die bewertete Wirkstoffklasse, die Zahl an Bewertungen für diesen Wirkstoff, den Median der Bewertungen im Delphi-Verfahren, den Mittelwert und das zugehörige 95% Konfidenzintervall, von den Experten genannte mögliche Alternativen, Hinweise aus den Expertenkommentaren, der Grund für die Einstufung als PIM basierend auf Expertenkommentaren und internationalen PIM-Listen, Diskussionspunkte aus den Expertenkommentaren und aus der öffentlichen Kommentierung. Ein Ausschnitt aus der Langfassung befindet sich in **Anhang 4**.

Aufgrund der sehr ausführlichen Kommentierung der einzelnen Wirkstoffe musste für die spätere Publikation eine Kurzfassung der PRISCUS 2.0-Liste als Anwenderversion erstellt werden. Die Version enthält die Anzahl der Bewertungen, den Mittelwert mit 95% Konfidenzintervall und einen Ausschnitt der von den Teilnehmenden genannten möglichen Alternativen s. **Anhang 5**. Hier ist zu beachten, dass die Kurzversion auf der oben beschriebenen praktikablen Version basiert. Entsprechend sind Wirkstoffe, die nur in Österreich auf dem Markt sind und Wirkstoffe, die in Deutschland laut Hinweis der Teilnehmenden nicht verordnungsfähig

Abschlussbericht PRISCUS 2.0 – Teil II: Eingehende Darstellung

FKZ: 01KX1812

(gemäß Anlage 2 zu Nr. 4.1 NABF 2017)

sind, nicht enthalten. Für die Erstellung sowohl der praktikablen Version als auch der Kurzversion wurden die Bewertungen und Kommentare aller Teilnehmenden am Delphi-Verfahren genutzt. Eine differenzierte Auswertung und ein Vergleich der Wertungen aus Deutschland und Österreich ist geplant.

Ergebnisse eines Verordnungsdatenabgleichs basierend auf der ersten PRISCUS-Liste und der PRISCUS-Liste 2.0

Das Projektteam der Universität Witten/Herdecke und des Wissenschaftlichen Instituts der AOK (WIdO) hat, basierend auf den Verordnungsdaten aller gesetzlichen Krankenkassen (GKV) des Jahres 2020, die Verordnungsrelevanz der ersten PRISCUS-Liste und der aktualisierten PRISCUS-Liste 2.0 ermittelt. Damit wird eine Gegenüberstellung der Ergebnisse beider Listen hinsichtlich des aktuellen Verordnungsgeschehens ermöglicht. Bei den vorliegenden Ergebnissen werden ausschließlich Arzneimittel berücksichtigt, die unabhängig vom patientenindividuellen Verordnungsgeschehen ermittelt werden können.

Da in den hier genutzten GKV-Verordnungsdaten kein Personenbezug vorliegt, ist es nicht möglich, Verordnungen im individuellen Longitudinalverlauf zu ermitteln, um damit eine Annäherung an zeitliche oder Dosisobergrenzen zu erreichen. Potenziell inadäquate Medikamente (PIM), die in der aktualisierten PRISCUS-Liste 2.0 nur mit einer bestimmten Verordnungsdauer oder Dosisobergrenze als PIMs gelten, bleiben damit hier unberücksichtigt: Eine Berücksichtigung jeglicher Verordnung der betreffenden Wirkstoffe als PIM-Verordnung würde zu einer deutlichen Überschätzung der PIM-Prävalenz führen.

Für folgende Fragestellungen wurden Analysen durchgeführt, deren Ergebnisse im Anschluss dargestellt werden:

1. Vergleich zwischen der Verordnungshäufigkeit von PIMs (Packungen, Tagesdosen (defined daily dose; DDD)) und deren Anteil an allen Verordnungen bei älteren GKV-Versicherten (> 64 Jahre) unter Zugrundelegung der PRISCUS-1-Liste und der PRISCUS-2.0-Liste. Betrachtet wird das Verordnungsjahr 2020; die Ergebnisse werden nach Alters- und Geschlechtsgruppen dargestellt.
2. Vergleich zwischen der Verordnungshäufigkeit von PIMs (Packungen, DDD) und deren Anteil an allen Verordnungen bei älteren GKV-Versicherten (> 64 Jahre) unter Zugrundelegung der PRISCUS-1-Liste und der PRISCUS-2.0-Liste. Betrachtet wird das Verordnungsjahr 2020; die Ergebnisse werden nach Wirkstoffen/Wirkstoffgruppen getrennt dargestellt.
3. Vergleich zwischen der Verordnungshäufigkeit von PIMs (Packungen, DDD) und deren Anteil an allen Verordnungen bei älteren GKV-Versicherten (> 64 Jahre) unter Zugrundelegung der PRISCUS-1-Liste und der PRISCUS-2.0-Liste. Betrachtet wird das Verordnungsjahr 2020; die Ergebnisse werden getrennt nach den verordnenden Facharztgruppen dargestellt.

(gemäß Anlage 2 zu Nr. 4.1 NABF 2017)

Ergebnisse der Analysen von GKV-Daten

1. PIM-Verordnungen nach Alter und Geschlecht im Jahr 2020

Insgesamt wurden an GKV-Versicherte ab 65 Jahren im Jahr 2020 349,6 Millionen Arzneimittelpackungen verordnet. Dies entspricht 25,3 Milliarden Tagesdosen. Legt man die originale PRISCUS-Liste zugrunde, entfielen 2,8 % der Verordnungen und 1,6 % der Tagesdosen auf PIMs. Mit der aktualisierten PRISCUS-2.0-Liste zeigen sich höhere Anteile: 8,8 % der Verordnungen und 5,1 % der Tagesdosen der GKV-Versicherten ab 65 Jahren entfallen damit auf PIMs. Dies war zu erwarten, da in der aktualisierten PRISCUS-2.0-Liste mehr Wirkstoffe als PIMs bewertet wurden als noch in der Vorgängerliste. Betrachtet man die PIM-Anteile an Verordnungen (VO) und Tagesdosen (DDD) getrennt nach Altersgruppen und Geschlecht der GKV-Versicherten, ergibt sich folgendes Bild (Abbildung 3).

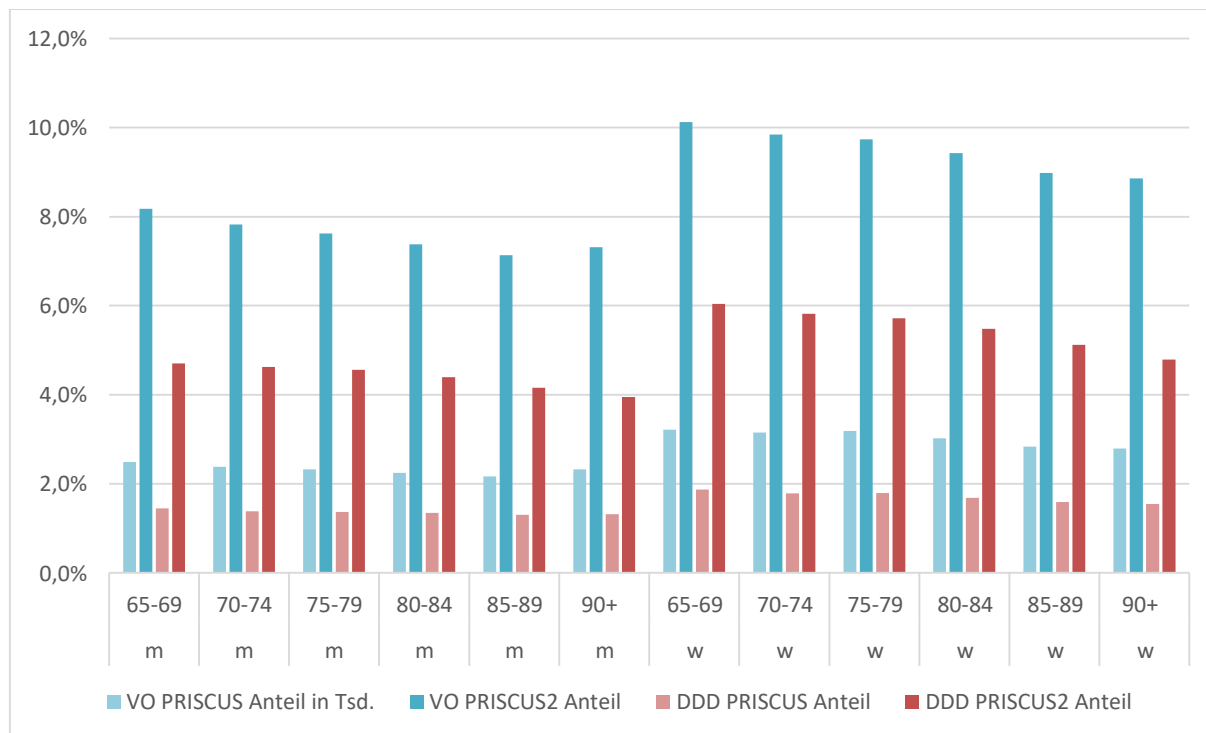


Abbildung 3 PIM-Anteil nach Verordnungen (VO) und Tagesdosen (DDD) bei älteren GKV-Versicherten im Jahr 2020, getrennt nach Altersgruppen, Geschlecht und erster PRISCUS-Liste und PRISCUS-2.0-Liste

Über alle Alters- und Geschlechtsgruppen hinweg sieht man mit der PRISCUS-2.0-Liste sowohl für verordnete Packungen (VO) als auch für Tagesdosen (DDD) einen höheren PIM-Anteil als mit der ersten PRISCUS-Liste. Es zeigt sich sowohl für die erste als auch für die aktualisierte PRISCUS-2.0-Liste im Hinblick auf Verordnungen und DDD ein höherer PIM-Anteil bei Frauen als bei Männern. Legt man die aktualisierte PRISCUS-2.0-Liste zugrunde, sind Frauen im Vergleich zu Männern zusätzlich von einem höheren absoluten Anstieg des PIM-

Abschlussbericht PRISCUS 2.0 – Teil II: Eingehende Darstellung

FKZ: 01KX1812

(gemäß Anlage 2 zu Nr. 4.1 NABF 2017)

Anteils bei VO und DDD betroffen. In der Altersgruppe 65 bis 69 beispielsweise steigt mit der aktualisierten PRISCUS-2.0-Liste der Anteil der PIM-VO bei den Männern von 2,5 % auf 8,2 % (+5,7 Prozentpunkte) und bei den Frauen von 3,2 % auf 10,1 % (+6,9 Prozentpunkte). Betrachtet man die DDD in derselben Altersgruppe, steigt der PIM-Anteil bei den Männern von 1,4 % auf 4,7 % (+3,3 Prozentpunkte) und bei den Frauen von 1,9 % auf 6,0 % (+4,1 Prozentpunkte).

2. PIM-Verordnungen im Jahr 2020 getrennt nach Wirkstoffen und Wirkstoffgruppen

Werden die erste PRISCUS-Liste und die aktualisierte PRISCUS-2.0-Liste verglichen – getrennt nach Geschlecht, Verordnungen und Tagesdosen – belegen unterschiedliche Wirkstoffe die ersten Verordnungsrangplätze bei den PIMs.

Tabelle 2 Die fünf verordnungstärksten PIMs im Jahr 2020 nach Verordnungen (VO) und Tagesdosen (DDD), getrennt nach erster PRISCUS-Liste, PRISCUS-2.0-Liste sowie Geschlecht der GKV-Versicherten.

	Wirkstoff [VO in Tsd.]		Wirkstoff [DDD in Tsd.]	
	PRISCUS	PRISCUS 2.0	PRISCUS	PRISCUS 2.0
Frauen	Zopiclon [793]*	Diclofenac [1.355]	Solifenacin [33.324]	Moxonidin [101.070]
	Amitriptylin [661]	Moxonidin [1.172]	Etoricoxib [32.556]	Diclofenac [49.918]
	Etoricoxib [558]	Zopiclon [937]*	Doxazosin [27.947]	Glimepirid [46.193]
	Zolpidem [502]	Tramadol [887]	Amitriptylin [25.920]	Solifenacin [33.324]
	Doxazosin [344]	Lorazepam [740]	Zopiclon [15.516]	Etoricoxib [32.556]
Männer	Zopiclon [365]	Diclofenac [908]	Doxazosin [30.026]	Moxonidin [61.892]
	Doxazosin [333]	Moxonidin [698]	Etoricoxib [16.595]	Glimepirid [42.832]
	Etoricoxib [297]	Tramadol [459]	Solifenacin [15.242]	Diclofenac [33.766]
	Zolpidem [217]	Zopiclon [421]	Amitriptylin [8.964]	Doxazosin [30.026]
	Amitriptylin [216]	Doxazosin [333]	Zopiclon [7.092]	Trospium [17.790]

* Für die erste PRISCUS-Liste wurden nicht alle Packungen als PIM eingestuft, da die dort vorgegebene Dosisgrenze (>2mg/d) berücksichtigt wurde.

Unterschiede zwischen Männern und Frauen hinsichtlich der spezifischen Wirkstoffe zeigen sich nur, wenn die PRISCUS-2.0-Liste betrachtet wird. Fokussiert man die Wirkstoffe der PRISCUS-2.0-Liste hinsichtlich der Verordnungen, erreicht Lorazepam bei den Frauen den fünften Verordnungsrangplatz, bei den Männern ist dies Doxazosin. Werden die Tagesdosen

Abschlussbericht PRISCUS 2.0 – Teil II: Eingehende Darstellung

FKZ: 01KX1812

(gemäß Anlage 2 zu Nr. 4.1 NABF 2017)

betrachtet, finden sich bei den Frauen Solifenacin und Etoricoxib unter den fünf verordnungstärksten PIMs, bei den Männern Doxazosin und Trosipium.

3. PIM-Verordnungen nach medizinischer Fachrichtung im Jahr 2020

Genauso wie der PIM-Anteil an Verordnungen und Tagesdosen bei Personen ab 65 Jahren mit der aktualisierten PRISCUS-2.0-Liste im Vergleich zur ersten PRISCUS-Liste höher ist, erhöht sich auch der PIM-Anteil von Verordnungen und Tagesdosen in den verschiedenen verordnenden Facharztgruppen. In der Übersicht (Tabelle 3) sind einige eng verwandte ärztliche Fachgruppen zusammengefasst, einzelne Fachgruppen mit geringen Verordnungsmengen werden unter „Sonstige“ dargestellt, Verordnungen ohne eindeutigen Bezug zu einer Fachgruppe sind als „unbekannt“ angegeben.

Hausärzte und hausärztlich tätige Internisten verordnen nach absoluten Verordnungs- und Tagesdosenmengen die meisten PIMs, unabhängig davon, ob die erste PRISCUS-Liste oder die aktualisierte PRISCUS-2.0-Liste zugrunde gelegt wird. Diese beiden Gruppen weisen im Jahr 2020 auch insgesamt die höchste Anzahl an Verordnungen und DDD bei Patienten ab 65 Jahren auf, unabhängig davon, ob es sich um PIMs handelt oder nicht.

Abschlussbericht PRISCUS 2.0 – Teil II: Eingehende Darstellung

FKZ: 01KX1812

(gemäß Anlage 2 zu Nr. 4.1 NABF 2017)

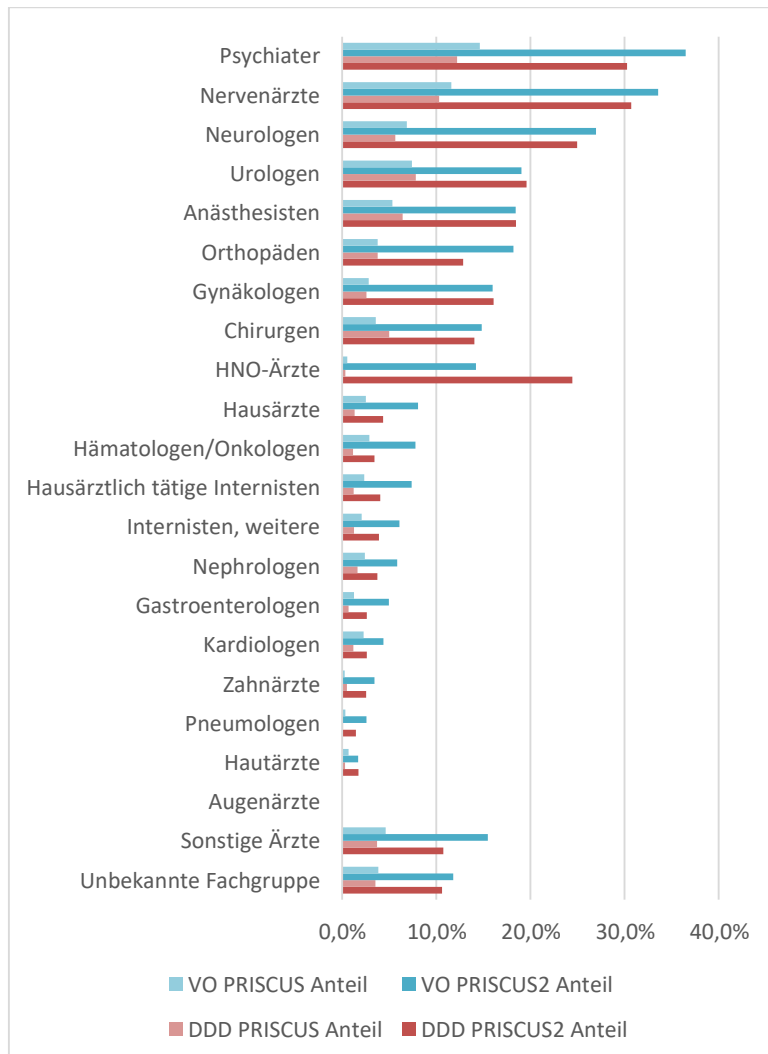


Abbildung 4 PIM-Anteil nach Facharztgruppen mit Verordnungen (VO) und Tagesdosen (DDD) an ältere GKV-Versicherte im Jahr 2020, getrennt nach erster PRISCUS-Liste und PRISCUS-2.0-Liste

Abschlussbericht PRISCUS 2.0 – Teil II: Eingehende Darstellung

FKZ: 01KX1812

(gemäß Anlage 2 zu Nr. 4.1 NABF 2017)

Tabelle 3 PIM-Verordnungen an ältere GKV-Versicherte im Jahr 2020 nach verordnender Facharztgruppe mit Verordnungen (VO) und Tagesdosen (DDD) für die erste PRISCUS-Liste und die PRISCUS-2.0-Liste

Facharztgruppe	VO Gesamt in Tsd.	DDD Gesamt in Tsd.	VO PRISCUS in Tsd.	DDD PRISCUS in Tsd.	VO PRISCUS2 in Tsd.	DDD PRISCUS2 in Tsd.	VO PRISCUS Anteil	DDD PRISCUS Anteil	VO PRISCUS2 Anteil	DDD PRISCUS2 Anteil
Psychiater	2.427	112.647	355	13.755	886	34.126	14,6%	12,2%	36,5%	30,3%
Nervenärzte	4.951	208.266	574	21.454	1.663	63.988	11,6%	10,3%	33,6%	30,7%
Neurologen	4.660	195.940	321	11.097	1.256	48.855	6,9%	5,7%	27,0%	24,9%
Urologen	5.421	380.357	403	29.788	1.031	74.483	7,4%	7,8%	19,0%	19,6%
Anästhesisten	1.139	34.231	61	2.201	210	6.319	5,4%	6,4%	18,4%	18,5%
Orthopäden	4.368	172.467	165	6.524	795	22.176	3,8%	3,8%	18,2%	12,9%
Gynäkologen	2.749	219.321	78	5.657	439	35.271	2,8%	2,6%	16,0%	16,1%
Chirurgen	1.505	41.380	54	2.067	223	5.807	3,6%	5,0%	14,8%	14,0%
HNO-Ärzte	1.268	42.768	7	148	180	10.453	0,6%	0,3%	14,2%	24,4%
Hausärzte	189.891	14.612.980	4.825	196.841	15.297	639.003	2,5%	1,3%	8,1%	4,4%
Hämatologen/Onkologen	2.475	79.882	72	925	193	2.759	2,9%	1,2%	7,8%	3,5%
Hausärztlich tätige Internisten	92.192	7.247.070	2.179	89.222	6.810	293.598	2,4%	1,2%	7,4%	4,1%
Internisten, weitere	5.074	362.518	105	4.608	309	14.209	2,1%	1,3%	6,1%	3,9%

Abschlussbericht PRISCUS 2.0 – Teil II: Eingehende Darstellung

FKZ: 01KX1812

(gemäß Anlage 2 zu Nr. 4.1 NABF 2017)

Nephrologen	3.695	258.186	89	4.284	216	9.707	2,4%	1,7%	5,8%	3,8%
Gastroenterologen	702	44.970	9	306	35	1.178	1,3%	0,7%	5,0%	2,6%
Kardiologen	2.256	188.329	52	2.293	99	4.924	2,3%	1,2%	4,4%	2,6%
Zahnärzte	1.400	19.708	4	102	48	503	0,3%	0,5%	3,4%	2,6%
Pneumologen	3.220	209.254	11	258	83	3.073	0,3%	0,1%	2,6%	1,5%
Hautärzte	3.395	126.551	24	397	58	2.210	0,7%	0,3%	1,7%	1,7%
Augenärzte	9.068	506.826	3	99	6	190	0,0%	0,0%	0,1%	0,0%
Sonstige Ärzte	1.209	51.553	56	1.914	187	5.533	4,6%	3,7%	15,5%	10,7%
Unbekannte Fachgruppe	6.512	219.788	250	7.800	769	23.293	3,8%	3,5%	11,8%	10,6%
	349.577	25.334.992	9.697	401.740	30.793	1.301.658	2,8%	1,6%	8,8%	5,1%

Abschlussbericht PRISCUS 2.0 – Teil II: Eingehende Darstellung

FKZ: 01KX1812

(gemäß Anlage 2 zu Nr. 4.1 NABF 2017)

Die drei Facharztgruppen mit den größten prozentualen PIM-Anteilen nach Verordnungen und Tagesdosen in Bezug auf die erste PRISCUS-Liste sind Psychiater (VO 14,6 %, DDD 12,2 %), Nervenärzte (VO 11,6 %, DDD 10,3 %) und Urologen (VO 7,4 %, DDD 7,8 %). Wird hingegen die PRISCUS-2.0-Liste zugrunde gelegt, haben Psychiater (VO 36,5 %, DDD 30,3 %), Nervenärzte (VO 33,6 %, DDD 30,7 %) und Neurologen (VO 27,0 %, DDD 24,9 %) die höchsten PIM-Anteilswerte.

Die Facharztgruppen mit dem höchsten absoluten Anstieg des PIM-Anteils aufgrund der aktualisierten PRISCUS-2.0-Liste sind bei den Verordnungen die Nervenärzte (+22 Prozentpunkte), Psychiater (+21,9 Prozentpunkte) und Neurologen (+20,1 Prozentpunkte). Fokussiert man hingegen die Tagesdosen, weisen HNO-Ärzte (+24,1 Prozentpunkte), Nervenärzte (+20,4 Prozentpunkte) und Neurologen (+19,2 Prozentpunkte) den höchsten absoluten Anstieg des PIM-Anteils auf.

Umgang mit Zeit- und Dosisgrenzen

Für zukünftig geplante Analysen mit den Arzneimittelverordnungen der AOK-Versicherten, die im WIdO anonymisiert vorliegen, wie auch für die zukünftige Bereitstellung und Aktualisierung einer Arzneimittelpräparate-bezogenen PIM-Liste durch das WIdO kommen die erweiterten PIM-Klassifikationen mit einer arzneimittelpatientenbezogenen Zeit- und Dosisgrenze zum Einsatz.

Unter Berücksichtigung der durchschnittlichen Tagesdosen für eine erwachsene Person und der in Deutschland verfügbaren Packungsgrößen und Einzeldosisstärken wurden mengenbasierte Regeln definiert, die als Näherung eine Differenzierung zwischen einer PIM-Verordnung und einer nicht-PIM-Verordnung ermöglichen sollen. Protonenpumpenhemmer wurden im Delphi-Verfahren zum Beispiel ab einer Therapiedauer von mehr als acht Wochen als PIM bewertet. Entsprechend wurden für die Arzneimittelpräparate-bezogene PIM-Liste Arzneimittelpackungen mit 90, 98 oder 100 Stück als PIM eingestuft. Bei einer angenommenen Tagesdosis von einer Tablette bzw. Kapsel würden bei durchgehender Einnahme des Arzneimittels die genannten acht Wochen ab einer Packungsgröße von mehr als 56 Tabletten überschritten. Allerdings ist es möglich, dass eine solche Packung nur einmal verordnet wurde und/oder das Arzneimittel nicht durchgehend eingenommen wird. Daher kann auch diese Näherung zu einer Überschätzung führen. Bei personenbezogenen Verordnungsdaten würde man daher beispielsweise für die Protonenpumpenhemmer erst von einer PIM-Verordnung ausgehen, wenn eine solche Arzneimittelpackung in zwei aufeinanderfolgenden Quartalen jeweils mindestens einmal verordnet wird. Vergleichbare Regeln wurden für alle PIM-Wirkstoffe mit Zeit- und Dosisobergrenze erstellt (s. **Anhang 6**).

Weitere Projektarbeiten – Projektwebsite

Der Bereich Informationstechnologie der Universität Witten/Herdecke erstellte eine Projektwebsite die unter der URL <https://www.priscus2-0.de/> abrufbar ist. Die Einstellung und Aktualisierung von Inhalten wurde von der wissenschaftlichen Projektmitarbeiterin übernommen. Die Website besteht aus einem öffentlichen (u.a. Projektbeschreibung, Publikationen) und einem internen Bereich (Zugriff auf Literatur für die Expertinnen und Experten am Delphi-Verfahren). Nach Abschaltung der Webpräsenz des PRISCUS-Forschungsverbundes wurde die Projektwebsite um eine Unterseite zur PRISCUS-Liste 2010 ergänzt (<https://www.priscus2-0.de/priscus-1>). Eine Unterseite im öffentlichen Bereich der Website für die öffentliche Kommentierung der Ergebnisse des

(gemäß Anlage 2 zu Nr. 4.1 NABF 2017)

Delphi-Verfahrens war temporär aufrufbar. Nach wissenschaftlicher Publikation der Projektergebnisse soll die PRISCUS-Liste 2.0 auf der Projektwebsite zum Download bereitgestellt werden.

Die PRISCUS 2.0-Liste im Kontext der aktuellen Literatur und Forschung

Die nun vorliegende PRISCUS 2.0-Liste stellt nicht nur eine aktualisierte Version der originalen PIM-Liste dar, sondern der Prozess der Evidenz-Synthese sowie -darstellung und die Delphi-Prozedur wurden auf ein deutlich höheres qualitatives Niveau gehoben. Es handelt sich international um die erste PIM-Liste, für die eigene systematische Reviews durchgeführt wurden und nach den Methoden der Evidenz-basierten Medizin eine Darstellung der Ergebnisse für die Experten erfolgte. Insofern wurde das Projektziel vollständig erreicht. Darüber hinaus wurde im Rahmen der Systematischen Reviews ein modifiziertes Verfahren entwickelt, welches Ausgangspunkt für einen wissenschaftlichen Diskurs zur Bewertung von UAW in systematischen Reviews wurde.

Potentiell inadäquate Medikation und potentiell inadäquate Verordnungen bei älteren Patientinnen und Patienten sind nach wie vor als Thema in der wissenschaftlichen Literatur präsent. Das 2019-er Update der Beers criteria [9], die 2018-er FORTA-Liste [29] und das Update der PIM-Taiwan-Liste [14] wurden noch nach Projektbeginn veröffentlicht. Außerdem sind seit Beantragung des Projektes PRISCUS 2.0 zahlreiche weitere Arbeiten erschienen, in denen die ursprüngliche PRISCUS-Liste verwendet wird ([priscus list - Search Results - PubMed \(nih.gov\)](#)), darunter die mit der originalen PRISCUS-Liste durchgeführte cluster-randomisierte Studie in hausärztlichen Praxen (RIME-Studie) sowie das vom Innovationsfond geförderte Projekt COFRAIL [40]. Die PRISCUS-Liste ist darüber hinaus Bestandteil der Analysen von POLAR-MII, eines Verbundübergreifenden Use Case Projektes der Medizininformatik-Initiative (<https://www.medizininformatik-initiative.de/de/POLAR>). Ziel eines workpackages ist es, die Prävalenz von PIM-Verordnungen anhand der PRISCUS-Liste in deutschen Universitätsklinik zu analysieren und Assoziationen mit unerwünschten Ereignissen (u.a. Stürze) zu untersuchen. Daraus lässt sich ableiten, dass gerade die neue PRISCUS 2.0-Liste für zahlreiche gerade anlaufende und geplante Projekte verwendet werden wird.

Die vorliegenden Verordnungsanalysen und Vergleiche zwischen „alter“ und „neuer“ PRISCUS-Liste ergaben interessante Befunde. Im Gegensatz zu verschiedenen Analysen der letzten Jahre, in der sich ein Rückgang der PIM-Verordnungsprävalenz in Deutschland abzeichnete, kommt es nun zu einer deutlich höheren Verordnungsprävalenz. Dies beruht nicht nur auf neuen Wirkstoffen mit hoher Verordnungsprävalenz, sondern z.T. auch auf einer strengeren Bewertung bisher noch als unentschieden oder nicht-PIM bewerteten Stoffe. Dieses Ergebnis ist in guter Übereinstimmung mit der Verordnungsanalyse der AOK-Daten aus den Jahren 2009 bis 2019. Legt man die originale PRISCUS-Liste zugrunde, so lag die Verordnungsprävalenz in 2009 bei 24,0 % und nahm über die Jahre auf 14,5 % ab, wohingegen die PIM-Verordnungsprävalenz anhand der aktuelleren EU-(7)-PIM-Liste – die aus 2014 stammt und auch den deutschen Markt einschließt – in 2009 bei 37,4 % lag und nach 10 Jahren auf 22,9 % abnahm [41]. Auch das betont nur die Relevanz einer aktualisierten PRISCUS 2.0-Liste. Vertiefende Analysen auf dem AOK-Datensatz (in Ergänzung zu dem GKV-Datensatz) waren geplant, jedoch innerhalb der Projektlaufzeit nicht mehr möglich, da es durch die Pandemie zu einer geringfügigen Verzögerung kam, die dazu führte, dass die finale Liste für Datenauswertungen etwas zu spät kam. Die Vorbereitungen dazu wurden jedoch getroffen (**s. Anlage 6**) und die Ergebnisse werden veröffentlicht.

Aus dem Projekt erfolgte und geplante Veröffentlichungen und Auszeichnungen

Auszeichnungen

2. Posterpreis der Gesellschaft für Arzneimittelanwendungsforschung und Arzneimittelepidemiologie GAA für Nina-Kristin Mann, 28. Jahrestagung der GAA, 2021 Nov 11-12; online.

1. Posterpreis der Gesellschaft für Arzneimittelanwendungsforschung und Arzneimittelepidemiologie GAA für Nina-Kristin Mann, 26. Jahrestagung der GAA, 2019 Nov 21-22; Bonn.

Vorträge

Mann NK. Die neue PRISCUS-Liste und weitere Entscheidungshilfen. Vortrag auf der 14. Fachtagung Sozialpharmazie; 2021; Juni 22-23; online.

Artikel

Doni K, Bühn S, Weise A, Mann N-K, Hess S, Sönnichsen A, Pieper D, Thürmann P, Mathes T: 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, Vol. 13: 1–18; DOI: 10.1177/20420986221072383

Doni K, Bühn S, Weise A, Mann N-K, Hess S, Sönnichsen A, Pieper D, Thürmann P, Mathes T: Safety of direct oral anticoagulants in older adults with atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis of (subgroup analyses from) randomized controlled trials. *Cardiovasc Drugs Ther* (submitted)

Mathes T, Mann N-K, Thürmann P, Sönnichsen A, Pieper D: GRADEing the quality of evidence on safety: an adapted GRADE approach for preparing lists of potentially inappropriate medication for older adults. *BMC Med Res Method* (submitted)

Abstracts

Mann NK, Mathes T, Sönnichsen A, Pieper D, Moussa M, Thürmann PA. Updating the German PRISCUS list of Potentially Inappropriate Medication – PRISCUS 2.0. Annual Meeting of the American Society for Clinical Pharmacology & Therapeutics ASCPT; 2022; March 16-18; online.

Mann NK, Mathes T, Sönnichsen A, Pieper D, Moussa M, Thürmann PA. Updating and expanding the PRISCUS list – Results from the Delphi survey. 28th Annual Meeting of the German Drug Utilisation Research Group (GAA); 2020 Nov 11&12; online.

Mathes T, Mann N, Sönnichsen A, Thürmann P, Pieper D. Introduction and insights from the first application of a GRADE adaption for evidence synthesis on harms (in subgroups). 22. Jahrestagung des Deutschen Netzwerks Evidenzbasierte Medizin e.V.; 2021; Mrz 24-26; online.

Klager E, Moussa M, Cichocki M, Gomez Pellin M, Mann E, Mathes T, Pieper D, Thürmann P, Mann N, Sönnichsen A. Entwicklung einer PIM-Liste für den deutschsprachigen Raum – Unterschiede in der Einschätzung von potenziell inadäquaten Medikamenten für ältere Menschen zwischen österreichischen und deutschen Expert*innen. 22. Jahrestagung des Deutschen Netzwerks Evidenzbasierte Medizin e.V.; 2021; Mrz 24-26; online.

Mann NK, Klager E, Sönnichsen A, Mathes T, Pieper D, Thürmann PA. PRISCUS 2.0 – Aktualisierung einer PIM-Liste in Deutschland und Österreich. 7. Kongress für Arzneimittelinformation des Bundesverbands Deutscher Krankenhausapotheker e.V.; 2021; Feb 06; online.

Abschlussbericht PRISCUS 2.0 – Teil II: Eingehende Darstellung

FKZ: 01KX1812

(gemäß Anlage 2 zu Nr. 4.1 NABF 2017)

Mann NK, Mathes T, Sönnichsen A, Zawinell A, Pieper D, Thürmann PA. Updating the PRISCUS list of potentially inappropriate medications for the elderly – Asking the right questions to consult the oracle(s) of Delphi. European Drug Utilisation Research Group Conference (EuroDURG); 2020 March 04-07; Szeged, Hungary.

Klager E, Moussa M, Cichocki M, Gomez-Pellin M, Mann E, Mathes T, Pieper D, Thürmann PA, Mann NK, Rabady S, Keuerleber S, Glöckner L, Sönnichsen A. Sicherere Behandlung älterer Menschen durch evidenz-basierte Listen potentiell inadäquater Medikamente (PIM): ein neues methodisches Konzept zur Erstellung einer PIM-Liste. 21. Jahrestagung des Deutschen Netzwerks Evidenzbasierte Medizin; 2020 Feb 13-15; Basel, Schweiz.

Mann NK, Mathes T, Sönnichsen A, Niepraschk-von Dollen K, Pieper D, Thürman PA. PRISCUS 2.0 – An update and expansion of the first German list of potentially inappropriate medications. 26th Annual Meeting of the German Drug Utilisation Research Group (GAA); 2019 Nov 21-22; Bonn

Mann NK. PRISCUS 2.0 – Aktualisierung, Erweiterung und Verstetigung der PRISCUS-Liste: Potentiell inadäquate Medikation im Alter. Posterpräsentation: UW/H Gesundheitsforschung 2019. Tag der Forschung der Fakultät für Gesundheit; 2019 Jan 18; Witten.

(gemäß Anlage 2 zu Nr. 4.1 NABF 2017)

Literaturverzeichnis

1. Crome P, Lally F, Cherubini A, Oristrell J, Beswick AD, Clarfield AM, et al. Exclusion of older people from clinical trials: professional views from nine European countries participating in the PREDICT study. *Drugs & aging*. 2011;28(8):667-77. doi:10.2165/11591990-000000000-00000.
2. Reeve E, Wiese MD, Mangoni AA. Alterations in drug disposition in older adults. *Expert opinion on drug metabolism & toxicology*. 2015;11(4):491-508. doi:10.1517/17425255.2015.1004310.
3. Motter FR, Fritzen JS, Hilmer SN, Paniz É V, Paniz VMV. Potentially inappropriate medication in the elderly: a systematic review of validated explicit criteria. *European journal of clinical pharmacology*. 2018;74(6):679-700. doi:10.1007/s00228-018-2446-0.
4. Renom-Guiteras A, Meyer G, Thurmann PA. The EU(7)-PIM list: a list of potentially inappropriate medications for older people consented by experts from seven European countries. *European journal of clinical pharmacology*. 2015;71(7):861-75. doi:10.1007/s00228-015-1860-9.
5. Holt S, Schmiedl S, Thurmann PA. Potentially inappropriate medications in the elderly: the PRISCUS list. *Deutsches Arzteblatt international*. 2010;107(31-32):543-51. doi:10.3238/arztebl.2010.0543.
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(2):e0146811. doi:10.1371/journal.pone.0146811.
7. 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. *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 2012;21(12):1321-7. doi:10.1002/pds.3357.
8. 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(3):249-59. doi:10.1007/s40801-015-0035-4.
9. American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria(R) for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2019;67(4):674-94. doi:10.1111/jgs.15767.
10. American Geriatrics Society 2015 Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2015;63(11):2227-46. doi:10.1111/jgs.13702.
11. Mann E, Bohmdorfer B, Fruhwald T, Roller-Wirnsberger RE, Dovjak P, Duckelmann-Hofer C, et al. Potentially inappropriate medication in geriatric patients: the Austrian consensus panel list. *Wiener klinische Wochenschrift*. 2012;124(5-6):160-9. doi:10.1007/s00508-011-0061-5.
12. American Geriatrics Society updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2012;60(4):616-31. doi:10.1111/j.1532-5415.2012.03923.x.
13. Chang CB, Yang SY, Lai HY, Wu RS, Liu HC, Hsu HY, et al. Using published criteria to develop a list of potentially inappropriate medications for elderly patients in Taiwan. *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 2012;21(12):1269-79. doi:10.1002/pds.3274.
14. Chang CB, Lai HY, Hwang SJ, Yang SY, Wu RS, Chang LY, et al. The updated PIM-Taiwan criteria: a list of potentially inappropriate medications in older people. *Therapeutic advances in chronic disease*. 2019;10:2040622319879602. doi:10.1177/2040622319879602.
15. Clyne B, Bradley MC, Hughes CM, Clear D, McDonnell R, Williams D, et al. Addressing potentially inappropriate prescribing in older patients: development and pilot study of an

(gemäß Anlage 2 zu Nr. 4.1 NABF 2017)

intervention in primary care (the OPTI-SCRIPT study). BMC health services research. 2013;13:307. doi:10.1186/1472-6963-13-307.

16. Meds75 Database of Medications for Older Persons [Internet]. 2020 [cited 17.03.2020]. Available from:

https://www.fimea.fi/web/en/databases_and_registries/medicines_information/database_of_medication_for_the_elderly

17. Khodyakov D, Ochoa A, Olivieri-Mui BL, Bouwmeester C, Zarowitz BJ, Patel M, 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. Journal of the American Geriatrics Society. 2017;65(3):586-91. doi:10.1111/jgs.14689.

18. Kim DS, Heo SI, Lee SH. Development of a list of potentially inappropriate drugs for the korean elderly using the delphi method. Healthcare informatics research. 2010;16(4):231-52. doi:10.4258/hir.2010.16.4.231.

19. Kim S-O, Jang S, Kim C-M, Kim Y-R, Sohn HS. Consensus Validated List of Potentially Inappropriate Medication for the Elderly and Their Prevalence in South Korea. International Journal of Gerontology. 2015;9(3):136-41. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ijge.2015.05.013>.

20. Kojima T, Mizukami K, Tomita N, Arai H, Ohru T, Eto M, 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". Geriatrics & gerontology international. 2016;16(9):983-1001. doi:10.1111/ggi.12890.

21. 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(2):131-40. doi:10.1007/s40266-013-0146-0.

22. Maio V, Del Canale S, Abouzaid S. Using explicit criteria to evaluate the quality of prescribing in elderly Italian outpatients: a cohort study. Journal of clinical pharmacy and therapeutics. 2010;35(2):219-29. doi:10.1111/j.1365-2710.2009.01094.x.

23. Mazhar F, Akram S, Malhi SM, Haider N. A prevalence study of potentially inappropriate medications use in hospitalized Pakistani elderly. Aging clinical and experimental research. 2018;30(1):53-60. doi:10.1007/s40520-017-0742-7.

24. Nyborg G, Straand J, Klovning A, Brekke M. The Norwegian General Practice--Nursing Home criteria (NORGEp-NH) for potentially inappropriate medication use: A web-based Delphi study. Scandinavian journal of primary health care. 2015;33(2):134-41. doi:10.3109/02813432.2015.1041833.

25. Oelke M, Becher K, Castro-Diaz D, Chartier-Kastler E, Kirby M, Wagg A, 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 and ageing. 2015;44(5):745-55. doi:10.1093/ageing/afv077.

26. 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 and ageing. 2015;44(2):213-8. doi:10.1093/ageing/afu145.

27. 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(6):447-9. doi:10.1007/s40266-016-0371-4.

28. 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(1):61-71. doi:10.1007/s40266-017-0514-2.

(gemäß Anlage 2 zu Nr. 4.1 NABF 2017)

29. 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(5):481-4. doi:10.1007/s40266-019-00669-6.
30. Tommelein E, Petrovic M, Somers A, Mehuys 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. *Journal of public health (Oxford, England)*. 2016;38(2):e158-70. doi:10.1093/pubmed/fdv090.
31. AWMF-Regelwerk Leitlinien [Internet]. 2020 [cited 22.04.2020]. Available from: <https://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk.html>.
32. Martinez YV, Renom-Guiteras A, Reeves D, Erandie Ediriweera de Silva R, Esmail A, Kunnamo I, et al. A set of systematic reviews to help reduce inappropriate prescribing to older people: study protocol. *BMC geriatrics*. 2017;17(Suppl 1):231. doi:10.1186/s12877-017-0570-9.
33. Schlender L, Martinez YV, Adeniji C, Reeves D, Faller B, Sommerauer 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 geriatrics*. 2017;17(Suppl 1):227. doi:10.1186/s12877-017-0574-5.
34. Schott G, Martinez YV, Ediriweera de Silva RE, Renom-Guiteras A, Vogele A, Reeves D, 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 geriatrics*. 2017;17(Suppl 1):226. doi:10.1186/s12877-017-0571-8.
35. Sommerauer C, Schlender L, Krause M, Weissbach S, Rieckert A, Martinez YV, 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 geriatrics*. 2017;17(Suppl 1):223. doi:10.1186/s12877-017-0573-6.
36. Vogele A, Johansson T, Renom-Guiteras A, Reeves D, Rieckert A, Schlender L, 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 geriatrics*. 2017;17(Suppl 1):224. doi:10.1186/s12877-017-0575-4.
37. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions: John Wiley & Sons; 2019.
38. Langer G, Meerpohl JJ, Perleth M, Gartlehner G, Kaminski-Hartenthaler A, Schunemann H. [GRADE guidelines: 1. Introduction - GRADE evidence profiles and summary of findings tables]. *Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen*. 2012;106(5):357-68. doi:10.1016/j.zefq.2012.05.017.
39. Kiesel EK, Hopf YM, Drey M. An anticholinergic burden score for German prescribers: score development. *BMC geriatrics*. 2018;18(1):239. doi:10.1186/s12877-018-0929-6.
40. Mortsiefer A, Wilm S, Santos S, Löscher S, Wollny A, Drewelow E, et al. Family conferences and shared prioritisation to improve patient safety in the frail elderly (COFRAIL): study protocol of a cluster randomised intervention trial in primary care. *Trials*. 2020;21(1):285. doi:10.1186/s13063-020-4182-x.
41. Selke Krulichová I, Selke GW, Thürmann PA. Trends and patterns in EU(7)-PIM prescribing to elderly patients in Germany. *European journal of clinical pharmacology*. 2021;77(10):1553-61. doi:10.1007/s00228-021-03148-3.

Abschlussbericht PRISCUS 2.0 – Teil II: Eingehende Darstellung

FKZ: 01KX1812

(gemäß Anlage 2 zu Nr. 4.1 NABF 2017)

Anhang 1 Beispiel GRADE Tabelle

Autor(en):

Frage: Second-generation-antipsychotic drugs verglichen mit Placebo bei elderly patients

Setting: na

Bibliographie (Systematische Reviews):

Certainty assessment							N ₂ der Patienten		Wirkung		Certainty	Wichtigkeit
N ₂ der Studien	Studiendesign	Risiko für Bias	Inkonsistenz	Indirektheit	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren	Second-generation-antipsychotic drugs	Placebo	Relativ (95% CI)	Absolut (95% CI)		

Mortality (nachbeobachtung: short term)

38	randomisierte klinische Studien	schwerwiegend	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	keine	155/5719 (2.7%)	59/3084 (1.9%)	OR 1.38 (1.01 bis 1.89)	7 mehr pro 1.000 (von 0 weniger bis 16 mehr)	⊕⊕⊕⊖ MODERAT	
----	---------------------------------	---------------	---------------------	---------------------	---------------------	-------	-----------------	----------------	-----------------------------------	--	-----------------	--

Somatic adverse events

23	randomisierte klinische Studien	schwerwiegend	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	keine	268/3232 (8.3%)	108/1957 (5.5%)	OR 1.56 (1.22 bis 1.98)	28 mehr pro 1.000 (von 11 mehr bis 48 mehr)	⊕⊕⊕⊖ MODERAT	
----	---------------------------------	---------------	---------------------	---------------------	---------------------	-------	-----------------	-----------------	-----------------------------------	---	-----------------	--

CI: Confidence interval; **OR:** Odds ratio

Abschlussbericht PRISCUS 2.0 – Teil II: Eingehende Darstellung

FKZ: 01KX1812

(gemäß Anlage 2 zu Nr. 4.1 NABF 2017)

Anhang 2 Übersicht über die Experten, die am Delphi-Verfahren teilgenommen haben

Deutschland

Titel	Name	Vorname	Beruf	Fachrichtung	Arbeitsort
PD Dr. MPH	Blozik	Eva	Ärztin	Versorgungsforschung, Public Health	Zürich
PD Dr.	Bolbrinker	Juliane	Ärztin	Klinische Pharmakologie	Charité
Prof. Dr.	Dormann	Harald	Chefarzt	Innere Medizin, Intensivmedizin, Gastroenterologie, Diabetologie	Klinikum Fürth
Dr.	Drebenstedt	Corinna	Ärztin	Geriatric, Palliativmedizin	Friesoythe
Dr.	Egidi	Günther	Arzt für Allgemeinmedizin	Allgemeinmedizin	Bremen
Dr.	Endres	Heinz	Arzt	Klinische Pharmakologie, Epidemiologie	aQua-Institut Göttingen
/	Friedl	Alexander	Ärztlicher Leiter, Geriatri- sches Zentrum Stuttgart	Innere Medizin, Geriatrie, Di- abetologie	Geriatisches Zentrum Stutt- gart Klinikum Stuttgart
Prof. Dr.	Gründer	Gerhard	Arzt, Professor	Psychiatrie und Psychothera- pie	Mannheim
Dr.	Günnewig	Thomas	Arzt	Geriatric, Neurologie	Recklinghausen
Prof. Dr.	Haefeli	Walter E.	Arzt	Klinische Pharmakologie	Universitätsklinikum Heidel- berg
Prof. Dr. Dr.	Haen	Ekkehard	Arzt und Biochemiker	Klinische Pharmakologie, Pharmakologie und Toxikolo- gie	Pentling

Abschlussbericht PRISCUS 2.0 – Teil II: Eingehende Darstellung

FKZ: 01KX1812

(gemäß Anlage 2 zu Nr. 4.1 NABF 2017)

Prof. Dr.	Harder	Sebastian	Arzt	Klinische Pharmakologie	Universitätsklinikum Frankfurt
Dr.	Härterich	Steffen	Krankenhausapotheker		Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Prof. Dr.	Heppner	Hans Jürgen	Arzt	Geriatric	Schwelm/Witten
Prof. Dr.	Hewer	Walter	Arzt	Psychiatrie und Psychotherapie, Innere Medizin, Geriatric	Göppingen
Prof. Dr.	Jaehde	Ulrich	n/a	Klinische Pharmazie	Universität Bonn
Dr.	Kaufmann-Kolle	Petra	Apothekerin	Fachapothekerin für: Arzneimittelinformation, Toxikologie	Göttingen
Prof. Dr.	Kiefmann	Rainer	Arzt	Anästhesiologie	Hamburg/München
Dr.	Klock	Michael	Arzt	Innere Medizin, Allgemeinmedizin, Geriatric	Siegen
Prof. Dr.	Kraft	Karin	Hochschullehrerin	Medizin, Naturheilkunde	Universitätsmedizin Rostock
Prof. Dr.	Kreutz	Reinhold	Arzt, Hochschullehrer	Klinische Pharmakologie, Innere Medizin	Berlin
Prof. Dr.	Maas	Renke	Professor	Klinische Pharmakologie	Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg
Prof. Dr.	Mayet	Werner-J.	Ärztlicher Direktor	Innere Medizin, Rheumatologie, Gastroenterologie, Klinische Immunologie	Nordwest Krankenhaus Sanderbusch Zentrum für Innere Medizin
Prof. Dr.	Michels	Guido	Arzt	Innere Medizin, Kardiologie, Notfallmedizin	St.-Antonius-Hospital, Eschweiler

Abschlussbericht PRISCUS 2.0 – Teil II: Eingehende Darstellung

FKZ: 01KX1812

(gemäß Anlage 2 zu Nr. 4.1 NABF 2017)

Prof. Dr.	Mitrovic	Veselin	Arzt	Kardiologie	Kerckhoff-Klinik, Bad Nauheim
Prof. Dr.	Mörike	Klaus	Arzt	Klinische Pharmakologie	x
Prof. Dr.	Müller-Werdan	Ursula	Internistin, Geriaterin, Kardiologin	Innere Medizin, Geriatrie	Berlin
Dr.	Mussawy	Beate	Apothekerin	Fachapothekerin für Klinische Pharmazie, geriatrische Pharmazie	Hamburg
Prof. Dr.	Niebling	Wilhelm-Bernhard	Arzt	Facharzt für Allgemeinmedizin	Freiburg
Prof. Dr.	Pfister	Roman	Arzt	Innere Medizin/Kardiologie	Köln
PharmD	Richling	Ina	Apothekerin	Stationsapothekerin	Zentralapotheke der Katholischen Kliniken im Märkischen Kreis, Iserlohn
Dr. Dipl.-Psych.	Riemer	Thomas	Arzt, Neuropsychologe	Klinische Pharmakologie, Psychiatrie	Charité
Prof. Dr.	Ritter	Christoph	Hochschullehrer	Klinische Pharmazie	Greifswald
Prof. Dr.	Scherer	Martin	Direktor, Institut und Poliklinik für Allgemeinmedizin	Allgemeinmedizin	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
PD Dr.	Schmiemann	Guido	Hausarzt	Allgemeinmedizin	Bremen
Prof. Dr.	Senn	Oliver	Arzt	Allgemeine Innere Medizin, Hausarztmedizin	Zürich
PharmD	Waltering	Isabel	Apothekerin	Klinische Pharmazie	Westfälische Wilhelms-Universität, Münster
Prof. Dr.	Wiedemann	Andreas	Urologe	Urologie	Witten

Abschlussbericht PRISCUS 2.0 – Teil II: Eingehende Darstellung

FKZ: 01KX1812

(gemäß Anlage 2 zu Nr. 4.1 NABF 2017)

Dr.	Wille	Hans	Arzt	Innere Medizin, klinische Pharmakologie	Bremen, Institut für Pharmakologie
Prof. Dr.	Wilm	Stefan	Arzt	Allgemeinmedizin, Innere Medizin, Geriatrie	Düsseldorf
Prof. Dr.	Wirth	Rainer	Arzt	Innere Medizin, Geriatrie	Marien Hospital Herne
Dr.	Wolf	Ursula	Fachärztin	Innere Medizin	Universitätsklinikum Halle, Pharmakotherapie-Management
Dr.	Zeeh	Joachim	Facharzt für Innere Medizin	Innere Medizin, Geriatrie, Palliativmedizin	Sozialwerk Meiningen gGmbH
Dr.	Zieschang	Michael	Arzt	Internist/Nephrologe	MVZ Alicepark, Darmstadt

Österreich

Titel	Name	Vorname	Institution
Mag.	Böhmdorfer	Birgit	Krankenhaus Hietzing, Department of Pharmacy
Prim Dr.	Dovjak	Peter	LKH Gmunden, Department of Geriatrics
Dr.	Endel	Gottfried	Allg.mediziner, leitet Bereich Evidence-based-medicine im Hauptverband
Prof. Dr.	Frühwald	Thomas	Krankenhaus Hietzing, Department Geriatric Acute Care
Univ. Prof. Dr.	Gosch	Markus	PMU Nürnberg, Geriatrie

Abschlussbericht PRISCUS 2.0 – Teil II: Eingehende Darstellung

FKZ: 01KX1812

(gemäß Anlage 2 zu Nr. 4.1 NABF 2017)

Prim Dr.	Grafinger	Athe	Göttlicher Heiland, Vorstand Innere Medizin
Dr.	Hartmann	Siegfried	Allgemeinmedizinerin
Dr.	Hofer-Dückelmann	Christine	SALK, Department of Pharmacy
Priv.-Doz.Dr.	Mann	Eva	PMU, Allgemeinmedizin
Dr.	Mechtler	Reli	Uni Wien, Gesundheitssystemforschung, MedSafe
Prim. Dr.	Ohrenberger	Gerald	Institut Haus der Barmherzigkeit
Dr.	Rabady	Susanne	Allgemeinmedizinerin
Dr.	Schuler	Jochen	PMU Salzburg, Polypharmazie
Prim. Dr.	Smeikal	Michael	Institut Haus der Barmherzigkeit
Dr.	Weixler	Dietmar	Palliativmedizin, Mobiles Hospiz

Alle Expertinnen und Experten haben zugestimmt, dass ihre Namen als Teilnehmende an diesem Projekt veröffentlicht werden dürfen.

Abschlussbericht PRISCUS 2.0 – Teil II: Eingehende Darstellung

FKZ: 01KX1812

(gemäß Anlage 2 zu Nr. 4.1 NABF 2017)

Anhang 3 Ausschnitt aus dem Expertenmaterial für das Delphi-Verfahren

Informationsteil		Informationsteil	
ATC	BEDEUTUNG (WS mit # sind nur in Österreich auf dem Markt)	Steht auf folgenden ausgewählten internationalen PIM Listen (CAVE lokale Verfügbarkeit der Wirkstoffe) (PRISCUS 2010*, EU(7) 2015*, STOPP START 2015*, STOPP-J 2016*, Beers 2019* LUTS-FORTA 2015*)	Auszug aus Micromedex Recherchezeitraum Herbst 2019-Februar 2020 Alternativ Auszug aus der Fachinformation sofern kein Eintrag bei Micromedex vorhanden (keine vollständige Auflistung aller möglichen Nebenwirkungen) mit * gekennzeichnet = als Volltext oder Abstract in der Literatursammlung
A02BA01	Cimetidin	EU(7) CNS adverse effects including confusion. STOPP-J Cognitive decline and risk of delirium.	Adult dosing Doses of cimetidine 400 mg orally at bedtime have been found to be effective in maintaining gastric ulcer healing. Long-term therapy appears to be justified in the elderly [...] where the risk of developing ulcer complications or proceeding to surgery would be unacceptably high <i>Kinloch et al. 1984*</i> ... assess a wide therapeutic index, dosing reductions in healthy, elderly patients are ... tors have suggested a cimetidine dosage reduction of 200 mg 4 times daily or 300 mg 2 times daily in patients with decrease in renal and hepatic function in patients 65 years or older <i>Larsson et al. 1981*</i> Precautions confusional states, reversible on discontinuation, have been reported; increased risk in severely ill patients, advancing age (ie, 50 years of age or older), and preexisting liver or renal disease; discontinuation may be warranted Product Information Adverse effects The risk of community-acquired pneumonia (CAP) with cimetidine use may be increased among patients who are immunocompromised, or those with chronic lung disease or diabetes. In a large retrospective study, the adjusted relative risk increase for development of CAP among current users of H2-receptor antagonists compared with those who had stopped treatment was 1.63 (95% CI, 1.07 to 2.48) ... trial study (case, n=356; controls, n=402), the use of cimetidine was identified as a risk factor for CAP in men. The odds ratio was 2.5 (95% CI, 1.4 to 4.6). In this review, the majority of cases were 75-year-old or older; records were pulled from 34 hospitals. In addition to cimetidine, many other risk factors were also identified. <i>Grisso et al. 1997*</i>
A02BA01	Cimetidin		

Abbildung A3.1 Informationsteil in der ersten Delphi-Runde

Informationsteil		Bewertungsteil	
ATC	BEDEUTUNG (WS mit # sind nur in Österreich auf dem Markt)	Dieser Wirkstoff ist ein potentiell inadäquates Medikament (PIM) für ältere Patienten und sollte in dieser Population vermieden werden. 1 - Ich stimme vollkommen zu (dass dieser Wirkstoff ein PIM ist) 2 - Ich stimme zu 3 - Neutral 4 - Ich stimme nicht zu 5 - Ich stimme überhaupt nicht zu 0 - Keine Angabe/Enthaltung	Der Wirkstoff/die Wirkstoffklasse ist ein PIM ab einer bestimmten Therapiedauer oder ab einer bestimmten Tagesdosis/Einmaldosis. Bitte machen Sie konkrete Angaben für Zeit und Dosis (mg).
A02BC	Protonenpumpenhemmer (Omeprazol, Esomeprazol, Pantoprazol, Lansoprazol, Dexlansoprazol, Rabeprazol)	2	PIM bei Therapiedauer länger als 8 Wochen
		Bewertung auf der Likert-Skala	Angabe zu Therapiedauer Tages/Einmaldosis
	Protonenpumpenhemmer (Omeprazol, Esomeprazol, Pantoprazol, Lansoprazol, Dexlansoprazol, Rabeprazol)		

Abbildung A3.2 Bewertungsteil in der ersten Delphi-Runde

Abschlussbericht PRISCUS 2.0 – Teil II: Eingehende Darstellung

FKZ: 01KX1812

(gemäß Anlage 2 zu Nr. 4.1 NABF 2017)

ATC	Wirkstoff/Wirkstoffklasse (WS mit # sind nur in Österreich auf dem Markt) (n Bewertungen in der 1. Runde)	Median	Mittelwert [95% KI]	Hinweise aus der ersten Runde (Dosisanpassungen an Leber- und Nierenfunktion und Kontraindikationen werden in dieser Zusammenfassung nicht zusätzlich aufgeführt, es wird von einem Einsatz des Arzneimittels nach den Vorgaben der Fachinformation ausgegangen)
A06AB06	Sennoside (n = 42)	2,5	2,67 [2,31 - 3,02]	Monitoring Stuhlfrequenz, Elektrolyte Sonstige Kommentare Mittel 2. Wahl nach osmotisch wirksamen Laxantien; Beschränkung auf kurzfristige Anwendung Kurzeitanwendung ;
A06AB06	Sennoside >1 Woche			

Abbildung A3.3 Informationsteil in der zweiten Delphi-Runde

ATC	BEDEUTUNG (WS mit # sind nur in Österreich auf dem Markt)	Informationsteil	Informationsteil
A02BA01	Cimetidin	Steht auf folgenden ausgewählten internationalen PIM Listen (CAVE lokale Verfügbarkeit der Wirkstoffe) (PRISCUS 2010*, EU(7) 2015*, STOPP START 2015*, STOPP-J 2016*, Beers 2019* LUTS-FORTA 2015*)	Auszug aus Micromedex Recherchezeitraum Herbst 2019-Februar 2020 Alternativ Auszug aus der Fachinformation sofern kein Eintrag bei Micromedex vorhanden (keine vollständige Auflistung aller möglichen Nebenwirkungen) mit * gekennzeichnet = als Volltext oder Abstract in der Literatursammlung
A02BA01	Cimetidin	EU(7) CNS adverse effects including confusion. STOPP-J Cognitive decline and risk of delirium.	Bewertungszeile Adult dosing Doses of cimetidine 400 mg orally at bedtime have been found to be effective in maintaining gastric ulcer healing. Long-term therapy appears to be justified in the elderly [...] where the risk of developing ulcer complications or proceeding to surgery would be unacceptably high Kinloch et al. 1984* Since H2-antagonists possess a wide therapeutic index, dosing reductions in healthy, elderly patients are warranted Larsson et al. 1981* Precautions confusional states, reversible on discontinuation, have been reported; increased risk in severely ill patients, advancing age (ie, 50 years of age or older), and preexisting liver or renal disease; discontinuation may be warranted Product Information
A02BA01	Cimetidin		weitere Informationen Adverse effects The risk of community-acquired pneumonia (CAP) with cimetidine use may be increased among patients who have alcohol or immunocompromised, or those with chronic lung disease or diabetes. In a large case-control study (case, n=356; controls, n=402), the use of cimetidine was identified as a risk factor for CAP in men. The odds ratio was 2.5 (95% CI, 1.4 to 4.6). In this review, the majority of cases were in patients aged 65 years or older; records were pulled from 34 hospitals. In addition to cimetidine, many other risk factors were also identified. Grisso et al. 1997*

Abbildung A3.4 Informationsteil in der zweiten Delphi-Runde

Abschlussbericht PRISCUS 2.0 – Teil II: Eingehende Darstellung

FKZ: 01KX1812

(gemäß Anlage 2 zu Nr. 4.1 NABF 2017)

Informationsteil		Bewertungsteil
ATC	BEDEUTUNG (WS mit # sind nur in Österreich auf dem Markt)	Dieser Wirkstoff ist ein potentiell inadäquates Medikament (PIM) für ältere Patienten und sollte in dieser Population vermieden werden. 1 - Ich stimme volkommen zu (dass dieser Wirkstoff ein PIM ist) 2 - Ich stimme zu (dass dieser Wirkstoff ein PIM ist) 3 - Neutral (ich bin unentschieden, ob dieser WS ein PIM ist) 4 - Ich stimme nicht zu (dass dieser Wirkstoff ein PIM ist) 5 - Ich stimme überhaupt nicht zu (dass dieser WS ein PIM ist) 0 - Keine Angabe/Enthaltung
A02BA01	Cimetidin	Bewertung bitte hier eintragen
A02BA01	Cimetidin	hier ist <u>keine</u> Bewertung einzutragen

Abbildung A3.5 Bewertungsteil in der zweiten Delphi-Runde

ATC	Wirkstoff/-klasse n=Anzahl Bewertungen	Median	Mittelwert [95% KI]	Hinweise aus den Expertenkommentaren (Einsatz nach den Vorgaben der Fachinfo wird vorausgesetzt)
M01AE01	Ibuprofen	2	2,60 [2,30 - 2,91]	
M01AE01	Ibuprofen bis max. 3x400mg/Tag, bis max. 1 Woche			<p>Monitoring Blutdruck, Nieren- und Leberfunktion, gastrointestinale Blutungen, Ödeme</p> <p>Zu vermeidende Komedikation/Komorbiditäten triple whammy (NSAR + ACE-Hemmer/Sartan + Diuretikum), hohes Blutungsrisiko, hohes kardiovaskuläres Risiko</p> <p><i>Cave Ibuprofen wird sehr häufig als Alternative für andere NSAR benannt. Alle abgefragten NSAR wurden als PIM bewertet. Ist Ibuprofen vertretbar, wenn eine maximale Dosis/Dauer eingehalten wird oder ist es auch unter diesen Voraussetzungen ein PIM?</i></p>

Abbildung A3.6 Informationsteil in der dritten Delphi-Runde

Abschlussbericht PRISCUS 2.0 – Teil II: Eingehende Darstellung

FKZ: 01KX1812

(gemäß Anlage 2 zu Nr. 4.1 NABF 2017)

ATC	Wirkstoff/-klasse n=Anzahl Bewertungen	Dieser Wirkstoff ist ein potentiell inadäquates Medikament (PIM) für ältere Patienten und sollte in dieser Population vermieden werden. 1 - Ich stimme volkommen zu (dass dieser Wirkstoff ein PIM ist) 2 - Ich stimme zu (dass dieser Wirkstoff ein PIM ist) 3 - Neutral (ich bin unentschieden, ob dieser WS ein PIM ist) 4 - Ich stimme nicht zu (dass dieser Wirkstoff ein PIM ist) 5 - Ich stimme überhaupt nicht zu (dass dieser WS ein PIM ist) 0 - Keine Angabe/Enthaltung	Neue Anmerkungen und Kommentare
M01AE01	Ibuprofen bis max. 3x400mg/Tag, bis max. 1 Woche		

Abbildung A3.7 Bewertungsteil in der dritten Delphi-Runde

Abschlussbericht PRISCUS 2.0 – Teil II: Eingehende Darstellung

FKZ: 01KX1812

(gemäß Anlage 2 zu Nr. 4.1 NABF 2017)

Anhang 4 Ausschnitt aus der Langfassung der PRISCUS-Liste 2.0

Wirkstoff/-klasse n=Anzahl Bewertungen	Median	Mittelwert [95% KI]	Mögl. Alternativen (Experten)	Hinweise aus den Expertenkommentaren (Einsatz nach den Vorgaben der Fachinfo wird vorausgesetzt)	Grund für die Einstufung als PIM (basierend auf dem Expertenkommentar und internationalen Listen ^{1,6})	Diskussionspunkte (Kommentare der Experten und aus der öffentlichen Kommentierung)
Mittel bei Säure bedingten Erkrankungen						
Magnesiumhydroxid (stellvertretend für Magnesium-haltige Antacida) >4 Wochen n= 34	2	2,29 [2,00 - 2,59]	Alginat-haltige Antazida PPI <8 Wochen	Monitoring Mg-Spiegel, Elektrolyte, Nierenfunktion Zu vermeidende Komedikation/Komorbidityäten chronische Diarrhoe, Niereninsuffizienz, Arzneimittel deren Resorption beeinträchtigt wird (z.B. Antibiotika)	Erhöhtes Risiko für Hypermagnesiämie insbesondere bei eingeschränkter Nierenfunktion	"eher der Grad der Niereninsuffizienz entscheidend, weniger die Therapiedauer" "reine Begrenzung der Dauer greift zu kurz, ab wann danach wieder Mg möglich, Probleme vorher ausgeschlossen?"
Aluminium-haltige Verbindungen n= 43	2	2,60 [2,26 - 2,95]	Alginat-haltige Antazida PPI <8 Wochen	Monitoring Nierenfunktion, Al-Spiegel, Elektrolyte, Obstipation Zu vermeidende Komedikation/Komorbidityäten Niereninsuffizienz, Arzneimittel deren Resorption beeinträchtigt wird (z.B. Antibiotika)	Ausscheidung über die Niere im Alter verringert, ZNS- Toxizität möglich	
Cimetidin n= 43	2	1,98 [1,72 - 2,23]	PPI <8 wochen ggfs. Famotidin	Monitoring Nierenfunktion, Elektrolyte, ZNS- Nebenwirkungen Zu vermeidende Komedikation/Komorbidityäten weitere anticholinerg wirksame Arzneimittel, kognitive Störung/Demenz, Cimetidin ist ein Inhibitor von u.a. CYP3A4, Gerinnungshemmer Warfarin-Typ (gilt nicht für Phenprocoumon)	Unerwünschte kognitive Effekte, Verwirrung	

Anhang 5 Kurzversion der PRISCUS-Liste 2.0

Wirkstoff/-klasse n= Anzahl Bewertungen	Mittelwert [95% KI]	Mögl. Alternativen je nach Indika- tion (Experten)	Wirkstoff/-klasse n= Anzahl Bewertungen	Mittelwert [95% KI]	Mögl. Alternativen je nach Indika- tion (Experten)
Mittel bei Säure bedingten Erkrankungen			Antidiabetika		
Magnesium-haltige Antacida >4 Wochen n= 34	2,29 [2,00 - 2,59]	Alginat-haltige Antazida PPI <8 Wochen	Glibenclamid n= 46	2,00 [1,69 - 2,31]	z.B. Metformin, DPP4-Inhibitoren
Aluminium-haltige Verbindungen n= 43	2,60 [2,26 - 2,95]	Alginat-haltige Antazida PPI <8 Wochen	Gliquidon n= 35	2,29 [1,91 - 2,66]	wie Glibenclamid
Cimetidin n= 43	1,98 [1,72 - 2,23]	PPI <8 Wochen ggfs. Famotidin	Gliclazid n= 37	2,27 [1,95 - 2,59]	wie Glibenclamid
Ranitidin ^a n= 44	2,66 [2,35 - 2,97]	wie Cimetidin	Glimepirid n= 43	2,26 [1,95 - 2,56]	wie Glibenclamid
Protonenpumpenhemmer >8 Wochen n= 43	2,47 [2,16 - 2,77]	PPI <8 Wochen ggfs. Famotidin	Acarbose n= 45	2,64 [2,32 - 2,97]	z.B. Metformin, DPP4-Inhibitoren
Mittel bei funktionellen gastrointestinalen Störungen			Pioglitazon n= 43	2,05 [1,73 - 2,36]	z.B. Metformin, DPP4-Inhibitoren
Mebeverin n= 36	2,56 [2,24 - 2,87]	z.B. Flohsamen, nicht-pharmakologisch	Antithrombotische Mittel		
Metoclopramid n= 46	2,20 [1,90 - 2,49]	z.B. Setrone, Pflanzliche Präparate	Ticlopidin n= 41	2,32 [2,01 - 2,63]	Clopidogrel, ASS
Domperidon n= 47	2,23 [1,95 - 2,52]	z.B. Setrone, Pflanzliche Präparate	Prasugrel n= 42	2,64 [2,31 - 2,98]	z.B. Clopidogrel, ASS
Alizaprid n= 33	2,30 [1,97 - 2,64]		Herztherapie		
Antiemetika und Mittel gegen Übelkeit			Digoxin und Derivate n= 42	1,95 [1,69 - 2,22]	z.B. Betablocker, Digitoxin
Dimenhydrinat n= 49	1,73 [1,44 - 2,03]	z.B. Setrone, Pflanzliche Präparate	Lidocain n= 45	2,51 [2,21 - 2,82]	z.B. Betablocker, ggfs. Amiodaron
Scopolamin n= 48	1,65 [1,42 - 1,87]	z.B. Corticosteroide, Setrone	Propafenon als Dauermedikation n= 43	2,53 [2,24 - 2,83]	z.B. Betablocker, ggfs. Amiodaron
Mittel gegen Obstipation			Flecainid n= 40	2,38 [2,09 - 2,66]	Betablocker ggfs. Amiodaron
Dickflüssiges Paraffin n= 45	2,31 [1,93 - 2,69]	z.B. Macrogol, Flohsamen	Dronedaron n= 38	1,95 [1,63 - 2,26]	z.B. Betablocker, ggfs. Amiodaron
Sennoside >1 Woche n= 42	1,95 [1,74 - 2,17]	z.B. Sennoside <1 Woche, Macro- gol	Antihypertensiva		
Natriumpicosulfat >1 Woche n= 41	2,27 [2,01 - 2,52]	z.B. Natriumpicosulfat <1 Woche, Macrogol	Methyldopa n= 44	1,93 [1,59 - 2,28]	z.B. ACE-Hemmer, andere Antihy- pertensiva
Motilitätshemmer			Clonidin n= 45	1,93 [1,69 - 2,18]	z.B. ACE-Hemmer, andere Antihy- pertensiva
Loperamid >3 Tage, >12mg/d n= 42	2,02 [1,81 - 2,24]	z.B. Loperamid <3 Tage, <12mg/d, Racecadotril	Moxonidin n= 40	2,03 [1,76 - 2,29]	z.B. ACE-Hemmer, andere Antihy- pertensiva

Antihypertensiva			Urologika		
Doxazosin n= 45	2,27 [1,98 - 2,56]	z.B. ACE-Hemmer, andere Antihypertensiva	Oxybutynin n= 44	1,84 [1,61 - 2,08]	nicht-pharmakologisch
Terazosin als Antihypertensivum n= 40	2,30 [2,00 - 2,60]	z.B. ACE-Hemmer, andere Antihypertensiva	Propiverin n= 34	1,74 [1,54 - 1,93]	nicht-pharmakologisch
Dihydralazin n= 21	2,24 [1,86 - 2,62]	z.B. ACE-Hemmer, andere Antihypertensiva	Tolterodin n= 39	2,03 [1,74 - 2,31]	nicht-pharmakologisch
Hydralazin n= 38	2,03 [1,76 - 2,30]	z.B. ACE-Hemmer, andere Antihypertensiva	Solifenacin n= 37	2,08 [1,80 - 2,36]	nicht-pharmakologisch
Minoxidil n= 41	2,29 [2,04 - 2,55]	z.B. ACE-Hemmer, andere Antihypertensiva	Trospium n= 44	2,36 [2,10 - 2,63]	nicht-pharmakologisch
Kalium sparende Mittel			Darifenacin n= 39	2,00 [1,71 - 2,29]	nicht-pharmakologisch
Spirolacton >25mg/Tag n= 43	2,51 [2,23 - 2,79]	z.B. Spirolacton ≤25mg/Tag	Fesoterodin, Desfesoterodin n= 40	2,05 [1,77 - 2,33]	nicht-pharmakologisch
Periphere Vasodilatoren			Mirabegron n= 37	2,62 [2,29 - 2,95]	nicht-pharmakologisch
Pentoxifyllin n= 44	1,73 [1,48 - 1,98]	z.B. Memantin, ASS Gedächtnis-/Gehtraining	Hypophysen- und Hypothalamushormone und Analoga		
Naftidrofuryl n= 42	1,71 [1,46 - 1,97]	z.B. Gehtraining, ASS	Desmopressin n= 39	2,51 [2,17 - 2,86]	Tamsulosin, vaginale Östrogene
Cilostazol n= 34	2,26 [1,92 - 2,61]	z.B. Gehtraining, ASS	Antibiotika zur systemischen Anwendung		
Beta-Adrenozeptorantagonisten			Fluorchinolone n= 45	2,27 [1,98 - 2,55]	nach Antibiogramm
Pindolol n= 36	2,42 [2,07 - 2,76]	andere (selektive Betablocker	Endokrine Therapie		
Propranolol n= 46	2,70 [2,47 - 2,92]	andere (selektive) Betablocker	Medroxyprogesteron n= 38	2,42 [2,14-2,70]	Tamoxifen, Fulvestrant vaginale Östrogene
Sotalol n= 43	2,42 [2,09 - 2,74]	andere (selektive) Betablocker	Nichtsteroidale Antiphlogistika und Antirheumatika		
Calciumkanalblocker			Phenylbutazon n= 45	1,38 [1,18 - 1,57]	z.B. Topika, Paracetamol
nicht-retardiertes Nifedipin n= 42	1,88 [1,59 - 2,17]	z.B. langwirksame Calciumantagonisten	Indometacin n= 44	1,48 [1,26 - 1,70]	z.B. Topika, Paracetamol
Mittel mit Wirkung auf das Renin-Angiotensin-System			Diclofenac n= 45	1,96 [1,73 - 2,18]	z.B. Topika, Paracetamol
Aliskiren n= 41	2,66 [2,33 - 2,99]	ACE-Hemmer, Sartane	Acemetacin n= 41	1,68 [1,42 - 1,94]	z.B. Topika, Paracetamol
Sexualhormone und Modulatoren des Genitalsystems			Proglumetacin n= 37	1,49 [1,22 - 1,75]	z.B. Topika, Paracetamol
Testosteron n= 42	2,24 [1,91 - 2,57]		Aceclofenac n= 36	1,58 [1,34 - 1,83]	z.B. Topika, Paracetamol
Estrogene p.o. n= 41	2,17 [1,83 - 2,51]	vaginale Östrogene, Traubensilberkerze	Piroxicam n= 47	1,62 [1,38 - 1,85]	z.B. Topika, Paracetamol
Urologika			Meloxicam n= 44	1,68 [1,45 - 1,92]	z.B. Topika, Paracetamol
Flavoxat n= 38	2,03 [1,80 - 2,25]	z.B. Beckenbodentraining, Blasen-training	Ibuprofen ^b >3x400mg/Tag, >1 Woche -oder- >3x400mg/Tag, mit PPI >8 Wochen n= 48	2,60 [2,30 - 2,91]	z.B. Ibuprofen ≤3x400mg/Tag, ≤1 Woche, mit PPI ≤8 Wochen

Nichtsteroidale Antiphlogistika und Antirheumatika			Antiepileptika		
Naproxen ^b >2x250mg/tag, >1 Woche -oder- >2x250mg/Tag, mit PPI >8 Wochen n= 43	2,58 [2,26 - 2,90]	z.B. Naproxen ≤2x250mg/Tag, ≤1 Woche, mit PPI ≤8 Wochen	Phenobarbital n= 40	1,53 [1,35 - 1,70]	z.B. Lamotrigin, Valproat
Ketoprofen, Dexketoprofen n= 40	1,80 [1,51 - 2,09]	z.B. Topika, Paracetamol	Primidon n= 39	2,23 [1,95 - 2,51]	z.B. Lamotrigin, Valproat
Etofenamat n= 34	1,82 [1,56 - 2,09]	z.B. Topika, Paracetamol	Phenytoin n= 40	2,43 [2,13 - 2,72]	z.B. Lamotrigin, Valproat
Coxibe n= 42	2,07 [1,83 - 2,31]	z.B. Topika, Paracetamol	Carbamazepin n= 46	2,39 [2,13 - 2,65]	z.B. Lamotrigin, Valproat
Nabumeton n= 31	2,19 [1,77 - 2,62]	z.B. Topika, Paracetamol	Antiparkinsonmittel		
Muskelrelaxanzien			Trihexyphenidyl n= 33	1,73 [1,47 - 1,98]	z.B. Levodopa, Ropinirol
Methocarbamol n= 34	2,00 [1,64 - 2,36]	z.B. Paracetamol, Tilidin	Biperiden n= 38	2,26 [1,94 - 2,58]	z.B. Levodopa, Ropinirol
Orphenadrin(citrat) n= 40	1,78 [1,50 - 2,05]	z.B. Paracetamol, Tilidin	Procyclidin n= 34	1,91 [1,59 - 2,24]	z.B. Levodopa, Ropinirol
Baclofen n= 47	2,19 [1,91 - 2,48]	z.B. Paracetamol, Tilidin	Bornaprin n= 33	2,06 [1,73 - 2,39]	z.B. Levodopa, Ropinirol
Tizanidin n= 37	1,89 [1,59 - 2,19]	z.B. Paracetamol, Tilidin	Amantadin n= 41	2,49 [2,16 - 2,82]	z.B. Levodopa, Ropinirol
Pridinol n= 26	2,00 [1,64 - 2,36]		Pramipexol n= 41	2,66 [2,37 - 2,95]	z.B. Levodopa, Ropinirol
Tolperison n= 32	2,16 [1,85 - 2,46]	Paracetamol, Metamizol	Piribedil n= 30	2,43 [2,14 - 2,72]	z.B. Levodopa, Ropinirol
Andere Mittel gegen Störungen des Muskel- und Skelettsystems			Dopaminerge Ergotalkaloide (z.B. Pergolid) n= 40	2,05 [1,81 - 2,29]	z.B. Levodopa, Ropinirol
Chinin n= 43	1,77 [1,52 - 2,02]	z.B. Dehnübungen, Magnesium < 4 Wochen	Monoaminoxidase-B-Hemmer (z.B. Selegilin) n= 35	2,46 [2,12 - 2,79]	z.B. Levodopa, Ropinirol
Analgetika			Tolcapon n= 33	2,48 [2,25 - 2,72]	Entacapon, ggfs. Opicapon
Dihydrocodein, Codein als Analgetikum n= 40	2,45 [2,10 - 2,80]		Antipsychotika		
Pethidin n= 46	1,91 [1,66 - 2,17]	z.B. Tilidin, andere Opioide	Levomepromazin n= 44	1,57 [1,33 - 1,81]	z.B. Risperidon <6 Wochen
Tramadol n= 46	2,65 [2,33 - 2,97]	z.B. Tilidin, andere Opioide	Fluphenazin n= 35	1,54 [1,33 - 1,75]	z.B. Risperidon <6 Wochen
Tapentadol n= 37	2,59 [2,30 - 2,89]	z.B. Tilidin, andere Opioide	Perphenazin n= 39	1,79 [1,52 - 2,06]	z.B. Risperidon <6 Wochen
Methadon, Levomethadon n= 40	2,30 [2,00 - 2,60]	andere Opioide	Perazin n= 31	2,13 [1,78 - 2,48]	z.B. Risperidon <6 Wochen
Acetylsalicylsäure als Analgetikum n= 47	2,45 [2,12 - 2,77]	z.B. Paracetamol	Thioridazin n= 39	1,59 [1,32 - 1,85]	z.B. Risperidon <6 Wochen
Phenazon n= 35	1,89 [1,65 - 2,12]	z.B. Paracetamol	Haloperidol n= 45	2,16 [1,86 - 2,46]	z.B. Risperidon <6 Wochen
Propyphenazon n= 36	2,19 [1,87 - 2,52]	z.B. Paracetamol	Melperon >100mg/Tag, >6 Wochen n= 36	1,92 [1,73 - 2,10]	z.B. Melperon <100mg/Tag, <6 Wochen
Ergotamin n= 44	1,59 [1,41 - 1,77]	Triptane, Paracetamol	Pipamperon >120mg/Tag, >6 Wochen n= 36	2,06 [1,80 - 2,31]	z.B. Pipamperon <120mg/Tag, <6 Wochen

Antipsychotika			Anxiolytika, Hypnotika und Sedativa		
Bromperidol n= 33	1,82 [1,58 - 2,06]	z.B. Risperidon <6 Wochen	Lorazepam n= 43	2,26 [1,95 - 2,56]	z.B. Melatonin, Mirtazapin, Baldrian
Benperidol n= 31	1,84 [1,57 - 2,11]	z.B. Risperidon <6 Wochen	mittellangwirksame Benzodiazepine (z.B. Oxazepam) n= 46	2,13 [1,91 - 2,35]	z.B. Melatonin, Mirtazapin, Baldrian
Sertindol n= 35	1,77 [1,49 - 2,05]	z.B. Risperidon <6 Wochen	kurzwirksame Benzodiazepine (z.B. Triazolam) n= 44	2,20 [1,90 - 2,51]	z.B. Melatonin, Mirtazapin, Baldrian
Ziprasidon n= 37	2,08 [1,78 - 2,38]	z.B. Risperidon <6 Wochen	Chloralhydrat n= 40	1,78 [1,54 - 2,01]	z.B. Melatonin, Mirtazapin, Baldrian
Flupentixol n= 41	1,90 [1,67 - 2,13]	z.B. Risperidon <6 Wochen	Zopiclon n= 39	2,23 [1,93 - 2,53]	z.B. Melatonin, Mirtazapin, Baldrian
Chlorprothixen n= 41	1,71 [1,45 - 1,96]	z.B. Risperidon <6 Wochen	Zolpidem n= 43	2,35 [2,06 - 2,64]	z.B. Melatonin, Mirtazapin, Baldrian
Zuclopenthixol n= 40	1,73 [1,53 - 1,92]	z.B. Risperidon <6 Wochen	Clomethiazol n= 40	1,93 [1,62 - 2,23]	z.B. Melatonin, Mirtazapin
Fluspirilen n= 33	1,79 [1,47 - 2,10]	z.B. Risperidon <6 Wochen	Doxylamin n= 40	1,63 [1,42 - 1,83]	z.B. Melatonin, Mirtazapin, Baldrian
Pimozid n= 35	1,49 [1,29 - 1,68]	z.B. Risperidon <6 Wochen	Promethazin n= 39	1,92 [1,60 - 2,25]	z.B. Melatonin, Mirtazapin, Baldrian
Clozapin n= 42	2,12 [1,84 - 2,40]	z.B. Risperidon <6 Wochen	Antidepressiva		
Olanzapin n= 43	2,28 [1,99 - 2,57]	z.B. Risperidon <6 Wochen	Trizyklika (z.B. Amitriptylin) n= 46	1,65 [1,42 - 1,88]	z.B. Citalopram, Mirtazapin
Quetiapin >100mg/Tag, >6 Wochen n= 43	2,23 [1,97 - 2,50]	z.B. Quetiapin <100mg/Tag, <6 Wochen	Opipramol n= 41	2,24 [1,98 - 2,51]	z.B. Citalopram, Mirtazapin
Sulpirid n= 40	2,30 [2,01 - 2,59]	z.B. Risperidon <6 Wochen	Nortriptylin n= 37	2,22 [1,95 - 2,48]	siehe Trizyklika
Tiaprid n= 37	2,30 [2,03 - 2,57]	z.B. Risperidon <6 Wochen	Doxepin n= 41	1,88 [1,57 - 2,19]	z.B. Citalopram, Mirtazapin
Amisulprid n= 38	2,24 [1,96 - 2,52]	z.B. Risperidon <6 Wochen	Maprotilin n= 42	1,83 [1,61 - 2,06]	z.B. Citalopram, Mirtazapin
Prothipendyl n= 39	2,13 [1,82 - 2,44]	z.B. Risperidon <6 Wochen	Fluoxetin n= 43	2,23 [1,97 - 2,50]	z.B. Citalopram, Mirtazapin
Risperidon >6 Wochen n= 45	2,69 [2,38 - 2,99]	z.B. Risperidon <6 Wochen	Paroxetin n= 45	2,29 [2,01 - 2,57]	z.B. Citalopram, Mirtazapin
Aripiprazol n= 39	2,41 [2,10 - 2,72]	z.B. Risperidon <6 Wochen	Sertralin >100mg/Tag n= 40	2,33 [2,06 - 2,59]	z.B. Sertralin <100mg/Tag
Paliperidon n= 32	2,47 [2,10 - 2,83]	z.B. Risperidon <6 Wochen	Fluvoxamin n= 41	2,17 [1,91 - 2,43]	z.B. Citalopram, Mirtazapin
Cariprazin n= 27	2,00 [1,73 - 2,27]	z.B. Risperidon <6 Wochen	Tranlylcypromin n= 37	1,81 [1,51 - 2,11]	z.B. Citalopram, Mirtazapin
Anxiolytika, Hypnotika und Sedativa			Moclobemid n= 42	2,62 [2,31 - 2,93]	z.B. Citalopram, Mirtazapin
Hydroxyzin n= 44	1,70 [1,46 - 1,95]	z.B. Melatonin, Mirtazapin	Johanniskraut n= 45	2,53 [2,22 - 2,84]	z.B. Citalopram, Mirtazapin
langwirksame Benzodiazepine (z.B. Diazepam) n= 44	1,45 [1,29 - 1,62]	z.B. Melatonin, Mirtazapin	Mianserin n= 38	2,45 [2,14 - 2,75]	z.B. Citalopram, Mirtazapin

Antidepressiva			Mittel bei obstruktiven Atemwegserkrankungen		
Bupropion n= 41	2,59 [2,28 - 2,89]	z.B. Citalopram, Mirtazapin	Sympathomimetika zur systemischen Anwendung, keine Inhalation (z.B. Salbumatol) n= 44	2,34 [2,10 - 2,59]	Inhalative Sympathomimetika
Tianeptin n= 36	2,56 [2,28 - 2,83]	z.B. Citalopram, Mirtazapin	Theophyllin, Aminophyllin n= 42	1,83 [1,60 - 2,07]	Salbutamol inhalativ LABA, LAMA, ICS
Agomelatin n= 40	2,45 [2,12 - 2,78]	z.B. Citalopram, Mirtazapin	Husten- und Erkältungsmittel		
Psychostimulanzien			Codein, Dihydrocodein als Antitussivum n= 42	2,29 [2,03 - 2,54]	z.B. Phytopharmaka, DMP
Methylphenidat n= 36	1,78 [1,53 - 2,02]		Antihistaminika zur systemischen Anwendung		
Pyritinol n= 33	1,94 [1,66 - 2,22]	z.B. Memantin	1. Generation		
Piracetam n= 42	1,81 [1,58 - 2,04]	z.B. Memantin	Diphenhydramin n= 43	1,67 [1,45 - 1,89]	z.B. Cetirizin, Topika
Antidementiva			Clemastin n= 37	1,78 [1,50 - 2,07]	z.B. Cetirizin, Topika
Ginkgo folium n= 41	2,61 [2,23 - 2,99]	z.B. Memantin	Dimetinden n= 39	1,87 [1,62 - 2,12]	z.B. Cetirizin, Topika
Nicergolin n= 40	2,08 [1,83 - 2,32]	z.B. Memantin	Cyproheptadin n= 33	1,67 [1,42 - 1,91]	z.B. Cetirizin, Topika
Nimodipin n= 34	2,15 [1,89 - 2,41]	z.B. Memantin, Amlodipin	Ketotifen n= 35	2,31 [2,02 - 2,61]	z.B. Cetirizin, Topika
Antivertiginosa			2. Generation		
Betahistin n= 39	2,62 [2,27 - 2,96]	siehe Langfassung	Ebastin n= 34	2,50 [2,25 - 2,75]	z.B. Cetirizin, Loratadin
Cinnarizin n= 40	2,13 [1,81 - 2,44]		Rupatadin n= 24	2,63 [2,30 - 2,95]	z.B. Cetirizin, Loratadin
Flunarizin n= 34	2,35 [2,06 - 2,65]	siehe Langfassung			

^aRuhen der Zulassung aufgrund von Nitrosamin-Verunreinigung seit 01/2021, ^bIn Deutschland nur als Kombipräparat mit Atenolol und Chlorthalidon, ^cZusätzliche Bewertung in dritter Runde mit Zeit- und Dosiseinschränkung, Angaben zu Konfidenzintervall etc. für Bewertung ohne Zeit- und Dosiseinschränkung, ^dNortriptylin laut Kommentaren besser verträglich als übrige Trizyklika, daher einzelne Bewertung in der zweiten Delphi-Runde, ^eIn Deutschland nur als Kombipräparat mit Dimenhydrinat

Anhang 6 Mögliche Regeln für den Umgang mit Zeit- und Dosisgrenzen zur Einstufung von PIMs in einer PZN-bezogenen Arzneimittelliste und für die Auswertung patientenbezogener Verordnungsdaten

PIM	Mögliche Näherung für PZN-Liste	Mögliche Näherung für patientenbezogene Verordnungsdaten
Protonenpumpenhemmer > 8 Wochen	Packungen mit 90, 98, 100 Stück	mind. 2 VO (N2 oder N3) in mind. 1 Quartal oder mind. 1 VO N3 in 2 aufeinanderfolgenden Quartalen
Sennoside > 1 Woche	N2 und N3 Packungen als PIM PZN	mind. 3 VO in mind. 1 Quartal im Jahr
Natriumpicosulfat > 1 Woche	N2 und N3 Packungen als PIM PZN	mind. 3 VO in mind. 1 Quartal im Jahr
Loperamid > 3 Tage, > 12 mg/d	N3 Packungen als PIM PZN	mind. 1 VO N3 im Jahr
Propafenon als Dauermedikation	N3 (100 Stück)	mind. 3 VO N3 im Jahr
Spironolacton > 25 mg/Tag	Auswahl der PZN über die Einzeldosis größer 25 mg Kombipräparate mit HCT oder Furosemid: alle (mind. 50 mg Spironolacton als Einzeldosis)	mind. 30 DDD in mind. 2 aufeinanderfolgenden Quartalen im Jahr Kombipräparate mit HCT oder Furosemid: mehr als 2-mal N3 in 4 Quartalen
Ibuprofen > 3x400 mg/Tag, > 1 Woche	Packungen mit mehr als 56 DDD	mind. 10 DDD in mind. 2 Quartalen pro Jahr
Ibuprofen > 3x400 mg/Tag, mit PPI > 8 Wochen	Packungen mit mehr als 56 DDD	mehr als 56 DDD in mind. 1 Quartal im Jahr
Naproxen > 2x250 mg/tag, > 1 Woche	Packungen mit mehr als 56 DDD	mind. 10 DDD in mind. 2 Quartalen pro Jahr

Abschlussbericht PRISCUS 2.0 – Teil II: Eingehende Darstellung

FKZ: 01KX1812

(gemäß Anlage 2 zu Nr. 4.1 NABF 2017)

Naproxen > 2x250 mg/Tag, mit PPI > 8 Wochen	Packungen mit mehr als 56 DDD	mehr als 56 DDD in mind. 1 Quartal im Jahr
Melperon > 100 mg/Tag, > 6 Wochen	N3 (100 Stück) und eine Einzeldosis > = 100 mg	mind. 30 DDD in mind. 1 Quartal im Jahr
Pipamperon > 120 mg/Tag, > 6 Wochen	N3 (100 Stück oder 100 mg) und eine Einzeldosis > = 120 mg	mind. 55 DDD in mind. 1 Quartal im Jahr
Quetiapin > 100 mg/Tag, > 6 Wochen	N3 (100 Stück) und eine Einzeldosis > = 100 mg	mind. 25 DDD in mind. 1 Quartal im Jahr
Risperidon > 6 Wochen	N3 (98 und 100 Stück)	mind. 2 VO (N2 oder N3) in mind. 1 Quartal oder mind. 1 VO N3 in 2 aufeinanderfolgenden Quartalen
Sertralin > 100 mg/Tag	Einzeldosis > = 100 mg	mind. 180 DDD in mind. 1 Quartal im Jahr