

Aus dem Institut für Allgemeinmedizin
der Ludwig-Maximilians-Universität München



***Arzneimittelsicherheit in der ambulanten Versorgung:
Trends in der Prävalenz von Polymedikation und
potentiell schwerwiegenden Arzneimittelinteraktionen
in der Region Tayside und Fife, Schottland***

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von

Tim Schneider

aus

Würzburg

Jahr

2022

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

Erster Gutachter: Prof. Dr. Tobias Dreischulte
Zweiter Gutachter: Prof. Dr. Michael Drey
Dritter Gutachter: apl. Prof. Dr. Susanne Stübner

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 19.12.2022

Inhaltsverzeichnis

| | |
|--|-----------|
| Inhaltsverzeichnis | 3 |
| Zusammenfassung..... | 5 |
| Summary..... | 6 |
| Abbildungsverzeichnis | 7 |
| Tabellenverzeichnis | 7 |
| Abkürzungsverzeichnis | 8 |
| 1. Einleitung..... | 9 |
| 1.1 Wissenschaftlicher Hintergrund..... | 9 |
| 1.2 Polypharmazie | 13 |
| 1.3 Arzneimittelinteraktionen | 14 |
| 2. Fragestellung und Zielsetzung | 15 |
| 3. Methodik | 16 |
| 3.1 Material | 16 |
| 3.1.1 Der Datensatz des Health Informatics Centre (HIC) | 16 |
| 3.1.2 British National Formulary (BNF) | 16 |
| 3.1.3 Stockley's Drug Interactions von Medicines Complete..... | 17 |
| 3.2 Methode | 18 |
| 3.2.1 Studienpopulation | 18 |
| 3.2.2 Polypharmazie | 19 |
| 3.2.3 Arzneimittelinteraktionen | 20 |
| 3.2.4 Statistische Analyse | 22 |
| 4. Ergebnisse..... | 23 |
| 4.1 Studienpopulation | 23 |
| 4.2 Polypharmazie | 24 |
| 4.2.1 Zeittrend der Polypharmazie | 26 |
| 4.2.2 Analyse der Polypharmazie nach Patientenfaktoren..... | 28 |
| 4.2.3 Analyse der Polypharmazie nach BNF-Kapiteln..... | 32 |
| 4.3 Arzneimittelinteraktionen | 35 |
| 4.3.1 Zeittrend der Arzneimittelinteraktionen..... | 36 |
| 4.3.2 Analyse der Arzneimittelinteraktionen nach Patientenfaktoren | 37 |
| 4.3.3 Analyse der Arzneimittelinteraktionen nach BNF-Kapiteln | 40 |
| 5. Diskussion | 42 |
| 5.1 Methodische Diskussion | 42 |
| 5.1.1 Studienpopulation | 42 |
| 5.1.2 Polypharmazie | 43 |
| 5.1.3 Arzneimittelinteraktionen | 44 |
| 5.2 Inhaltliche Diskussion..... | 46 |
| 5.2.1 Polypharmazie | 46 |

| | |
|--|-----------|
| 5.2.2 Arzneimittelinteraktionen | 50 |
| 6. Schlussfolgerung | 54 |
| Literaturverzeichnis | 55 |
| Anhang A: Beschreibung der Website „Medicines Complete“ | 59 |
| Anhang B: Übersichtsgrafik zur Interaktionstabelle | 62 |
| Anhang C: Gesamtergebnisse von 2010 bis 2018 | 63 |
| Danksagung | 67 |
| Affidavit | 68 |
| Lebenslauf | 69 |
| Publikationsliste | 70 |

Zusammenfassung

Hintergrund

Polypharmazie ist risikobehaftet und stellt ein zunehmendes Problem für Gesundheitssysteme weltweit dar. Da sich die Prävalenz von Polypharmazie in Schottland zwischen 1995 und 2010 verdoppelt hat, veröffentlichte der NHS Scotland im Jahre 2012 die erste Auflage der „Polypharmazie-Leitlinie Realistisches Verschreiben“ (*Polypharmacy Guidance Realistic prescribing*), mit dem Ziel, die Arzneimitteltherapiesicherheit zu verbessern. In dieser Studie wurde untersucht, wie sich die Prävalenz von Polypharmazie und potentiell schwerwiegenden Arzneimittelinteraktionen im Zeitraum von 2010 bis 2018 in Schottland entwickelte und ob die Einführung der nationalen Polypharmazie-Leitlinie eine Veränderung in der Arzneimittelverordnung bewirkt haben könnte.

Methoden

Über ein retrospektives, longitudinales Studiendesign wurden Routinedaten des NHS Scotland von allen ca. 600 000 Einwohnern ausgewertet, die zwischen 2010 und 2018 20 Jahre oder älter waren und in den schottischen Regionen Tayside und Fife bei einem Hausarzt registriert waren. Es wurde die Prävalenz von Polypharmazie (fünf oder mehr Wirkstoffgruppen pro Quartal) und potentiell schwerwiegenden Arzneimittelinteraktionen (Anzahl pAMI pro Quartal) für jedes Quartal berechnet, in ihrer Gesamtheit und stratifiziert nach Arzneimittelgruppen (BNF-Kapitel) und patientenindividuellen Faktoren (Alter, Geschlecht, Region). Die Auswertung der pAMI erfolgte auf Basis des pharmazeutischen Nachschlagewerks „Stockley`s Drug Interactions“, wobei Interaktionen mit dem „Stockley`s Schweregrad“ 1 (lebensbedrohlich) und/oder 2 (überwachungspflichtig) als potentiell schwerwiegend eingestuft wurden. Zur Ermittlung signifikanter Trendwenden innerhalb des Studienzeitraums wurden Joinpoint-Regressionsanalysen durchgeführt.

Ergebnisse

Zwischen 2010 und 2018 war die Prävalenz von Polypharmazie insgesamt leicht rückläufig (von 22,9 % in 2010 auf 22,1 % in 2018). Signifikante Trendwenden wurden in den Jahren 2013 und 2017 ermittelt. Trotz sinkender Arzneimittelverordnungen stieg die Prävalenz von Erwachsenen mit mindestens einer pAMI zwischen 2010 (14,0 %) und 2018 (17,5 %) signifikant an. Die Analyse einzelner patientenindividueller Faktoren ergab, dass der Prävalenzabfall von Polypharmazie bei älteren Personen (≥ 65 Jahren) und der Prävalenzanstieg von pAMI bei jüngeren Personen (< 65 Jahren) jeweils stärker ausgeprägt war. Die Auswertung einzelner Arzneimittelgruppen (BNF-Kapitel) zeigte, dass die am häufigsten verordneten Medikamente für das Herz-Kreislauf-System (25,5 % der Erwachsenen) und das Zentralnervensystem (27,3 %) waren, wobei diese Medikamentengruppen auch durchschnittlich an den meisten pAMI beteiligt waren (8,7 % bzw. 8,5 %).

Schlussfolgerung

Auch wenn ein zeitlicher Zusammenhang zwischen der Einführung der schottischen Polypharmazie-Leitlinie und einem Rückgang von Arzneimittelverordnungen beobachtet werden konnte, ließ sich im Studienzeitraum ein Anstieg von pAMI verzeichnen. Weitere Studien und Maßnahmen sind nötig, um Polypharmazie und insbesondere pAMI besser verstehen und reduzieren zu können.

Summary

Background

Polypharmacy is fraught with risk and an emerging problem for healthcare systems worldwide. With the prevalence of polypharmacy in Scotland doubling between 1995 and 2010, NHS Scotland published the first edition of the “Polypharmacy Guidance Realistic prescribing” in 2012, with the aim of improving medication safety. This study intended to examine how the prevalence of polypharmacy and potentially serious drug-drug interactions developed over the period of 2010 to 2018 in Scotland and whether the introduction of the national polypharmacy guideline might have triggered a change in prescribing.

Methods

Using a retrospective, longitudinal study design, community-dispensed prescribing data of all ca. 600 000 residents aged 20 years or older and registered with a GP between 2010 and 2018 in the Scottish regions of Tayside and Fife were evaluated. The prevalence of polypharmacy (five or more drugs per quarter) and potentially serious drug-drug interactions (number of pDDIs per quarter) were calculated for each quarter, both in total and stratified by drug categories (BNF chapter) and patient-specific factors (age, gender, region). The pDDIs were evaluated on the basis of the pharmaceutical reference work “Stockley's Drug Interactions”, whereby interactions with Stockley's severity level 1 (life-threatening) and/or 2 (close monitoring) were classified as potentially serious. Joinpoint regression analyses were carried out to determine significant trend changes within the study period.

Results

Between 2010 and 2018, the overall prevalence of polypharmacy decreased slightly (from 22.9 % in 2010 to 22.1 % in 2018). Significant trend changes were identified in 2013 and 2017. Despite declining polypharmacy, the prevalence of adults with at least one pDDI increased significantly between 2010 (14.0 %) and 2018 (17.5 %). The analysis of individual patient-specific factors showed that the decrease of polypharmacy was more pronounced in older people (≥ 65 years), while the increase of pDDI was more distinct in the younger population (< 65 years). Analysis of individual drug categories (BNF chapters) revealed that the most commonly prescribed drugs belonged to the cardiovascular system (25.5 % of adults) and the central nervous system (27.3 %), with these drug categories also being involved in most pDDIs (8.7 % and 8.5 %).

Conclusions

Even if a temporal correlation between the introduction of the Scottish polypharmacy guideline and a decrease in drug prescriptions could be observed, pDDIs increased during the study period. Further studies and measures are needed to better understand and reduce polypharmacy and pDDIs.

Abbildungsverzeichnis

| | |
|--|----|
| Abbildung 1: Der 7-Schritte-Ansatz zur angemessenen Polypharmazie | 12 |
| Abbildung 2: Zeittrend von (exzessiver) Polypharmazie..... | 26 |
| Abbildung 3: Joinpoint-Regressionsanalyse der (exzessiven) Polypharmazie..... | 27 |
| Abbildung 4: Geschlechtsspezifischer Trend der Polypharmazie..... | 28 |
| Abbildung 5: Altersspezifischer Trend der Polypharmazie | 29 |
| Abbildung 6: Abhängigkeit zwischen Polypharmazie und Alter | 30 |
| Abbildung 7: Regionaler Trend der Polypharmazie | 31 |
| Abbildung 8: Zeittrend der einzelnen BNF-Kapitel | 32 |
| Abbildung 9: Joinpoint-Regressionsanalysen der einzelnen BNF-Kapitel..... | 34 |
| Abbildung 10: Zeittrend von pAMI | 36 |
| Abbildung 11: Geschlechtsspezifischer Trend der pAMI | 37 |
| Abbildung 12: Altersspezifischer Trend der pAMI | 38 |
| Abbildung 13: Regionaler Trend der pAMI | 39 |
| Abbildung 14: Zeittrend der an pAMI beteiligten BNF-Kapitel | 40 |
| Abbildung 15: Zeittrend von Polypharmazie und pAMI in Schottland von 1995 bis 2018... | 46 |
| Abbildung 16: Zeittrend der einzelnen BNF-Kapitel in Schottland von 1995 bis 2018..... | 49 |
| Abbildung 17: Interaction Monograph, Ebene 1 | 59 |
| Abbildung 18: Interaction Monograph, Ebene 2 | 59 |
| Abbildung 19: Interaction Monograph, Ebene 3 | 60 |
| Abbildung 20: Stockley`s Interaction Checker, Suche..... | 61 |
| Abbildung 21: Stockley`s Interaction Checker, Ergebnis..... | 61 |

Tabellenverzeichnis

| | |
|--|----|
| Tabelle 1: Veranschaulichung des BNF-Codierungssystem am Beispiel Ramipril..... | 17 |
| Tabelle 2: Auflistung aller BNF-Kapitel..... | 17 |
| Tabelle 3: Stockley`s Schweregrade der Arzneimittelinteraktionen..... | 18 |
| Tabelle 4: Studienpopulation..... | 23 |
| Tabelle 5: Zeittrend von Polypharmazie | 24 |
| Tabelle 6: Zeittrend von Polypharmazie - eine Joinpoint-Regressionsanalyse | 25 |
| Tabelle 7: Zeittrend von potentiell schwerwiegenden Arzneimittelinteraktionen..... | 35 |
| Tabelle 8: Interaktionspotential der einzelnen BNF-Kapitel..... | 41 |
| Tabelle 9: Übersichtsgrafik zur Ausarbeitung der Interaktionstabelle | 62 |
| Tabelle 10: Gesamtergebnis Studienpopulation..... | 63 |
| Tabelle 11: Gesamtergebnis Polypharmazie 1..... | 64 |
| Tabelle 12: Gesamtergebnis Polypharmazie 2..... | 65 |
| Tabelle 13: Gesamtergebnis Polypharmazie 3..... | 66 |

Abkürzungsverzeichnis

| | | | |
|---------------|---|----------------|---|
| ø | Durchschnitt | Nr. | Nummer |
| ADE | <i>Adverse drug events</i> | NSAR | Nichtsteroidale Antirheumatika |
| AG | Altersgruppe | o.ä. | oder ähnliches |
| AIDS | <i>Acquired Immunodeficiency Syndrome</i> | OECD | <i>Organization for Economic Co-Operation and Development</i> |
| AMI | Arzneimittelinteraktion | OTC | <i>Over the Counter</i> |
| APC | <i>Annual Percent Change</i> | pAMI | potenziell schwerwiegende Arzneimittelinteraktion |
| ASS | Acetylsalicylsäure | PD | pharmakodynamisch |
| BMA | <i>British Medical Association</i> | pDDI | <i>potentially serious drug-drug interaction</i> |
| BMJ | <i>British Medical Journal</i> | PIP | <i>Potentially inappropriate prescribing</i> |
| BNF | <i>British National Formulary</i> | PK | pharmakokinetisch |
| bzw. | beziehungsweise | PP | Polypharmazie |
| ca. | circa | PPI | Protonenpumpeninhibitor |
| CHI | <i>Community Health Index</i> | Q | Quartal |
| CI | Konfidenzintervall | QPC | <i>Quartal Percent Change</i> |
| CNS | <i>Central nervous system</i> | RPS | <i>Royal Pharmaceutical Society</i> |
| CYP | Cytochrom-P450-System | RR | Relatives Risiko |
| d.h. | das heißt | s.u. | siehe unten |
| DDI | <i>drug-drug interaction</i> | schott. | schottisch |
| edn | <i>edition</i> | SIGN | <i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i> |
| et al. | et alii | sog. | sogenannt |
| HAART | Hochaktive antiretrovirale Therapie | SPSS | <i>Statistical Package for the Social Sciences</i> |
| HbA1c | Hämoglobin A1c | sRR | alters- und geschlechtsstandardisiertes Relative Risiko |
| HIC | <i>Health Informatics Centre</i> | strat. | stratifiziert |
| HNO | Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde | Tab. | Tabelle |
| HRI | Hochrisikoverschreibungen | u.a. | unter anderem |
| IBM | <i>International Business Machines</i> | UAW | unerwünschte Arzneimittelwirkung |
| IMS | <i>Intercontinental Marketing Services</i> | UK | United Kingdom |
| JP | Joinpoint | USA | United States of America |
| JPR | Joinpoint Regressionsanalyse | V | Version |
| Kap. | Kapitel | vgl. | vergleiche |
| LMU | Ludwig-Maximilians-Universität München | vs. | versus |
| mind. | mindestens | WHO | <i>World Health Organisation</i> |
| n | Anzahl | z. Dt. | zu Deutsch |
| NSAID | <i>Non-steroidal anti-inflammatory drug</i> | z.B. | zum Beispiel |
| NHS | <i>National Health Service</i> | | |
| NNH | <i>Number needed to harm</i> | | |
| NNT | <i>Number needed to treat</i> | | |

1. Einleitung

1.1 Wissenschaftlicher Hintergrund

Mit Beginn des 20. Jahrhunderts kam es in den Ländern Europas zu einem demographischen Wandel der Bevölkerungsstruktur. Bei gleichbleibender Geburtenrate sank die Mortalitätsrate, bedingt durch die verbesserte medizinische Versorgung und Hygienestandards. Die Folge dieser Entwicklung war eine zunehmend alternde Gesellschaft. Im Jahr 1900 lag die durchschnittliche Lebenserwartung im Vereinigten Königreich britischer Nation noch bei 45,6 Lebensjahren, im Jahr 2015 lag sie bei 81,0 Lebensjahren (1). Der Altersdurchschnitt stieg von 34,9 Jahren (1950) auf 40,5 Jahre (2020) an, sodass im Jahre 2020 jede fünfte Person in Großbritannien älter als 65 Jahre war (2).

Das steigende Durchschnittsalter geht mit einem vermehrten Auftreten chronischer Erkrankungen einher. Man spricht von *Multimorbidität*, wenn eine Person von zwei oder mehr chronischen Krankheiten gleichzeitig betroffen ist (3). Die Prävalenz der Multimorbidität unter älteren Menschen liegt schätzungsweise zwischen 55 % und 98 % (4, 5). Neben dem Alter ist soziale Deprivation ein starker Einflussfaktor auf Multimorbidität (6). In der Hälfte der Fälle leiden die multimorbiden Patienten an einer Kombination aus den häufigsten Krankheiten Hypertonie, Fettstoffwechselstörungen, Diabetes mellitus, koronarer Herzkrankheit, Arthrose und chronischen Rückenschmerzen (7).

Sowohl akute als auch chronische Erkrankungen werden überwiegend durch die Behandlung mit Arzneimitteln therapiert, deren Verwendung eine wichtige Grundlage in der Heilung und Linderung dieser Krankheiten darstellt. Folglich führt der Anstieg von Alter und Multimorbidität in der Gesellschaft zu einem vermehrten Gebrauch an Arzneimitteln. In der Literatur definiert man *Polypharmazie* bzw. *Polymedikation* als den gleichzeitigen Gebrauch von fünf oder mehr Wirkstoffen, ab zehn oder mehr Wirkstoffen redet man von *extremer* oder *exzessiver Polypharmazie* (8, 9). Weltweit bestätigen Studien die Zunahme von Polypharmazie in den letzten Jahrzehnten (10). So zeigte eine Studie von Guthrie et al. aus dem Jahr 2015, dass sich in der schottischen Region Tayside innerhalb des Zeitraums von 1995 bis 2010 der Anteil an Patienten, der fünf oder mehr Medikamente gleichzeitig einnimmt, verdoppelte (von 11,4 % auf 20,8 %) und der Anteil an Patienten mit zehn oder mehr Medikamenten verdreifachte (von 1,7 % auf 5,5 %) (11). Diese Studie bestätigte, dass Polypharmazie besonders stark mit steigendem Alter und sozialer Deprivation assoziiert ist (So lag der Anteil an Patienten mit zehn oder mehr Medikamenten im Alter von 20 bis 30 Jahren bei 0,3 %, im Alter von über 80 Jahren bei 24,0 %. Der Anteil in sozial starken Regionen betrug durchschnittlich 4,9 %, in sozial schwachen Regionen 7,6 %).

1.1.1.1 Risiken eines unangemessenen Medikamentenkonsums

Der Gebrauch von Arzneimitteln ist wichtig und kann in angemessenem Maße die Überlebenszeit und Lebensqualität signifikant verbessern, kann aber auch schaden. Letzterer Punkt ist besonders dann relevant, wenn die Medikation unangemessen, also unnötig, fehldosiert, fehlerverschrieben oder vom Patienten nicht gewollt ist. Oder wenn das Risiko durch die Kombination mehrerer Medikamente dem Nutzen überwiegt (10). Denn Arzneimittel verursachen neben ihrer therapeutischen Wirkung auch *unerwünschte Arzneimittelwirkungen* (UAWs). UAWs können in jeder Altersgruppe auftreten, allerdings steigt das Risiko linear mit zunehmendem Alter. Dies begründet

sich sowohl durch eine erhöhte Prävalenz von Multimorbidität, Polypharmazie und Arzneimittelwechselwirkungen, als auch durch eine bei älteren Patienten reduzierte Resilienz und erhöhte Sensitivität gegenüber UAWs (12). Schätzungen zufolge hat jeder vierte Patient in der ambulanten Grundversorgung UAWs (13). In Großbritannien sind bis zu 11 % der ungeplanten Krankenhauseinweisungen auf UAWs zurückzuführen. Dies betrifft zu 70 % ältere Patienten, die mehrere Medikamente einnehmen, wobei über die Hälfte dieser Einweisungen vermeidbar wären (14). Zu den häufigsten UAWs zählen *Arzneimittelinteraktionen* (AMI), Stürze, kognitive Beeinträchtigungen, ein schlechter Ernährungszustand und mangelnde Compliance in der Medikamenteneinnahme (15-17). Die Hälfte der Patienten, die vier oder mehr Medikamente einnehmen, halten sich nicht an ihren Medikationsplan (18). Auch Gebrechlichkeit (*Frailty*) wird mit Polypharmazie in Verbindung gebracht und kann sowohl eine Ursache als auch eine Folge von Polypharmazie sein (19).

Insbesondere das Auftreten von AMI, also die gegenseitige Beeinflussung von Arzneimitteln untereinander, spielt eine wesentliche Rolle in der Arzneimitteltherapiesicherheit und korreliert stark mit Multimorbidität und Polypharmazie (20, 21). Die meisten AMI sind bedenkenlos oder sogar erwünscht. AMI können aber auch *potentiell schwerwiegend* sein (pAMI). Sie können einerseits zu Wirkungsverstärkung bzw. Wirkungsabschwächung, andererseits zu Nebenwirkungen wie z.B. potentiell vital bedrohlichen Herzrhythmusstörungen führen (22). Zudem ähneln AMI oft den Symptomen der bestehenden Grunderkrankungen und verursachen durch Fehlinterpretation eine unangemessene Verschreibungskaskade an Medikamenten (15). Mit dem beschriebenen Anstieg der Polypharmazie nahm auch das Auftreten von pAMI zu, wie Guthrie et al. in ihrer Studie von 2015 ebenfalls zeigten (11). So verdoppelte sich im Zeitraum von 1995 bis 2010 der Anteil an Personen mit mindestens einer pAMI von 5,8 % im Jahr 1995 auf 12,1 % im Jahr 2010.

Speziell bei multimorbiden Patienten in höherem Alter ist Polypharmazie problematisch. Die Aussagekraft über den Nutzen mancher Medikamente ist meist auf Grund des Studiendesigns nur bedingt valide, da gerade diese Patientengruppe wegen ihrer Gebrechlichkeit von Medikamentenstudien ausgeschlossen werden (23-26). Dies betrifft auch manche Leitlinien, die in ihren Therapieempfehlungen eine Dauermedikation voraussetzen. Ob Patienten mit einer nur kurzen Lebenserwartung von einer langfristigen Medikamenteneinnahme profitieren, bleibt in diesem Kontext unklar (27-29). Ein weiteres Problem mancher Leitlinien ist deren Fokus auf ein spezielles Krankheitsbild, was der Individualität multimorbider Patienten nicht zwingend gerecht wird. Während der Therapie mehrerer nebeneinander vorkommender Krankheitsbilder kommt es unweigerlich zur Polypharmazie, deren Nutzen in diesem Kontext weitgehend unbewiesen ist (6, 30).

Unangemessene Polypharmazie hat auch ökonomische Folgen für das Gesundheitssystem. Kosten für Medikamente nehmen den dritten Platz der kostenintensivsten Ausgaben im Gesundheitssektor ein (31). Im Jahr 2012 schätzte das amerikanische Marktforschungsunternehmen *IMS Health*, dass von den vermeidbaren Kosten im Gesundheitssystem 4 % auf unangemessene Polypharmazie zurückzuführen sind. Weltweit entspricht dies einer Summe von 18 Milliarden US-Dollar (32).

1.1.1.2 Maßnahmen gegen unangemessene Polypharmazie

Angesichts des Ausmaßes vermeidbarer Schäden im Zusammenhang mit Polypharmazie startete die Weltgesundheitsorganisation (*World Health Organization, WHO*) im Jahr 2017 das Programm „Medikation ohne Schaden“ (*Medication Without Harm*), mit dem Ziel, schwere und vermeidbare Schäden durch Polypharmazie innerhalb von fünf Jahren um die Hälfte zu reduzieren und so die Patientensicherheit weltweit zu verbessern (33). Im Jahr 2019 erschien dazu die Leitlinie „Arzneimittelsicherheit in der Polypharmazie“ (*Medication Safety in Polypharmacy*), welche die wichtigsten Strategien zur Verringerung von Schäden durch unangemessene Polypharmazie zusammenfasst (10). Viele dieser Strategien stammen aus nationalen Leitlinien einzelner Länder, die sich bereits mit Polypharmazie auseinandergesetzt haben.

So hat der Nationale Gesundheitsdienst Schottland (*National Health Service (NHS) Scotland*) schon im Jahr 2012 die „Polypharmazie-Leitlinie Realistisches Verschreiben“ (*Polypharmacy Guidance Realistic prescribing*) veröffentlicht, um Ärzte und andere Leistungserbringer (wie z.B. in Hausarztpraxen angestellte Apotheker) bei der Therapie multimorbider Patienten und der Optimierung von Polypharmazie zu unterstützen (34). Sie wurde jeweils in den Jahren 2015 und 2017 aktualisiert (35, 36). Da diese Leitlinie als Vorreiter im Umgang mit Polypharmazie gilt, sollen die wichtigsten Grundzüge hier genauer erläutert werden: Als Zielgruppe werden Patienten definiert, die ein erhöhtes Risiko für unangemessene Polypharmazie haben. Dies umfasst:

- Pflegeheimbewohner ab dem 50. Lebensjahr
- Personen ab dem 75. Lebensjahr
- Personen mit exzessiver Polypharmazie (und mind. einem Hochrisikomedikament, s.u.)
- Personen mit einem erhöhten Risiko für Krankenhauseinweisungen

Um unangemessene Polypharmazie in Hinblick auf dieses spezifische Patientenkollektiv zu detektieren und zu reduzieren, empfiehlt die Leitlinie einen mehrstufigen Prozess (*7-Schritte-Ansatz*) zur Medikamentenüberprüfung (siehe Abbildung 1). Primär sollen konkrete Therapieziele mit dem Patienten vereinbart werden (Schritt 1). Darauf basierend wird entschieden, welche Medikamente patientenindividuell notwendig (Schritt 2) oder unnötig (Schritt 3) sind, ob die für den Patienten wichtigen Therapieziele erreicht werden (Schritt 4), welche Medikamente zu riskant sind oder inakzeptable Nebenwirkungen haben (Schritt 5), welche Medikamente nicht kosteneffektiv sind (Schritt 6) und ob der Patient dazu willens und fähig ist, die vorgesehenen Medikamente auch einzunehmen (Schritt 7). Zur Einschätzung der Sicherheit und Notwendigkeit der einzelnen Medikamente werden die *Number needed to treat* (NNT) und die *Number needed to harm* (NNH) angegeben. Dabei handelt es sich um epidemiologische Maßzahlen, welche angeben, wie viele Personen behandelt werden müssen, um genau ein Ereignis (z.B. Tod) zu verhindern (NNT), oder um genau eine unerwünschte Wirkung (NNH) zu erhalten. Eine weitere Hilfestellung der Leitlinie bietet die Auflistung besonders risikobehafteter Medikamente, deren Verschreibung bzw. Einnahme vermieden werden sollte. Hierzu zählen unter anderem anticholinerge Medikamente, sturzrisikoerhöhende Medikamente, Antipsychotika bei Demenzpatienten, Benzodiazepine und Z-Substanzen, Laxantien und Blutzuckermedikamente. Die aktualisierten Versionen der Leitlinie aus den Jahren 2015 und 2017 wurden hinsichtlich der Zielgruppe (verstärkter Fokus auf sozialer Deprivation und Gebrechlichkeit), der NNT, der NNH und der Liste von Risikomedikamenten (um Medikamente bei chronischen Schmerzpatienten und Patienten mit Frailty) überarbeitet. Darüber hinaus war es ein vorrangiges Ziel, die Anwendung der Leitlinie patienten-näher zu gestalten (34-36).

Dass gezielte Interventionen eine Reduktion von Hochrisikoverschreibungen bewirken können, zeigte eine Studie von Dreischulte et al. aus dem Jahre 2016. Hierbei erhielten schottische Hausarztpraxen aus der Region Tayside eine 48-wöchige Intervention, bestehend aus Fortbildung, Anwendungssoftware und finanziellen Anreizen (37). Ziel der Intervention war eine Reduktion von Hochrisikoverschreibungen rund um nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) und Thrombozytenaggregationhemmer. Durch die Intervention wurde ein signifikanter Rückgang dieser Hochrisikoverschreibungen von 3,7 % vor der Intervention auf 2,2 % zum Ende der Intervention erreicht (37).

Zusammenfassend wird deutlich, dass in den letzten Jahren ein Umdenken im Umgang mit Polypharmazie eingesetzt hat. Dies ist notwendig, da Polypharmazie im Zusammenhang mit Arzneimitteltherapiesicherheit, Schadensminimierung für Patienten und Kostenreduktion für das Gesundheitssystem steht. Leitlinien und Interventionen spielen dabei eine wichtige Rolle, deren Wirksamkeit muss jedoch in weiteren Studien genauer evaluiert werden.

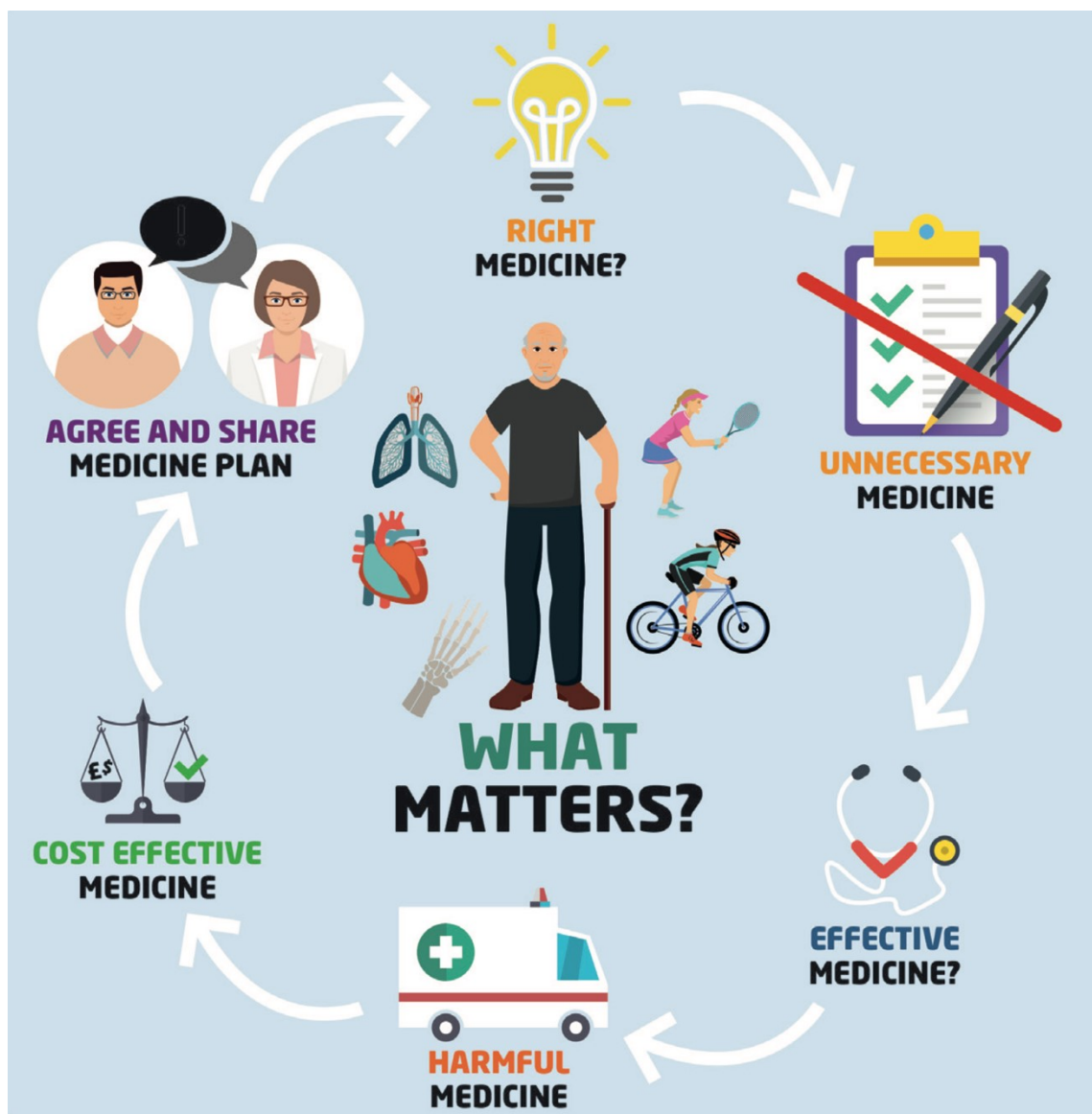


Abbildung 1: Der 7-Schritte-Ansatz zur angemessenen Polypharmazie

Überprüfung der Medikation auf Grundlage von Therapiezielen (1), Relevanz (2) und Irrelevanz (3), Effektivität (4), Sicherheit (5), Kosteneffizienz (6) und Patientenbelangen (7). Quelle: *Scottish Government Model of Care Polypharmacy Working Group. Polypharmacy Guidance, Realistic Prescribing, 3rd Edition. Edinburgh: Scottish Government; 2018 (36).*

1.2 Polypharmazie

Der Begriff *Polypharmazie* leitet sich aus dem Griechischen von den Worten „*polý*“ („πολύ“) = „viel“ und „*fármaka*“ („φάρμακα“) = „Medikamente“ ab und beschreibt den gleichzeitigen Gebrauch mehrerer Arzneimittel. Trotz fehlender Standarddefinition wird Polypharmazie überwiegend als der routinemäßige Gebrauch von fünf oder mehr Arzneimitteln definiert. Dazu gehören verschreibungspflichtige, rezeptfreie (OTC) und/oder komplementäre Arzneimittel (8-10).

Insbesondere bei der Anzahl der Medikamente gibt es keinen einheitlichen wissenschaftlichen Konsens. Eine im Jahr 2017 durchgeführte systematische Überprüfung der Definition von Polypharmazie zeigte, dass sich der Begriff in 46,4 % der ausgewerteten Studien auf den Gebrauch von fünf oder mehr Medikamenten bezog (8). Weitere Definitionen waren *Minor Polypharmazie* für die Einnahme von zwei bis vier Medikamenten und *exzessive* bzw. *extreme Polypharmazie* oder *Hyperpolypharmazie* für die Einnahme von zehn oder mehr Medikamenten (8).

Darüber hinaus sind Zeitpunkt, Dauer und Messmethoden der Medikamenteneinnahme unterschiedlich definiert. In wissenschaftlichen Studien über Polypharmazie haben sich drei Messmodelle etabliert, die sog. *simultane*, *kontinuierliche* und *kumulative* Polypharmazie. Bei der simultanen Messung von Polypharmazie werden Verschreibungen an einem zufälligen Tag, an aufeinanderfolgenden Tagen oder in regelmäßigen Abständen (z.B. ein Monat oder ein Jahr) gemessen. Die kontinuierliche Polypharmazie beschränkt sich auf Medikamente, die über einen längeren Zeitraum regelmäßig eingenommen werden, wobei nur die Medikamente erfasst werden, die in zwei bestimmten Zeitfenstern mit einem gewissen Abstand voneinander (z.B. ein Jahr) wiederholt eingenommen wurden. Die kumulative Polypharmazie erfasst alle Verschreibungen über einen gewissen Zeitraum, meistens ein Quartal (ca. 90 Tage). Vor allem diese hat sich wegen der quartalsweise erfassten Routinepatientendaten von Hausärzten oder Krankenkassen und des Verschreibungszeitraumes chronisch eingenommener Medikamente von 56 Tagen (28 bis 84 Tage) durchgesetzt (38, 39).

Uneinigkeit herrscht darüber, ob rezeptfreie (OTC) und komplementäre Arzneimittel in die Definition aufgenommen werden sollen oder nicht. Die WHO empfiehlt, den größtmöglichen Umfang, also alle Medikamente zu erfassen, doch gerade rezeptfreie und komplementäre Arzneimittel sind oft in Verschreibungsdaten nicht enthalten.

Die WHO empfiehlt neben der Anzahl der Medikamente auch die Qualität der Polypharmazie zu beachten. Polypharmazie ist *angemessen*, wenn die Verschreibung rational auf Grundlage der besten verfügbaren Evidenz und unter Berücksichtigung der individuellen Patientenfaktoren erfolgt. Sie ist *unangemessen*, wenn irrational zu viele Medikamente verschrieben werden (10, 35). Zu den Kriterien der angemessenen Polypharmazie nach WHO gehört, dass „(a) alle Arzneimittel verschrieben werden, um bestimmte mit dem Patienten vereinbarte Ziele zu erreichen, (b) therapeutische Ziele tatsächlich erreicht werden [...], (c) die medikamentöse Therapie optimiert wurde, um das Risiko unerwünschter Arzneimittelwirkungen zu minimieren und (d) der Patient motiviert und in der Lage ist, alle Medikamente auch einzunehmen“ (10, 35). Unangemessene Polypharmazie liegt vor, wenn „ein oder mehrere Medikamente verschrieben werden, die nicht oder nicht mehr benötigt werden, weil (a) keine Evidenz vorliegt, der Indikationsgrund nicht mehr besteht oder die Dosis zu hoch ist, (b) die therapeutischen Ziele, die mit den einzelnen Arzneimitteln verfolgt werden, nicht erreicht werden, (c) ein Arzneimittel oder die Kombination mehrerer inakzeptable unerwünschte Arzneimittelwirkungen verursachen oder ein hohes Risiko dafür aufweisen oder (d) der Patient nicht motiviert oder in der Lage ist, die Arzneimittel einzunehmen“ (10, 35).

1.3 Arzneimittelinteraktionen

Unter einer *Arzneimittelwechselwirkung* bzw. *Arzneimittelinteraktion* (AMI) versteht man in der Medizin die gegenseitige Beeinflussung von Arzneimitteln. Auch Lebensmittel (z.B. Grapefruit), Getränke (z.B. alkoholische Getränke), Tabakwaren oder Naturheilmittel (z.B. Johanniskraut) können mit Arzneimitteln interagieren (40). Wechselwirkungen äußern sich durch Wirkungsverstärkung, Wirkungsabschwächung sowie durch Nebenwirkungen.

Man unterscheidet grundsätzlich zwei Formen von AMI: *Pharmakokinetische* Wechselwirkungen beeinflussen die Liberation, Absorption, Distribution, Metabolisierung und Exkretion von Arzneimitteln. *Pharmakodynamische* Wechselwirkungen verändern die Wirkung eines Arzneimittels an seinem Wirkort (agonistisch oder antagonistisch) (22).

Das Risiko von Interaktionen steigt mit jedem zusätzlich eingenommenen Arzneimittel (41). Manchmal sind AMI explizit erwünscht, insbesondere bei synergistischen Therapien wie bei der Therapie der arteriellen Hypertonie oder der HAART-Therapie bei AIDS. Unerwünschte AMI können den Therapieerfolg gefährden oder dem Patienten schaden. Ab eines gewissen Gefahrenpotentials bezeichnet man AMI als *potentiell schwerwiegende AMI* (pAMI). Diese beeinflussen oft das Cytochrom-P450-System und haben dadurch hemmende oder aktivierende Effekte. Dies führt zu erhöhter Toxizität der Wirkstoffe oder Ausbleiben des therapeutischen Effekts. Eine Intoxikation gefährdet stoffwechselaktive Organe wie Leber, Nieren, Herz, oder das zentrale Nervensystem. Sie kann im schlimmsten Fall letal enden (22).

Um AMI, insbesondere pAMI, frühzeitig erkennen und verhindern zu können, etablierten sich elektronische Interaktionssoftwares in Kliniken, Praxen oder Apotheken. Zudem existieren viele Nachschlagewerke, sowohl in gebundener als auch in digitaler Form. Ein Beispiel stellt das in dieser Arbeit verwendete Werk „Stockley`s Drug Interactions“ von der *Pharmaceutical Press* dar. Es ist zu erwarten, dass insbesondere der Fortschritt in Interaktionssoftwares das Risiko der pAMI verringern kann. Da pAMIs aber stark mit Polypharmazie einhergehen, wäre vermutlich die Reduktion der Polypharmazie die effektivste Maßnahme, um das Auftreten von pAMIs zu senken (11).

2. Fragestellung und Zielsetzung

Die Vorgängerstudie „*The rising tide of polypharmacy and drug-drug interactions*“ von Guthrie et. al. aus dem Jahr 2015 bewies eine starke Zunahme der Prävalenz von Polypharmazie und potentiell schwerwiegenden Arzneimittelinteraktionen im Zeitraum von 1995 bis 2010 in der schottischen Region Tayside (11). Da Polypharmazie risikobehaftet ist und ein zunehmendes Problem für Gesundheitssysteme darstellt, veröffentlichte der NHS Scotland im Jahre 2012 die „Polypharmazie-Leitlinie Realistisches Verschreiben“ (*Polypharmacy Guidance Realistic prescribing*), mit dem Ziel, unangemessene Polypharmazie zu reduzieren (34).

In dieser Arbeit soll der Frage nachgegangen werden, wie sich die Prävalenz von Polypharmazie und potentiell schwerwiegenden Arzneimittelinteraktionen anschließend im Zeitraum von 2010 bis 2018 entwickelt hat. Außerdem soll in einem explorativen Ansatz untersucht werden, ob die Einführung einer nationalen Polypharmazie-Leitlinie in Schottland eine Veränderung im Trend von Polypharmazie bewirkt haben könnte.

Um diese Frage zu beantworten, wurde eine populationsbezogene longitudinale Studie in den schottischen Regionen Tayside und Fife retrospektiv für den Zeitraum von 2010 bis 2018 durchgeführt. Ziel der hier vorgestellten Studie war:

- Die Erfassung der Prävalenz von Polypharmazie und potentiell schwerwiegenden Arzneimittelinteraktionen in ihrer Gesamtheit und stratifiziert nach Arzneimittelgruppen (BNF-Kapitel) und patientenindividuellen Faktoren (Alter, Geschlecht, Region).
- Die Ermittlung signifikanter Trendwenden in der Entwicklung von Polypharmazie innerhalb des betrachteten Zeitraums von 2010 bis 2018 mittels Joinpoint-Regressionsanalyse.

3. Methodik

3.1 Material

3.1.1 Der Datensatz des Health Informatics Centre (HIC)

Über das *Health Informatics Centre* (HIC) der *University of Dundee* in Schottland werden Gesundheitsdaten der *National Health Services* (NHS) von zwei schottischen *Health Boards* im Osten des Landes (*NHS Tayside* und *NHS Fife*) zentral zusammengeführt. Jeder Einwohner dieser Region wird beim NHS (dem alleinigen Anbieter öffentlicher Gesundheitsleistungen in Schottland) unter einer patientenspezifischen lebenslangen Versichertennummer (*Community Health Index* = CHI) geführt, so dass sich Daten aus verschiedenen Quellen auf Patientenebene verlinken lassen. Das HIC fungiert hierbei als Vertrauensstelle. Die Daten werden auf einem passwortgeschützten Server vorgehalten und können internationalen Wissenschaftlern auf Antrag zugänglich gemacht werden. Hierzu wird aus den Daten jeweils ein projektspezifischer Datensatz erstellt, bei dem die CHI ersetzt wird durch ein Pseudonym. Der Verschlüsselungscode wird anschließend vernichtet, so dass alle Analysen auf einem vollständig anonymisierten Datensatz erfolgen.

Der Datensatz für diese Arbeit umfasst alle Patienten, die im *NHS Tayside* und *NHS Fife* bei einem Hausarzt innerhalb des Zeitraums vom 01.01.2009 bis 31.12.2018 registriert waren. Pro Patient lagen vor: Demographischen Informationen (Geschlecht, Geburtsdatum, Registrierungs- und Deregistrierungsdatum mit dem *NHS Tayside* oder *NHS Fife*, Todesdatum) und Apothekenabrechnungsdaten, d.h. in Apotheken eingelöste Rezepte, die von einem Hausarzt *des NHS Tayside* oder *NHS Fife* ausgestellt wurden (Arzneimittelnamen, BNF-Kennung, Kombinationspräparate).

Für die Bearbeitung des projektspezifischen Datensatzes erfolgte eine Einschätzung der Ethikkommission der LMU München, die dem Projekt „Polypharmacy and drug drug interactions“ (Projekt Nr.: 20-028 KB, Ausstellungsdatum 07.01.2020) keine Beratungspflicht zuschrieb.

3.1.2 British National Formulary (BNF)

In dieser Arbeit wurde u.a. die Prävalenz von Polypharmazie in unterschiedlichen Regionen des NHS untersucht. Eine eindeutige Klassifikation der Wirkstoffe war Grundlage für die Berechnung und Analyse der Zusammensetzung von Polypharmazie. Das *British National Formulary* (BNF) ist ein pharmazeutisches Nachschlagewerk des Vereinigten Königreiches (UK), das Informationen zur Verschreibung und Pharmakologie von Medikamenten enthält, die innerhalb des NHS erhältlich sind (42). Es wird von der *British Medical Association* (BMA) und der *Royal Pharmaceutical Society* (RPS) verfasst und von der *BMJ Group* zusammen mit der *Pharmaceutical Press* herausgegeben. Es existiert sowohl in gedruckter Buchform als auch in digitaler Form frei zugänglich über die Internetseite <http://openprescribing.net/bnf>. Ein dreistelliger BNF-Code definiert jeden im NHS erhältlichen Wirkstoff eindeutig. Die erste Ziffer (*BNF-Chapter* bzw. BNF-Kapitel) beschreibt das betreffende Organsystem (z.B. kardiovaskuläres oder endokrines System), die zweite Ziffer (*BNF Section*) den therapeutischen Bereich (z.B. Antihypertonika oder Antidiabetika) und die dritte Ziffer (*BNF-Paragraph*) die Wirkstoffgruppe (z.B. Calcium-Kanal-Blocker oder Insuline). Ein Beispiel für das Codierungssystem des BNF wird anhand des Blutdruckmedikamentes *Ramipril* in Tabelle 1 veranschaulicht. Mit Hilfe dieses Codierungssystems wurde im

Sinne unserer Fragestellung zum einen die Anzahl der verschriebenen Medikamente patientenindividuell errechnet und zum anderen durch die Zuordnung der Wirkstoffe bzw. Wirkstoffgruppen zu unterschiedlichen BNF-Kapiteln die Zusammensetzung der Polypharmazie genauer untersucht. Eine genaue Auflistung aller BNF-Kapitel zeigt Tabelle 2.

| Klassifikation der BNF | |
|-----------------------------|--|
| BNF Chapter (BNF-Kapitel) | <i>Kardiovaskuläres System</i> |
| BNF Chapter Code | <i>2.</i> |
| BNF Section | <i>Hypertonika</i> |
| BNF Section Code | <i>2.5.</i> |
| BNF Paragraph | <i>Renin-Angiotensin-System</i> |
| BNF Paragraph Code | <i>2.5.5.</i> |
| BNF Subparagraph | <i>AT-Converting-Enzym-Inhibitoren</i> |
| BNF Subparagraph Code | <i>205051</i> |
| BNF Chemical Substance | <i>Ramipril</i> |
| BNF Chemical Substance Code | <i>0205051R0</i> |

Tabelle 1: Veranschaulichung des BNF-Codierungssystem am Beispiel Ramipril

Erläuterung des Codierungssystems des BNF (*British National Formulary*) am Beispiel des Wirkstoffes *Ramipril*, welcher als *AT-Converting-Enzym-Inhibitor (205051)* das *Renin-Angiotensin-System (2.5.5.)* beeinflusst und so als *Hypertonikum (2.5.)* dem *Kardiovaskulären System (2.)* zugeordnet wird.

| BNF-Kapitel | Name | BNF-Kapitel | Name |
|-------------|------------------|-------------|----------------------|
| 1 | Gastrointestinal | 12 | HNO |
| 2 | Kardiovaskulär | 13 | Dermatologisch |
| 3 | Respiratorisch | 14 | Impfstoffe |
| 4 | Zentralnervös | 15 | Anästhetika |
| 5 | Infektiologisch | 18 | Kontrastmittel |
| 6 | Endokrin | 19 | Sonstige Drogen |
| 7 | Urogenital | 20 | Verbandsmaterial |
| 8 | Onkologisch | 21 | Lokale Applikationen |
| 9 | Ernährung & Blut | 22 | Inkontinenzprodukte |
| 10 | Muskuloskeletal | 23 | Stomaprodukte |
| 11 | Ophthalmologisch | | |

Tabelle 2: Auflistung aller BNF-Kapitel

Auflistung aller 23 Kapitel des BNF (*British National Formulary*), wobei Kapitel 1 bis 13 für diese Studie relevant waren.

3.1.3 Stockley's Drug Interactions von Medicines Complete

Ziel des Projektes ist u.a. die Untersuchung zeitlicher Trends von potenziell schwerwiegenden Arzneimittelinteraktionen (pAMI), die von einer Vielzahl von Quellen zur Verfügung gestellt werden. „Stockley's Drug Interactions“ ist ein ausführliches und international anerkanntes Nachschlagewerk zu Arzneimittelwechselwirkungen. Es umfasst verschreibungspflichtige Arzneimittel, frei verkäufliche Arzneimittel, pflanzliche Arzneimittel, Lebensmittel, Getränke, Pestizide und Drogen (43). Es wird sowohl in gedruckter als auch in digitaler Form von der *Pharmaceutical Press* veröffentlicht (40, 43). Auf die digitale Version, welche auch dieser Arbeit zugrunde liegt, kann über die Internetseite <http://www.medicinescomplete.com> zugegriffen werden. Institutionen aus

dem Gesundheitssystem (wie z.B. Apotheken oder Krankenhäuser) und Forschungseinrichtungen können über einen Zugangsaccount „Stockley’s Drug Interactions“ nutzen.

Für diese Arbeit wurde ebenfalls auf die digitale Version von „Stockley’s Drug Interactions“ zugegriffen. Hierbei waren zwei unterschiedliche Funktions-Tools entscheidend, der „Interaction Monograph“ und der „Stockley’s Interaction Checker“.

Der „**Interaction Monograph**“ listet alle relevanten Wirkstoffe nach Arzneimittelklassen (z.B. *Alpha Blocker*) alphabetisch auf. Durch das Auswählen einer Arzneimittelklasse lassen sich alle Interaktionen mit Beteiligung dieser Klasse oder ihrer Wirkstoffe darstellen (z.B. *Alpha Blocker* und *Aspirin*). Wird anschließend eine spezifische Arzneimittelinteraktion ausgewählt, werden genauere Informationen zu dieser Wechselwirkung präsentiert. Dies beinhaltet den Evidenzgrad der Interaktion, den Mechanismus, die Bedeutung, das empfohlene Management bei Auftreten der Interaktion, sowie ein ausführliches Quellenverzeichnis.

Der „**Stockley’s Interactions Checker**“ ermöglicht die Suche nach einer oder mehrerer Interaktionen zwischen zwei beliebigen Wirkstoffen oder Arzneimittelgruppen. Bei Vorhandensein einer oder mehrere Interaktionen wird durch farbliche Codierung der „Stockley’s Schweregrad“ (*Stockley’s Category*) dieser Interaktion angezeigt. Weitere Angaben sind die Applikationsform der Wirkstoffe, ein kurzer klinischer Überblick, Therapievorschlage bei Interaktionen und deren Evidenzgrad. Eine komplette Auflistung aller vier „Stockley’s-Schweregrade“ findet sich in Tabelle 3.

Genauere Informationen zur digitalen Ausgabe des Nachschlagewerks „Stockley’s Drug Interactions“ finden sich im Anhang (Anhang A: Beschreibung der Website „Medicines Complete“).





| Stockley’s Category | | | Stockley’s Schweregrad | Für Studie relevant |
|---------------------|---|---|---|---------------------|
| 1 |  | <i>A life-threatening or contraindicated combination</i> | Lebensbedrohliche oder kontraindizierte Kombination | ja |
| 2 |  | <i>Dosage adjustment or close monitoring is needed</i> | Dosisanpassung oder genaue Überwachung von Nöten | ja |
| 3 |  | <i>Give guidance about possible adverse effects and/or consider some monitoring</i> | Hinweise auf mögliche Nebeneffekte bzw. Überwachung in Erwagung ziehen | nein |
| 4 |  | <i>No interaction, or no interaction of clinical significance</i> | Keine Interaktion, oder keine klinisch signifikante Interaktion | nein |

Tabelle 3: Stockley’s Schweregrade der Arzneimittelinteraktionen

Darstellung aller vier „Stockley’s Schweregrade“ (*Stockley’s Category*), wobei Arzneimittelinteraktionen mit Schweregrad 1 und/oder 2 für diese Studie relevant waren.

3.2 Methode

3.2.1 Studienpopulation

Das Ziel des ersten Abschnittes der Datenverarbeitung war es, die demographischen Rohdaten für unsere Fragestellung und Auswertung anzupassen. Diese Daten umfassten neben der pseudonymisierten Patientenidentifikationsnummer (CHI) Angaben über das Geschlecht, das Geburtsdatum (daraus berechnet das Alter), das Ein- und Austrittsdatum in oder aus der HIC-Datenerhebung und das Datum des Todes. Im Rahmen dieser Arbeit wurden die zugehörigen Daten der Jahre 2010 bis 2018 quartalsweise ausgewertet (insgesamt 9 Jahre bzw. 36 Quartale).

Eingeschlossen wurden die Patienten, die folgende Einschlusskriterien erfüllen:

- Nur Patienten mit einem Alter von ≥ 20 Jahren wurden eingeschlossen.
- Nur Patienten mit einem Alter von ≤ 100 Jahren wurden eingeschlossen.
- Nur Patienten, deren Studieneintritt mindestens 1 Jahr vor dem zu untersuchenden Quartal gelegen war, wurden eingeschlossen.
- Nur Patienten, deren Studienaustritt nach dem zu untersuchenden Quartal lag, wurden eingeschlossen.
- Nur Patienten, deren Todesdatum nach dem zu untersuchenden Quartal lag, wurden eingeschlossen.

3.2.2 Polypharmazie

Als *Polypharmazie* wurde für diese Arbeit entsprechend der einschlägigen Literatur das Vorhandensein von fünf oder mehr Wirkstoffgruppen innerhalb eines Quartals definiert. Als *exzessive* bzw. *extreme Polypharmazie* wurde das Vorhandensein von 10 oder mehr Wirkstoffgruppen innerhalb eines Quartals definiert (8).

Hierfür wurde primär die Anzahl der abgegebenen Wirkstoffgruppen pro Patient und sekundär die Anzahl der Patienten mit Polypharmazie/exzessiver Polypharmazie innerhalb eines Quartals errechnet. Dies erfolgte im Sinne unserer Fragestellung für alle Quartale aus den Jahren 2010 bis 2018. Die Grundlage für die Berechnung der abgegebenen Wirkstoffgruppen stellte das Codierungssystem der BNF dar, welches jede im NHS erhältliche Wirkstoffgruppe eindeutig mit einem dreistelligen Code (*BNF-Paragraph Code*) codiert. Es wurde für jeden Patienten die Anzahl der unterschiedlichen BNF-Codes quartalsweise berechnet, wodurch man die Anzahl der Wirkstoffgruppen erhielt. Die Berechnung in dieser Arbeit erfolgte deshalb auf Ebene der Wirkstoffgruppen (und nicht auf Ebene der Wirkstoffe), weil hier die Wahrscheinlichkeit für das gleichzeitig Erhalten zweier Wirkstoffe derselben Wirkstoffgruppe sehr gering ist. Umgekehrt wurde so eine Doppelzählung von Wirkstoffen bei Medikamentenumstellungen innerhalb eines Quartals (z.B. von *Simvastatin* zu *Atorvastatin*) vermieden, da beide Wirkstoffe derselben Wirkstoffgruppe angehören und somit denselben BNF-Code besitzen. Bei Kombinationspräparaten wurden die unterschiedlichen Wirkstoffgruppen getrennt gezählt.

Die Verwendung des BNF-Codierungssystems ermöglichte neben der Berechnung der Anzahl abgegebener Wirkstoffgruppen auch die Unterteilung dieser in unterschiedliche BNF-Kapitel, wodurch der Anteil der einzelnen BNF-Kapitel an der Gesamtheit der Polypharmazie bestimmt werden konnte. Für diese Arbeit wurden alle Wirkstoffgruppen der BNF-Kapitel 1 bis 13 analysiert. Da sich diese Studie insbesondere mit systemisch wirksamen Medikamenten mit einem gewissen Gefährdungspotential im Rahmen der Medikamentensicherheit befasste und der Fokus auf dem ambulanten Gesundheitssektor lag, wurden die weiteren BNF-Kapitel 14 bis 23 aus der Analyse ausgeschlossen. Dies umfasste z.B. Stomaproducte, Impfstoffe, Anästhetika oder Kontrastmittel (siehe Tabelle 2).

Zusammenfassend konnte so für jedes zu untersuchende Jahr und Quartal die Anzahl der abgegebenen Wirkstoffgruppen, der Anteil an Polypharmazie bzw. exzessiver Polypharmazie in der Gesamtbevölkerung in seiner Gesamtheit und stratifiziert nach Alter, Geschlecht oder Region sowie auch die Zusammensetzung der Polypharmazie thematisch unterteilt in BNF-Kapitel analysiert werden.

3.2.3 Arzneimittelinteraktionen

Als *potentiell schwerwiegende Arzneimittelinteraktionen* (pAMI) wurden Interaktionen definiert, die im „Stockley`s Interactions Checker“ als AMI mit dem Schweregrad 1 und/oder 2 aufgelistet sind. Um die Anzahl an pAMI primär pro Patient und sekundär für die Gesamtbevölkerung für die Jahre 2010 und 2018 (jeweils erstes Quartal) analysieren zu können, wurde eine Tabelle mit allen relevanten pAMI erstellt.

3.2.3.1 Ausarbeitung der Interaktionstabelle

Die Ausarbeitung der Interaktionstabelle erfolgte, indem zunächst alle AMI, die der „Interaction Monograph“ umfasst, *quantitativ* und tabellarisch aufgelistet wurden. Darauf folgend wurde diesen AMI mithilfe des „Stockley`s Interactions Checkers“ *qualitativ* der jeweilige „Stockley`s Schweregrad“ 1 bis 4 zugeteilt und alle pAMI mit dem „Stockley`s Schweregrad“ 1 und/oder 2 wurden zusammengetragen.

Quantitative Ausarbeitung aller Arzneimittelinteraktionen

Hierzu wurden alle AMI (unabhängig ihres Schweregrades) alphabetisch aus dem „Interaction Monograph“ übernommen. Interaktionen mit Alkohol oder mit Lebensmitteln (wie z.B. Milch) wurden ausgeschlossen, da die Einnahme dieser Substanzen nicht in den HIC-Datensätzen dokumentiert wird. Da mitunter nicht-eindeutige Begrifflichkeiten in „Stockley`s Drug Interactions“ verwendet werden, mussten folgende Ergänzungen vorgenommen werden:

- **„Miscellaneous“**: Bei manchen Interaktionen verwendet Stockley`s diesen Sammelbegriff als Interaktionspartner, um Arzneimittel aufzuführen, die sich keiner anderen Arzneimittelklasse unterordnen lassen oder sehr spezifisch sind (z.B. *Drug_1 + Miscellaneous*). In diesen Fällen wurde jedes erwähnte Medikament als einzelne Interaktion übernommen.
- **„Related drug“**: Hinter manche Interaktionspartner ergänzt Stockley`s „... *and related drugs*“ (z.B. *Drug_1 + Drug_2 and related drugs*). In solchen Fällen wurden alle verwandten Wirkstoffe analysiert und zusätzlich als einzelne Interaktionen übernommen.
- **„CYP-Induktoren“**, **„Inhibitoren“** und **„Substrate“** (o.ä.): Diese Bezeichnungen werden bei manchen Interaktionen als Alternative zum Wirkstoffnamen verwendet. Mithilfe des „Stockley`s Interactions Checkers“ konnten diese Begriffe konkretisiert werden und als einzelne Interaktionen übernommen werden.
- Zudem definiert Stockley`s manche Interaktionen über ihre Wirkung, z.B. *„Drugs that prolong the QT interval with drugs that prolong the QT interval“* und *„Drugs that prolong the QT interval with Drugs that lower potassium concentration“*. Für die Auswertung dieser Interaktionen wurden Auflistungen mit allen entsprechenden Medikamenten (in diesem Fall mit allen QT-Zeit-beeinflussenden Medikamenten und allen Hypokaliämie-verursachenden Medikamenten) erstellt und Interaktionen innerhalb dieser Gruppen wurden analysiert.

Qualitative Ausarbeitung aller *potentiell schwerwiegenden* Arzneimittelinteraktionen

Um alle zuvor aufgezählten AMI qualitativ nach ihrem Schweregrad zu beurteilen, wurde der „Stockley`s Interactions Checkers“ verwendet. Dieser unterscheidet zwischen vier „Stockley`s Schweregraden“ (siehe Tabelle 3). Im Zuge der Ausarbeitung wurde allen Interaktionen erfasst, welche vom „Stockley`s Interactions Checkers“ den Schweregrad 1 und/oder 2 zugeschrieben

bekommen haben und somit im Sinne unserer Fragestellung als pAMI definiert wurden. Die Beschreibung eines „Stockley`s Schweregrades“ zu einer AMI war allerdings nicht immer eindeutig. Beim Auftreten mehrerer oder unterschiedlicher Schweregrade für eine AMI wurde deshalb folgende Regel angewendet: Wenn durch den „Stockley`s Interactions Checkers“ bei einer Interaktion ein eindeutiger und einheitlicher Schweregrad genannt wurde (z.B. *Amlodipin* und *Phenytoin* mit Schweregrad 2), konnte dieser so übernommen werden. Wenn einer Interaktion, meistens bei Beteiligung einer Wirkstoffklasse, mehrere Schweregrade zugewiesen wurde, entschied eine Unterteilung der jeweiligen Interaktion in *pharmakodynamisch* oder *pharmakokinetisch* das weitere Vorgehen:

- Damit eine Interaktion als **pharmakokinetisch** eingeordnet wurde, musste eines der folgenden Kriterien erfüllt sein: Entweder es wurde im „Interaction Monograph“ explizit erwähnt oder ein Interaktionspartner wurde in der digitalen Übersichtstabelle der *Indiana-University* als Inhibitor (*strong* oder *moderate*) oder Induktor des Cytochrom-P450-Systems genannt (44). (Diese Übersichtstabelle der *University of Indiana* listet die meisten bekannten Inhibitoren, Induktoren und Substrate des Cytochrom-P450-Systems auf und ist online über die Internetseite <https://drug-interactions.medicine.iu.edu/MainTable.aspx> aufrufbar). Weil unterschiedliche Substrate pharmakokinetischer Interaktionen stark variierende Profile haben können, wurden im Falle einer Einstufung als pharmakokinetische Interaktionen *und* Auftreten unterschiedlicher „Stockley`s Schweregrade“ alle gelisteten Unterinteraktionen mit ihren jeweiligen Schweregraden einzeln übernommen.
- Alle anderen Interaktionen, bei denen diese Kriterien nicht zutrafen, wurden als **pharmakodynamisch** eingestuft. Bei pharmakodynamischen Interaktionen (z.B. *Clopidogrel* und *Statine*) wurde in dieser Arbeit von einem Gruppeneffekt ausgegangen, der auf alle Unterinteraktion (z.B. *Clopidogrel* mit *Simvastatin* - Schweregrad 2 und *Clopidogrel* mit *Atorvastatin* - Schweregrad 4) zusammengefasst anwendbar ist. Alle genannten Schweregrade der Unterinteraktionen werden dann der gesuchten Interaktion zugeschrieben, wobei der potentiell schwerwiegendere Schweregrad für die Einstufung entscheidend ist. (Folglich *Clopidogrel* und *Statine* mit Schweregrad 2 und 4, 2 für Einstufung relevant)

Eine graphische Zusammenfassung dieses Kapitels findet sich im Anhang (Anhang B: Übersichtsgrafik zur Interaktionstabelle).

3.2.3.2 Verknüpfung der Interaktionstabelle mit dem HIC-Datensatz

Da die verwendeten Begrifflichkeiten aus der Stockley`s Interaktionstabelle (Namen von Wirkstoffen oder Wirkstoffgruppen) und dem HIC-Datensatz (nur Wirkstoffnamen) nicht deckungsgleich waren, konnten diese nicht primär miteinander verbunden werden. So wurden z.B. in der Stockleys-Interaktionstabelle die Begriffe *Aspirin*, *NSAIDs* aber auch *Antiplatelet drugs* verwendet. Der HIC-Datensatz, welcher nur den Wirkstoffnamen *Aspirin* verwendete, enthielt die Begriffe *NSAIDs* oder *Antiplatelet drugs* nicht. Zudem gab es innerhalb der Stockley`s-Begriffe inhaltliche Überschneidungen zwischen Wirkstoffen und Wirkstoffgruppen. So ist z.B. *Aspirin* Teil der *NSAIDs* und der *Antiplatelet drugs*.

Um eine genaue Zuordnung zu ermöglichen und um Doppelzählungen zu vermeiden, wurde deshalb eine weitere Tabelle erstellt, welche allen Wirkstoffnamen des HIC-Datensatzes (z.B. *Aspirin*) eindeutig die adäquaten Begriffe der Stockley`s-Interaktionstabelle zuordnet (Namen von Wirkstoffen oder Wirkstoffgruppen, hier z.B. *Aspirin*, *NSAIDs* und *Antiplatelet drugs*). Außerdem wurden in dieser Tabelle die Stockley`s-Begriffe untereinander sortiert und die entsprechenden Wirkstoffnamen zu ihren jeweiligen Wirkstoffgruppen hierarchisch zugeteilt. Dies erfolgte mithilfe

der BNF-Kategorisierung. Unter Verwendung dieser Tabelle konnte so dem im Beispiel verwendeten HIC-Begriff *Aspirin* eindeutig die Stockley`s-Begriffe *Aspirin*, *NSAID* und *Antiplatelet drugs* zugeordnet werden und umgekehrt (z.B. dem Stockley`s-Begriff *Antiplatelet drugs* die HIC-Begriffe *Aspirin*, *Clopidogrel*, *Dipyridamol* und *Prasugrel*). Zusammengefasst war es so möglich, die Stockley`s-Interaktionstabelle mit dem HIC-Datensatz zu verbinden.

3.2.4 Statistische Analyse

Die statistische Analyse und die Datenverarbeitung erfolgte mithilfe der Programme *Microsoft® Excel* (Version 16.16.13, *Microsoft* 2018) und *LibreOffice* (Version 4.4.7.2, *OpenOffice* 2014), des Statistikprogramms *IMB® SPSS® Statistics* (Version 25, *IMB Corporation* 2018) und dem *Joinpoint Regression Programm* (Version 4.9.0.0).

Primäre Zielgrößen dieser retrospektiv-longitudinalen Studie waren die Anzahl der abgegebenen Wirkstoffgruppen für jedes Quartal von 2010 bis einschließlich 2018 und die Anzahl der potenziell schwerwiegenden Arzneimittelinteraktionen (pAMI) für die ersten Quartale von 2010 und 2018. Auf deren Grundlage wurde sekundär die Prävalenz von Polypharmazie bzw. exzessiver Polypharmazie und pAMI in ihrer Gesamtheit und stratifiziert nach Arzneimittelgruppen (BNF-Kapitel) und patientenindividuellen Faktoren (Alter, Geschlecht, Region) berechnet.

Um statistisch signifikante Unterschiede in der Populationsstruktur zwischen den Jahren 2010 und 2018 und zwischen den Quartalen zu erkennen, erfolgte die Auswertung der Zielparameter im zeitlichen Verlauf und zwischen verschiedenen Populationsgruppen alters- und geschlechtsstandardisiert (45). Die Grundpopulation für die Standardisierung stellte hierbei die Populationsstruktur aus dem Jahr 2010 Quartal 1 dar. Um darüber hinaus statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Populationsstrukturen der Regionen Tayside und Fife zu identifizieren, erfolgte in diesem Fall neben der üblichen Alters- und Geschlechtsstandardisierung eine zusätzliche Angleichung der Populationsstruktur von Tayside auf die von Fife.

Um signifikante Veränderungen in der Prävalenz von Polypharmazie im zeitlichen Verlauf über die 36 Quartale zu ermitteln, wurden Joinpoint-Regressionsanalysen durchgeführt. Mithilfe von *Permutationstests* wurden Zeitpunkte mit signifikanter Veränderung im Verlauf, sog. *Joinpoints*, errechnet. Geraden verbinden diese errechneten Punkte und geben über ihre Neigung bzw. über den QPC-Wert/APC-Wert (*Quartal/Annual Percent Change*, z. Dt. „Prozentuale Veränderung pro Quartal/Jahr“) Auskunft über den Trend des jeweiligen Zeitintervalls.

Die deskriptiven Daten wurden mittels absoluter und relativer Häufigkeit sowie 95%igem Konfidenzintervall (CI) angegeben. Die relative Häufigkeit wurde sowohl nichtstandardisiert als auch alters- und geschlechtsstandardisiert (mit * markiert) in Bezug auf die Grundpopulation aus dem Jahr 2010 Quartal 1 wiedergegeben. Das Konfidenzintervall wurde ebenfalls alters- und geschlechtsstandardisiert angegeben (46).

Die graphische Darstellung der Ergebnisse erfolgte mithilfe von Liniendiagrammen, welche den Trend der Prävalenz von Polypharmazie oder pAMI in der Gesamtbevölkerung bzw. in einzelnen Bevölkerungsgruppen (in Prozent) über die Zeit (in Quartalen bzw. Jahren) veranschaulichen.

4. Ergebnisse

4.1 Studienpopulation

Diese Studie umfasst als Studienzeitraum die Jahre 2010 bis einschließlich 2018 mit allen 36 Quartalen (Q 1 bis 4).

In Tabelle 4 werden demographische Charakteristika der Studienpopulation aus dem ersten Studienjahr 2010 mit dem letzten Studienjahr 2018 verglichen. Dieser Tabelle ist zu entnehmen, dass im ersten Studienjahr insgesamt 602 684 Personen mit einem Alter von über 20 Jahren in den schottischen Regionen Tayside und Fife bei einem Hausarzt registriert waren. Bis 2018 fiel die Studienteilnehmerzahl auf 591 872 Personen ab. Während Unterschiede in der Herkunftsregion (54,52 % der Einwohner aus Tayside und 45,48 % aus Fife in 2010, 54,79 % aus Tayside und 45,21 % aus Fife in 2018) und in der Geschlechterverteilung (Frauenanteil von 51,35 % in 2010 und 51,31 % in 2018) über den Studienzeitraum konstant blieben, stieg der Altersdurchschnitt von 2010 bis 2018 insgesamt um 1,7 Jahre auf 51,5 Jahre an, einhergehend mit einem zunehmenden Bevölkerungsanteil an Personen mit 65 Jahren oder älter (um 3,9 %, von 22,8 % auf 26,7 %). Die Ergebnisse für alle übrigen Quartal finden sich im Anhang (Anhang C: Gesamtergebnisse von 2010 bis 2018).

| | 2010 (Quartal 1) | | 2018 (Quartal 1) | |
|--------------------------------------|------------------|--------------|------------------|--------------|
| | <i>(in %)</i> | | <i>(in %)</i> | |
| Anzahl der Personen | 602.684 | | 591.872 | |
| Altersdurchschnitt | 49,8 Jahre | | 51,5 Jahre | |
| Personenindividuelle Faktoren | | | | |
| Geschlechtsstratifiziert | | | | |
| Männer | 293.213 | 48,65 | 288.197 | 48,69 |
| Frauen | 309.471 | 51,35 | 303.675 | 51,31 |
| Altersstratifiziert | | | | |
| 20 - 34 Jahre | 142.017 | 23,56 | 134.980 | 22,81 |
| 35 - 49 Jahre | 168.820 | 28,01 | 138.637 | 23,42 |
| 50 - 64 Jahre | 154.311 | 25,60 | 160.484 | 27,11 |
| 65 - 79 Jahre | 101.328 | 16,81 | 116.488 | 19,68 |
| ≥ 80 Jahre | 36.208 | 6,01 | 41.283 | 6,97 |
| Regional stratifiziert | | | | |
| Fife | 274.099 | 45,48 | 267.602 | 45,21 |
| Tayside | 328.585 | 54,52 | 324.270 | 54,79 |

Tabelle 4: Studienpopulation

Demographische Angaben zur Studienpopulation in den Jahren 2010 und 2018 in absoluten Zahlen und in Prozent (%).

4.2 Polypharmazie

Ziel dieser Arbeit war es, die Prävalenz von Polypharmazie bzw. exzessiver Polypharmazie zu ermitteln und Trendveränderungen innerhalb des Studienzeitraums von 2010 bis einschließlich 2018 zu analysieren.

| | 2010 (Quartal 1) | | 2018 (Quartal 1) | | | Relatives Risiko** | |
|---|-------------------------|-------------|-------------------------|------|-------------|--------------------|-------------|
| | Anzahl Patienten (in %) | | Anzahl Patienten (in %) | | | | |
| | n = 602684 | | n = 591872 | | | Standardisiert* | |
| verschriebene Wirkstoffgruppen | | | | | | | |
| 0 Wirkstoffgruppen | 250.663 | 41,6 | 247.683 | 41,8 | 43,5 | 1,05 | (1,04-1,06) |
| 1 - 4 Wirkstoffgruppen | 214.261 | 35,6 | 204.089 | 34,5 | 34,5 | 0,97 | (0,96-0,98) |
| 5 - 9 Wirkstoffgruppen | 99.494 | 16,5 | 100.821 | 17,0 | 16,0 | 0,97 | (0,96-0,98) |
| 10 - 14 Wirkstoffgruppen | 30.052 | 5,0 | 30.670 | 5,2 | 4,7 | 0,95 | (0,93-0,97) |
| ≥ 15 Wirkstoffgruppen | 8.214 | 1,4 | 8.609 | 1,5 | 1,3 | 0,98 | (0,94-1,00) |
| Polypharmazie | | | | | | | |
| ≥ 5 Wirkstoffgruppen | 137.760 | 22,9 | 140.100 | 23,7 | 22,1 | 0,96 | (0,96-0,97) |
| ≥ 10 Wirkstoffgruppen | 38.266 | 6,4 | 39.279 | 6,7 | 6,1 | 0,96 | (0,94-0,97) |
| Analyse der Polypharmazie nach Patientenfaktoren | | | | | | | |
| Geschlechtsstratifiziert | | | | | | | |
| Männer | 56.228 | 19,2 | 58.515 | 20,3 | 18,3 | 0,96 | (0,95-0,96) |
| Frauen | 81.532 | 26,4 | 81.585 | 26,9 | 25,5 | 0,97 | (0,96-0,98) |
| Altersstratifiziert | | | | | | | |
| 20 - 34 Jahre | 6.871 | 4,8 | 7.325 | 5,4 | 5,3 | 1,10 | (1,08-1,11) |
| 35 - 49 Jahre | 16.978 | 10,1 | 16.300 | 11,8 | 11,7 | 1,16 | (1,15-1,17) |
| 50 - 64 Jahre | 37.367 | 24,2 | 37.641 | 23,5 | 23,7 | 0,98 | (0,97-0,98) |
| 65 - 79 Jahre | 52.352 | 51,7 | 52.638 | 45,2 | 45,3 | 0,88 | (0,87-0,89) |
| ≥ 80 Jahre | 24.192 | 66,8 | 26.196 | 63,5 | 63,6 | 0,95 | (0,95-0,96) |
| Regional stratifiziert | | | | | | | |
| Fife | 65.983 | 24,1 | 66.445 | 24,8 | 22,9 | 0,95 | (0,94-0,96) |
| Tayside | 71.777 | 21,3 | 73.655 | 22,7 | 20,8 | 0,98 | (0,97-0,98) |
| Analyse der Wirkstoffgruppen nach BNF-Kapiteln | | | | | | | |
| 1 (Gastrointestinal) | 121.355 | 20,1 | 133.988 | 22,6 | 21,4 | 1,06 | (1,06-1,07) |
| 2 (Kardiovaskulär) | 161.858 | 26,9 | 157.788 | 26,7 | 24,5 | 0,91 | (0,90-0,92) |
| 3 (Atmung) | 60.076 | 10,0 | 69.087 | 11,7 | 11,3 | 1,13 | (1,11-1,16) |
| 4 (Zentralnervös) | 159.406 | 26,5 | 165.881 | 28,0 | 27,3 | 1,03 | (1,03-1,04) |
| 5 (Infektiologisch) | 94.152 | 15,6 | 78.372 | 13,2 | 12,9 | 0,83 | (0,81-0,84) |
| 6 (Endokrin) | 85.601 | 14,2 | 90.702 | 15,3 | 14,3 | 1,01 | (1,01-1,01) |
| 7 (Urogenital) | 44.561 | 7,4 | 48.850 | 8,3 | 8,0 | 1,09 | (1,07-1,11) |
| 8 (Maligne & Immun) | 5.473 | 0,9 | 6.364 | 1,1 | 1,0 | 1,11 | (1,09-1,13) |
| 9 (Ernährung & Blut) | 37.196 | 6,2 | 47.039 | 7,9 | 7,4 | 1,20 | (1,17-1,23) |
| 10 (Muskuloskeletal) | 56.659 | 9,4 | 56.893 | 9,6 | 9,2 | 0,98 | (0,97-0,99) |
| 11 (Auge) | 22.172 | 3,7 | 23.242 | 3,9 | 3,6 | 0,98 | (0,96-0,99) |
| 12 (Hals-Nase-Ohr) | 26.854 | 4,5 | 31.204 | 5,3 | 5,1 | 1,15 | (1,13-1,17) |
| 13 (Haut) | 62.528 | 10,4 | 60.301 | 10,2 | 9,9 | 0,95 | (0,93-0,96) |

* Daten von 2018 (Quartal 1) sind alters- und geschlechtsstandardisiert auf die Grundpopulation von 2010 (Quartal 1)

** alters- und geschlechtsstandardisiertes RR 2018 vs. 2010

Tabelle 5: Zeittrend von Polypharmazie

Vergleich der Prävalenz von Polypharmazie in ihrer Gesamtheit und stratifiziert nach patientenindividuellen Faktoren (Alter, Geschlecht, Region) und Arzneimittelgruppen (BNF-Kapitel) zwischen 2010 und 2018. Angabe in absoluten Zahlen und in Prozent (%).

| Joinpoint-Regressionsanalyse | | | | | | |
|---|-------|-------------|-------|-------------|-------|------|
| | QPC 1 | Joinpoint 1 | QPC 2 | Joinpoint 2 | QPC 3 | APC |
| verschiedene Wirkstoffgruppen | | | | | | |
| 0 Wirkstoffgruppen | -0,4 | 2013 Q1 | 0,4 | 2018 Q1 | 1,2 | 0,2 |
| 1 - 4 Wirkstoffgruppen | 0,2 | 2012 Q2 | -0,2 | | | -0,1 |
| 5 - 9 Wirkstoffgruppen | 0,3 | 2013 Q4 | -0,4 | 2018 Q1 | -1,5 | -0,2 |
| 10 - 14 Wirkstoffgruppen | 0,4 | 2013 Q4 | -0,3 | 2017 Q1 | -1,8 | -0,3 |
| ≥ 15 Wirkstoffgruppen | 0,6 | 2013 Q3 | -0,3 | 2017 Q4 | -5,2 | -0,5 |
| Polypharmazie | | | | | | |
| ≥ 5 Wirkstoffgruppen | 0,4 | 2013 Q3 | -0,3 | 2017 Q1 | -1,2 | -0,2 |
| ≥ 10 Wirkstoffgruppen | 0,5 | 2013 Q1 | -0,2 | 2017 Q1 | -2,1 | -0,3 |
| Analyse der Polypharmazie nach Patientenfaktoren | | | | | | |
| Geschlechtsstratifiziert | | | | | | |
| Männer | 0,4 | 2013 Q1 | -0,3 | 2017 Q1 | -1,4 | -0,2 |
| Frauen | 0,4 | 2013 Q3 | -0,3 | 2017 Q1 | -1,0 | -0,2 |
| Altersstratifiziert | | | | | | |
| 20 - 34 Jahre | 2,2 | 2012 Q4 | -0,5 | 2018 Q1 | -3,8 | 0,1 |
| 35 - 49 Jahre | 1,6 | 2013 Q1 | -0,1 | 2018 Q1 | -2,4 | 0,3 |
| 50 - 64 Jahre | 0,4 | 2013 Q1 | -0,2 | 2017 Q1 | -1,1 | -0,1 |
| 65 - 79 Jahre | -0,2 | 2015 Q4 | -1,1 | | | -0,5 |
| ≥ 80 Jahre | 0,1 | 2014 Q3 | -0,3 | 2017 Q1 | -0,9 | -0,2 |
| Regional stratifiziert | | | | | | |
| Fife | 0,4 | 2013 Q2 | -0,3 | 2017 Q1 | -1,0 | -0,2 |
| Tayside | 0,4 | 2014 Q2 | -0,5 | 2018 Q1 | -2,6 | -0,3 |
| Analyse der Wirkstoffgruppen nach BNF-Kapiteln | | | | | | |
| 1 (Gastrointestinal) | 0,9 | 2012 Q3 | 0,2 | 2015 Q4 | -0,6 | 0,1 |
| 2 (Kardiovaskulär) | -0,1 | 2015 Q1 | -0,6 | | | -0,3 |
| 3 (Atmung) | 0,9 | 2013 Q3 | 0,0 | | | 0,3 |
| 4 (Zentralnervös) | 0,5 | 2013 Q4 | -0,2 | | | 0,1 |
| 5 (Infektiologisch) | -0,7 | 2018 Q1 | -6,6 | | | -1,2 |
| 6 (Endokrin) | 0,3 | 2013 Q4 | -0,2 | | | 0,0 |
| 7 (Urogenital) | 0,8 | 2013 Q4 | -0,1 | 2017 Q1 | -0,8 | 0,2 |
| 8 (Maligne & Immun) | -1,6 | 2011 Q2 | 2,3 | 2012 Q1 | 0,4 | 0,3 |
| 9 (Ernährung & Blut) | 0,2 | 2011 Q3 | 1,6 | 2014 Q1 | 0,3 * | 0,4 |
| 10 (Muskuloskeletal) | 1,0 | 2012 Q2 | 0,1 | 2015 Q2 | -1,1 | -0,1 |
| 11 (Auge) | 0,8 | 2014 Q2 | -1,1 | | | -0,2 |
| 12 (Hals-Nase-Ohr) | 1,3 | 2014 Q2 | -0,6 | | | 0,3 |
| 13 (Haut) | 0,7 | 2014 Q2 | -1,0 | | | -0,2 |

* JP 3: 2017 Q1, QPC 4: -0,9

Tabelle 6: Zeittrend von Polypharmazie - eine Joinpoint-Regressionsanalyse

Präsentation der Ergebnisse der Joinpoint-Regressionsanalyse über den Gesamtstudienzeitraum von 2010 bis 2018. Angabe in absoluten Zahlen und in Prozent (%), QPC/APC = *Quartal/Annual Percent Change*.

In Tabelle 5 werden repräsentativ die Ergebnisse zu Beginn dieser Studie (2010, Quartal 1) mit den Ergebnissen des letzten Studienjahres (2018, Quartal 1) verglichen, wobei die Werte aus 2018 hier und in den folgenden Kapiteln auf die Populationsstruktur von 2010 alters- und geschlechtsstandardisiert sind (durch * markiert).

Tabelle 6 stellt die Ergebnisse der Joinpoint-Regressionsanalysen dar und gibt signifikante Trendwenden in der Entwicklung von Polypharmazie an. Eine genaue Einordnung der Ergebnisse aus Tabelle 5 und 6 erfolgt in den folgenden Kapiteln. Die Ergebnisse der übrigen Quartale finden sich im Anhang (Anhang C: Gesamtergebnisse von 2010 bis 2018).

4.2.1 Zeittrend der Polypharmazie

Tabelle 5 und Abbildung 2 zeigen, dass im Durchschnitt jeder vierte Studienteilnehmer (22,78 %) fünf oder mehr Wirkstoffgruppen pro Quartal erhielt. Zwischen 2010 und 2018 fiel die Prävalenz von Polypharmazie insgesamt um 0,81 % ab (von 22,86 % auf 22,05 %*, *alters- und geschlechtsstandardisiertes Relatives Risiko* (sRR), 0,96, 95 % *Konfidenzintervall* (CI), 0,96 – 0,97). Darüber hinaus erhielt jeder sechzehnte Studienteilnehmer (6,34 %) zehn oder mehr Wirkstoffgruppen. Der Anteil an Personen mit exzessiver Polypharmazie nahm im untersuchten Zeitraum um 0,28 % ab (von 6,35 % auf 6,07 %*; sRR, 0,96, 95 % CI, 0,94 – 0,97). Trotz unterschiedlicher absoluter Differenzwerte fielen die relativen Änderungen in beiden Gruppen zwischen 2010 und 2018 nahezu identisch aus (übereinstimmende sRR von jeweils 0,96).

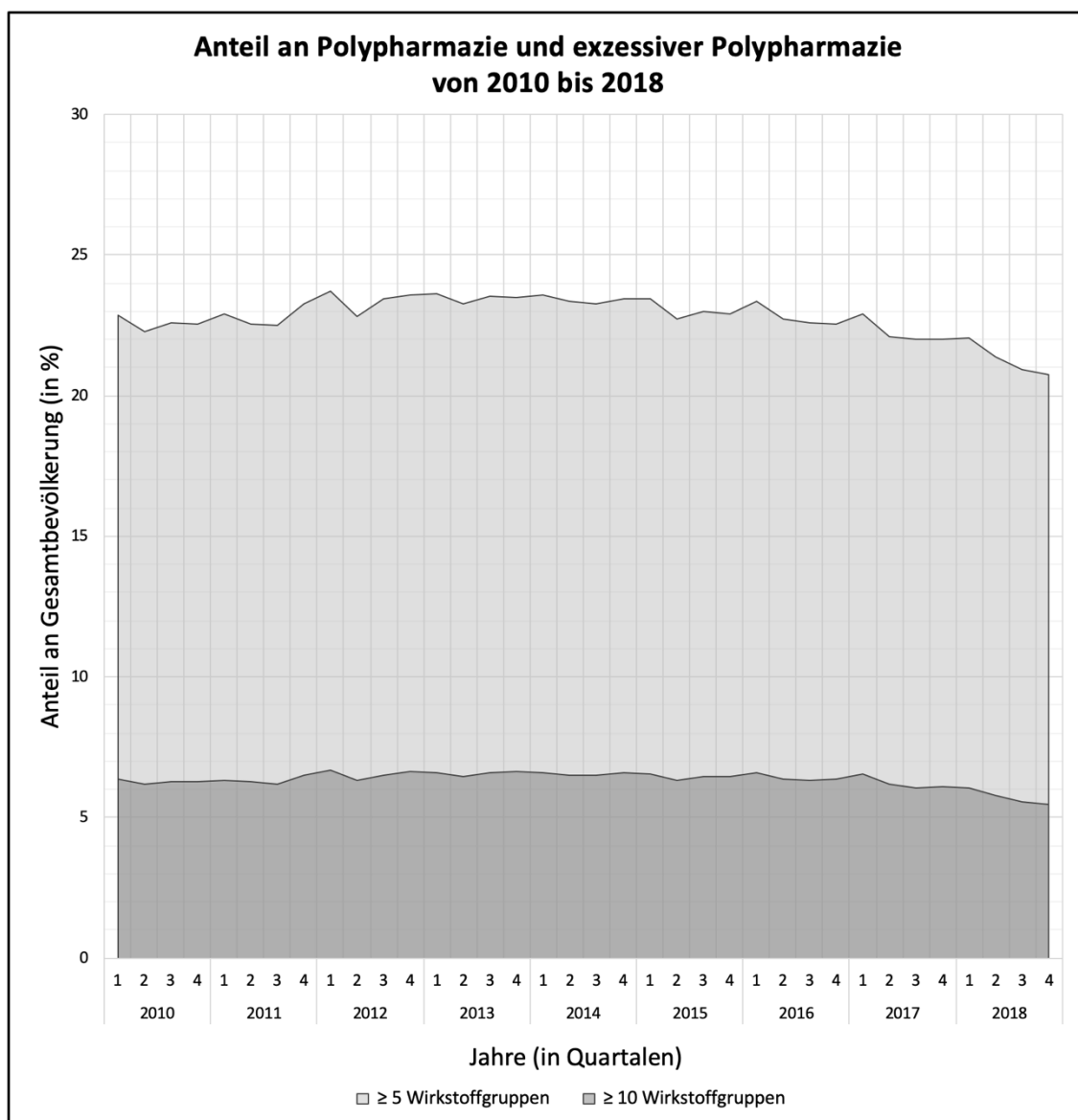


Abbildung 2: Zeittrend von (exzessiver) Polypharmazie

Definiert als Einnahme von fünf bzw. zehn oder mehr Wirkstoffgruppen. Darstellung als Liniendiagramm im Sinne einer Zeitreihenanalyse. Angabe als relativer Anteil (in Prozent) an der Gesamtbevölkerung pro Quartal für den Zeitraum von 2010 bis 2018.

Tabelle 6 und Abbildung 3 präsentiert die Ergebnisse der Joinpoint-Regressionsanalyse. Es lässt sich darstellen, dass der Prävalenzabfall im Studienzeitraum sowohl bei Polypharmazie als auch

bei exzessiver Polypharmazie nicht linear verlief, sondern es zwei signifikante Trendwenden (sog. *Joinpoints*, JP) in den Jahren 2013 und 2017 gab. Demnach stieg der Anteil an Polypharmazie in der Gesamtbevölkerung im Zeitraum von 2010 bis zum ersten JP 2013 Quartal 3 (95 % CI, 2012 Q2 – 2014 Q4) signifikant an (*Quartal Percent Change* (QPC) 0,4 %, 95 % CI, 0,2 – 0,5). Erst danach wurde eine Abnahme in der Prävalenz von Polypharmazie verzeichnet (QPC -0,3 %, 95 % CI, -0,5 – -0,1). 2017 Quartal 1 (95 % CI, 2015 Q4 – 2018 Q2) wurde ein zweiter JP berechnet, der eine signifikante Verstärkung des Negativtrends anzeigt (QPC -1,2 %, 95 % CI, -1,6 – -0,7). Der *Annual Percent Change* (APC) über den gesamten Studienzeitraum betrug -0,2 % pro Quartal (95 % CI, -0,3 – -0,19). Der Zeittrend der exzessiven Polypharmazie verlief mit einem APC-Wert von -0,3 % pro Quartal (95 % CI, -0,5 – -0,2) annähernd parallel (nur der erster JP befand sich ein halbes Jahr früher in 2013 Quartal 1 (95 % CI, 2011 Q4 – 2015 Q1)).

Darüber hinaus können in Abbildung 2 und 3 geringe saisonale Schwankungen im Zeittrend festgestellt werden. Die Prävalenzwerte der ersten Quartale (im Durchschnitt 23,16 %) fallen evident höher aus als in den übrigen Quartalen (zwei bis vier: 22,58 %, 22,67 % und 22,73 %).

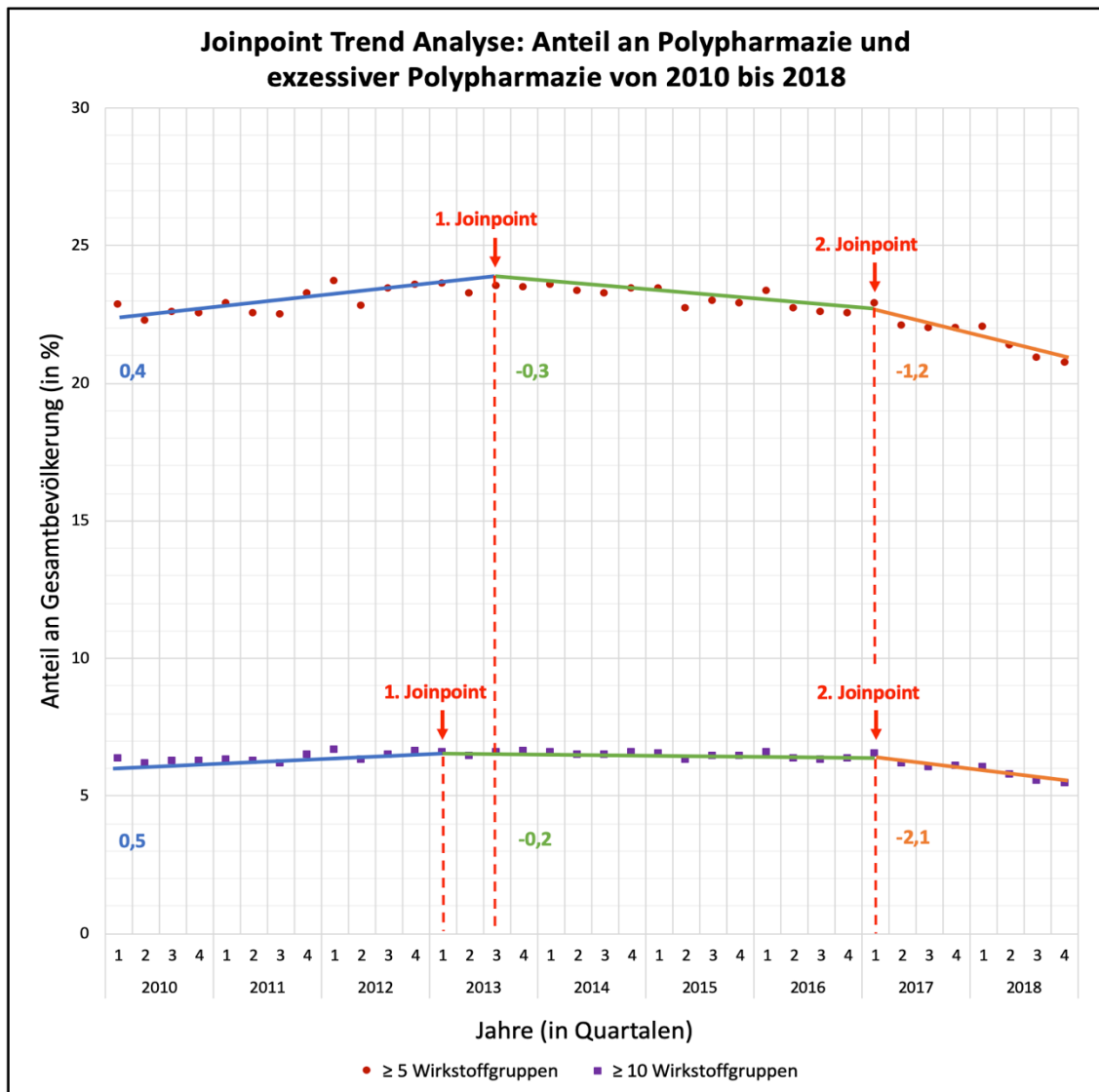


Abbildung 3: Joinpoint-Regressionsanalyse der (exzessiven) Polypharmazie

Definiert als Einnahme von fünf bzw. zehn oder mehr Wirkstoffgruppen. Darstellung einer Joinpoint-Regressionsanalyse (Joinpoints als rote Pfeile und QPC-Werte der Geraden als gleichfarbige Zahlenwerte). Angabe als relativer Anteil (in Prozent) an der Gesamtbevölkerung pro Quartal für den Zeitraum von 2010 bis 2018.

4.2.2 Analyse der Polypharmazie nach Patientenfaktoren

Im weiteren Verlauf wurde der Einfluss patientenindividueller Faktoren (Geschlecht, Alter und Region der Hausarztregistrierung) auf die Prävalenz von Polypharmazie untersucht, um etwaige Gründe für die Trendwende der Polypharmazie ermitteln zu können.

4.2.2.1 Stratifizierung der Polypharmazie nach Geschlecht

In Abbildung 4 wird der Einfluss von Geschlechtsunterschieden (Frau oder Mann) auf Polypharmazie dargestellt. Daraus geht hervor, dass Frauen im Durchschnitt mehr Medikamente erhielten als Männer. So lag der Anteil an Frauen mit Polypharmazie (26,4 %) durchschnittlich um 7,4 % höher als der Anteil an Männern mit Polypharmazie (19,0 %).

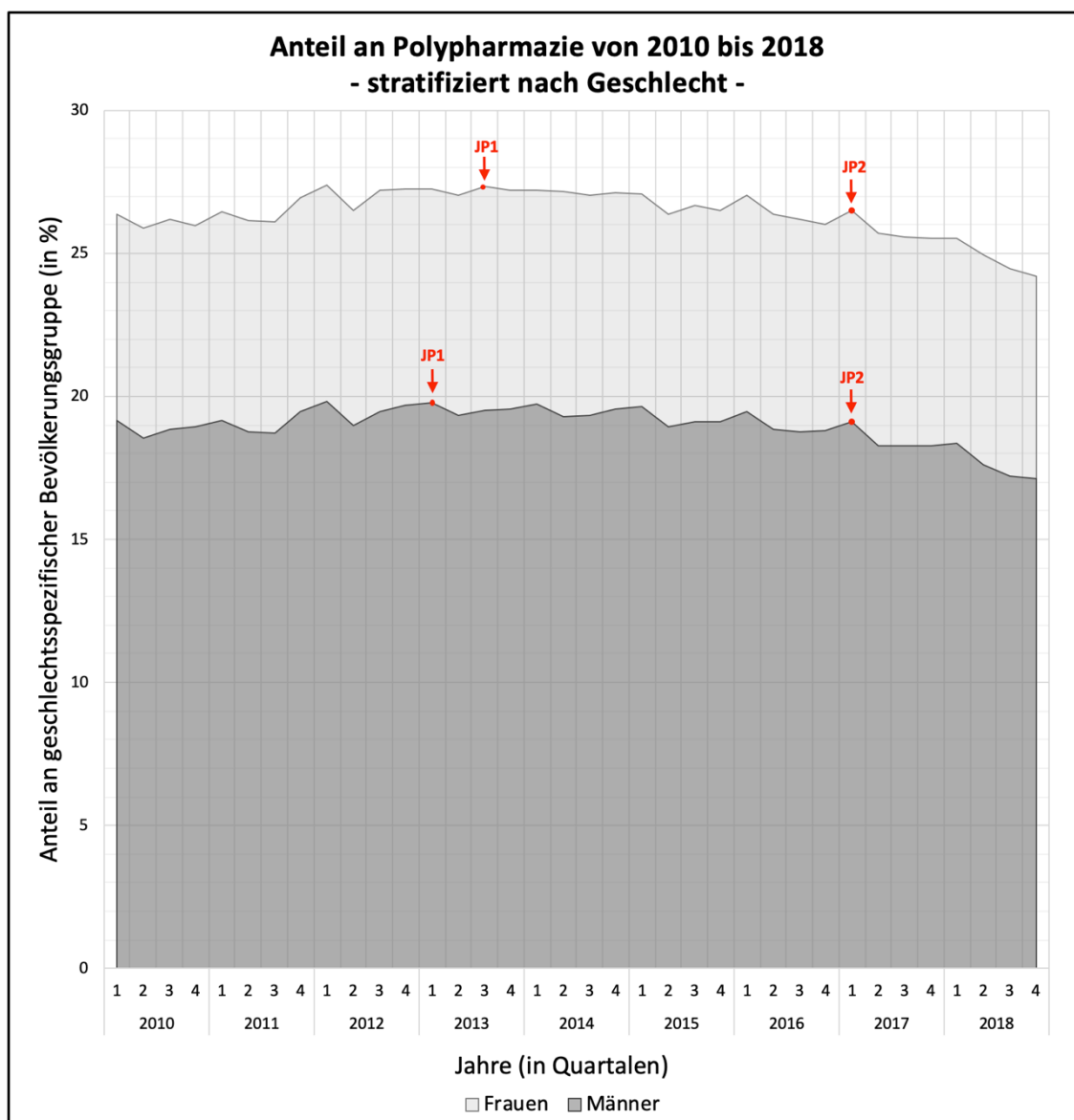


Abbildung 4: Geschlechtsspezifischer Trend der Polypharmazie

Polypharmazie definiert als Einnahme von fünf oder mehr Wirkstoffgruppen, geschlechtsspezifisch unterteilt. Darstellung als Liniendiagramm im Sinne einer Zeitreihenanalyse. Angabe als relativer Anteil (in Prozent) an der jeweiligen Bevölkerungsgruppe pro Quartal für den Zeitraum von 2010 bis 2018. Joinpoints (JP) als rote Markierungen.

Die Ergebnisse der Joinpoint-Regressionsanalyse in Abbildung 4 und Tabelle 6 zeigen, dass Geschlechtsunterschiede keinen Einfluss auf den Trend der Polypharmazie-Prävalenz hatten. Trendveränderungen verliefen bei Frauen und Männern identisch mit APC-Werten von jeweils $-0,2\%$ pro Quartal (95 % CI, Frauen, $-0,3 - -0,1$; Männer $-0,4 - -0,1$).

4.2.2.2 Stratifizierung der Polypharmazie nach Alter

In Abbildung 5 wird der Einfluss des Alters, unterteilt in fünf Altersgruppen (AG), auf Polypharmazie präsentiert. Zum einen lässt sich zeigen, dass Polypharmazie stark mit dem Alter korreliert. Während bei den 20- bis 34-Jährigen jeder Zwanzigste (5,44 %) fünf oder mehr Wirkstoffgruppen erhielt, war es bei den über 65-Jährigen jeder Zweite (52,89 %).

Zum anderen wird deutlich, dass der Zeittrend der Polypharmazie zwischen den Altersgruppen variierte. Während die Prävalenz bei jüngeren Personen zunahm, fiel sie im gleichen Beobach-

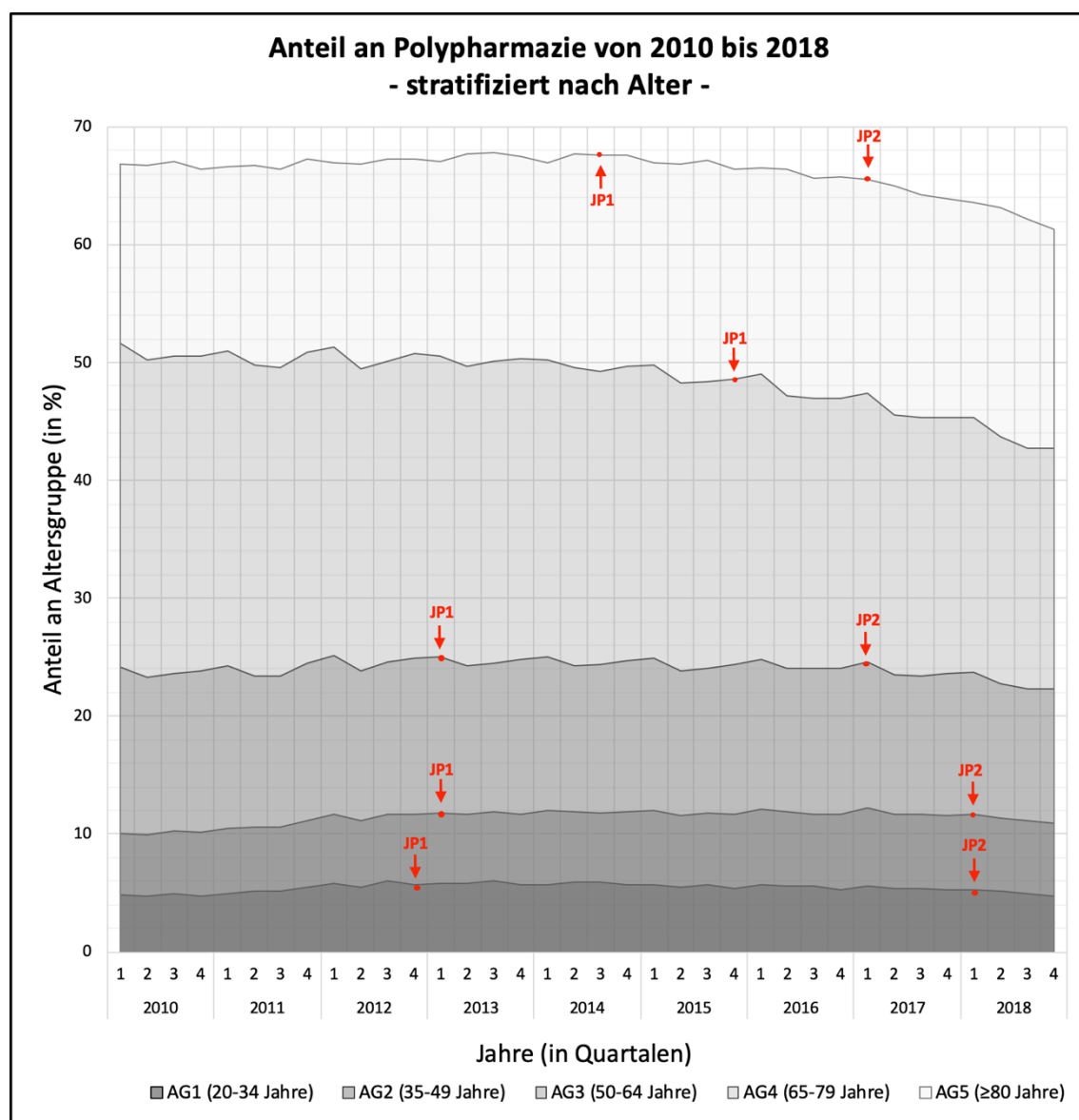


Abbildung 5: Altersspezifischer Trend der Polypharmazie

Polypharmazie definiert als Einnahme von fünf oder mehr Wirkstoffgruppen, altersspezifisch unterteilt (in fünf Altersgruppen). Darstellung als Liniendiagramm im Sinne einer Zeitreihenanalyse. Angabe als relativer Anteil (in Prozent) an der jeweiligen Bevölkerungsgruppe pro Quartal für den Zeitraum von 2010 bis 2018. Joinpoints (JP) als rote Markierungen.

ungszeitraum in der älteren Bevölkerung ab. So stieg der Anteil an Polypharmazie in den jüngeren zwei Altersgruppen insgesamt um 0,46 % in AG 1 (von 4,84 % auf 5,30 %*; sRR, 1,09, 95 % CI, 1,08 – 1,11) und um 1,64 % in AG 2 (von 10,06 % auf 11,70 %*; sRR, 1,16, 95 % CI, 1,15 – 1,17) zwischen 2010 und 2018 an. Dem gegenüber nahm Polypharmazie in den beiden älteren Altersgruppen um 6,35 % in AG 4 (von 51,67 % auf 45,32 %*; sRR, 0,88, 95 % CI, 0,87 – 0,89) und um 3,25 % in AG 5 (von 66,81 % auf 63,56 %*; sRR, 0,95, 95 % CI, 0,95 – 0,96) deutlich ab.

Die Ergebnisse der Joinpoint-Regressionsanalysen in Abbildung 5 und Tabelle 6 veranschaulichen zudem, dass die Zunahme der Gesamtpolypharmazie von 2010 bis 2013 deutlich mit einer Zunahme von Polypharmazie in den jüngeren Altersgruppen (AG 1, 2 und 3) zusammenhing. Ab dem Jahr 2013 (Q3) ließ sich in allen Altersgruppen ein rückläufiger Trend der Polypharmazie beobachten, welcher in den älteren Altersgruppen (AG 4 und 5) besonders ausgeprägt war.

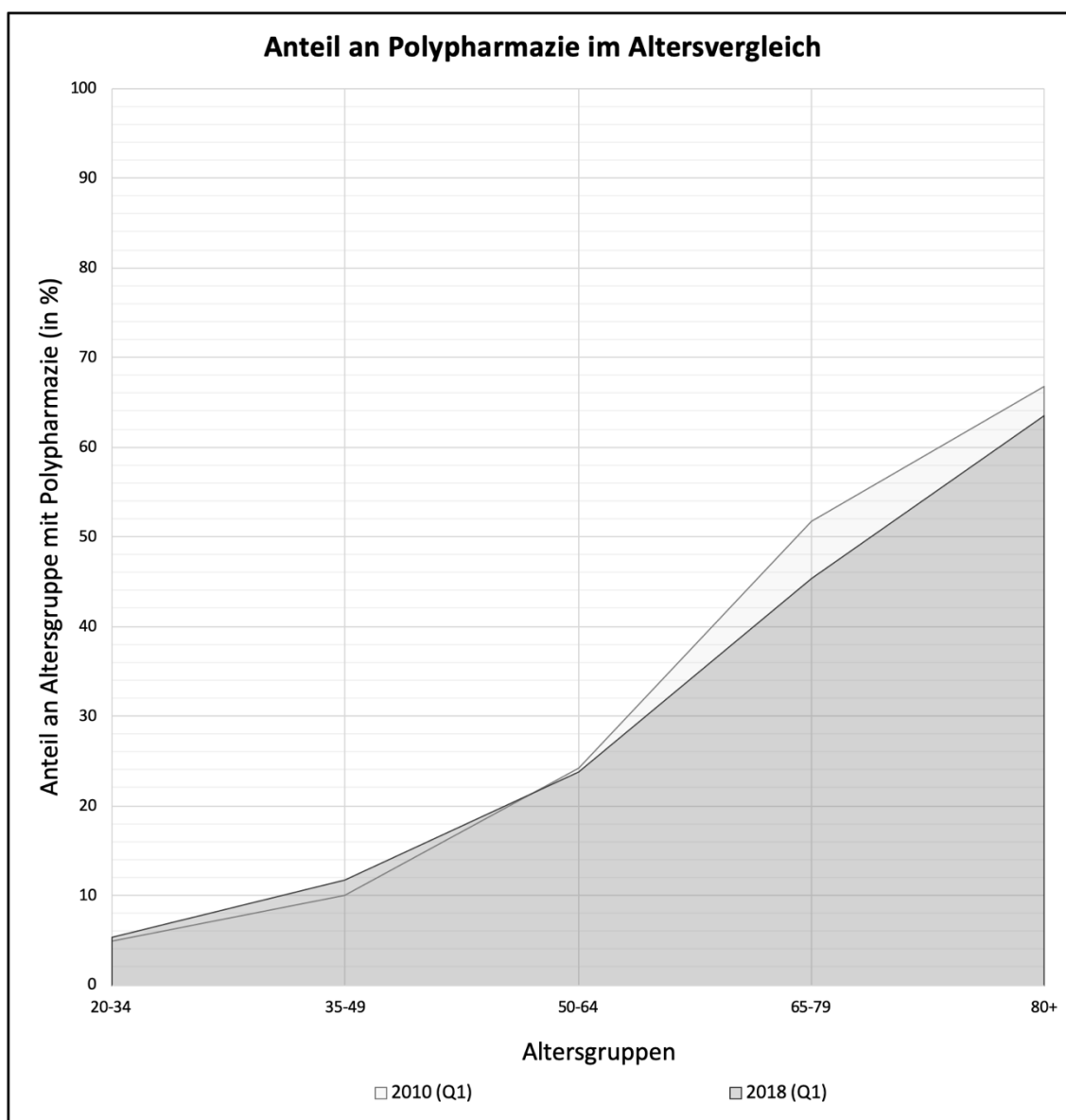


Abbildung 6: Abhängigkeit zwischen Polypharmazie und Alter

Anstieg der Polypharmazie (fünf oder mehr Wirkstoffgruppen) mit dem Alter. Darstellung als Liniendiagramm für die Jahre 2010 (Q1) und 2018 (Q1) im Vergleich. Angabe der Polypharmazie als relativer Anteil (in Prozent) an der jeweiligen Altersgruppe.

In Abbildung 6 wird das Auftreten von Polypharmazie in Abhängigkeit zum ansteigenden Alter der Bevölkerung dargestellt. Zum einen hebt dieses Diagramm die deutliche Zunahme von Polypharmazie im Alter nochmal hervor. Zum anderen veranschaulicht der Vergleich zwischen den beiden Kurven aus 2010 (sigmoidaler Verlauf) und 2018 (eher linearer Verlauf), dass das Risiko für Polypharmazie mit der Zeit bei jüngeren Personen zu- und bei älteren Personen abnahm.

4.2.2.3 Stratifizierung der Polypharmazie nach Region

Abbildung 7 stellt abschließend den Einfluss regionaler Unterschiede (Hausarztregistrierung in Fife oder Tayside) auf Polypharmazie dar. Es ist zu erkennen, dass die Einwohner der Region Fife geringfügig mehr Medikamente erhielten als Einwohner aus der Region Tayside. So lag die durchschnittliche Prävalenz von Polypharmazie in Fife (23,83 %) um 2,5 % höher als in Tayside (21,35 %).

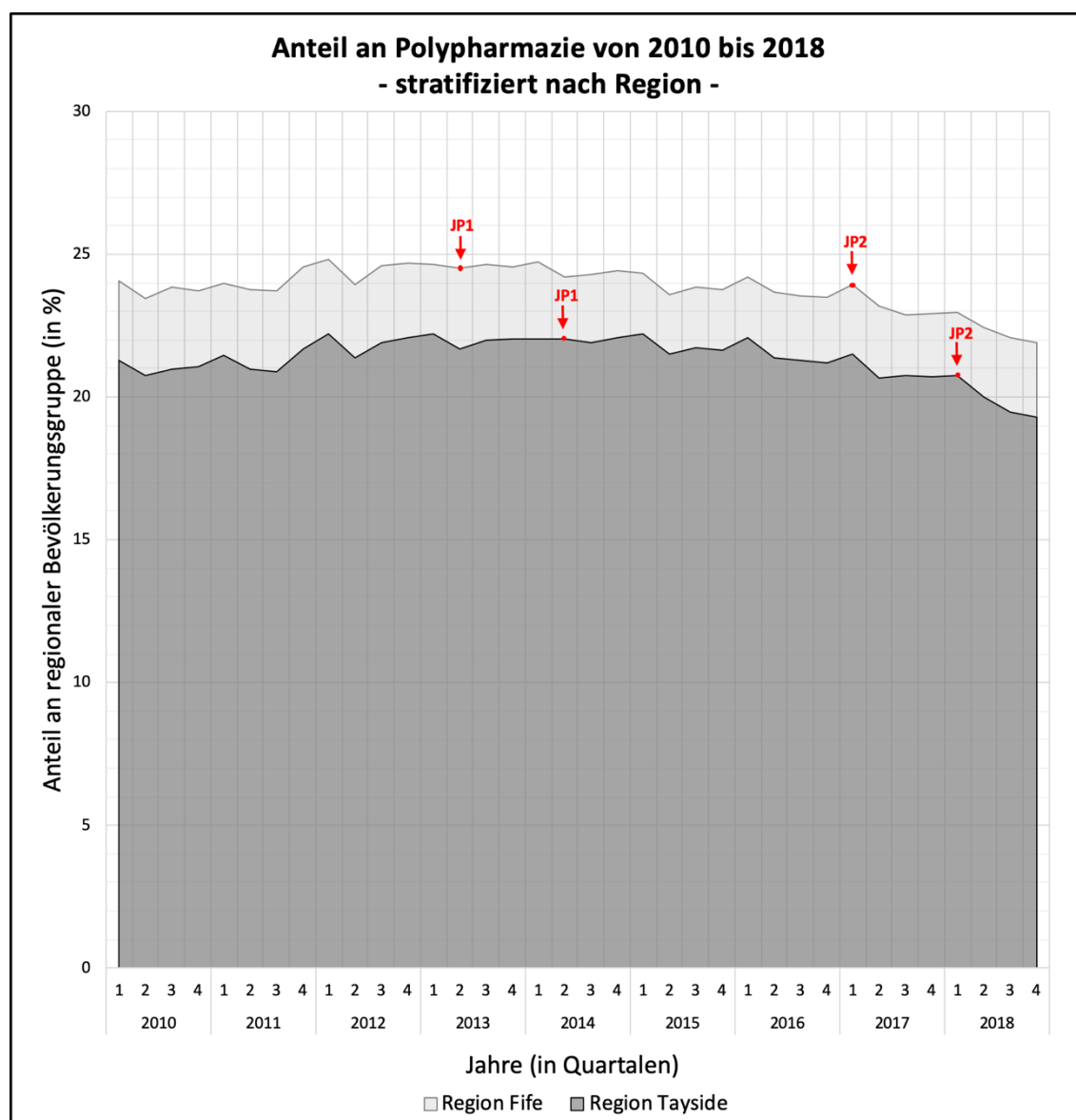


Abbildung 7: Regionaler Trend der Polypharmazie

Polypharmazie definiert als Einnahme von fünf oder mehr Wirkstoffgruppen, unterteilt nach Region der Hausarztregistrierung. Darstellung als Liniendiagramm im Sinne einer Zeitreihenanalyse. Angabe als relativer Anteil (in Prozent) an der jeweiligen Bevölkerungsgruppe pro Quartal für den Zeitraum von 2010 bis 2018. Joinpoints (JP) als rote Markierungen.

Die Ergebnisse der Joinpoint-Regressionsanalyse in Abbildung 7 und Tabelle 6 zeigen analog zur Geschlechteranalyse, dass auch regionale Unterschiede keinen Einfluss auf den Trend der Polypharmazie im Studienzeitraum hatten. Trendveränderungen verliefen bei den Einwohnern beider Regionen sehr ähnlich mit APC-Werten von -0,2 % in Fife (95 % CI, -0,3 – -0,1) bzw. -0,3 % in Tayside (95 % CI, -0,4 – -0,1).

4.2.3 Analyse der Polypharmazie nach BNF-Kapiteln

Im Folgenden wird die Prävalenz von Polymedikation auf ihre Einteilung in einzelne Arzneimittelgruppen (BNF-Kapitel) untersucht.

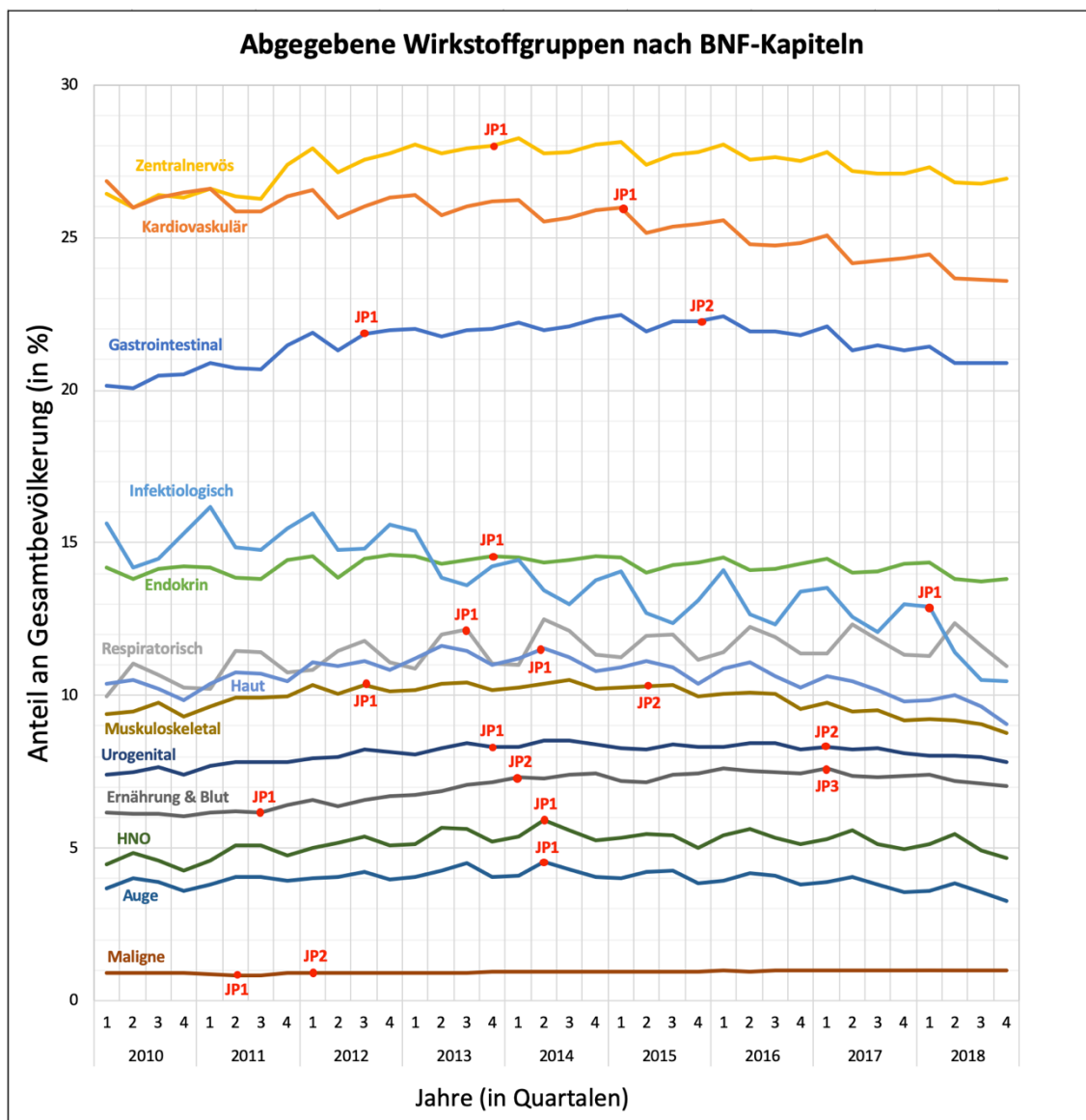


Abbildung 8: Zeittrend der einzelnen BNF-Kapitel

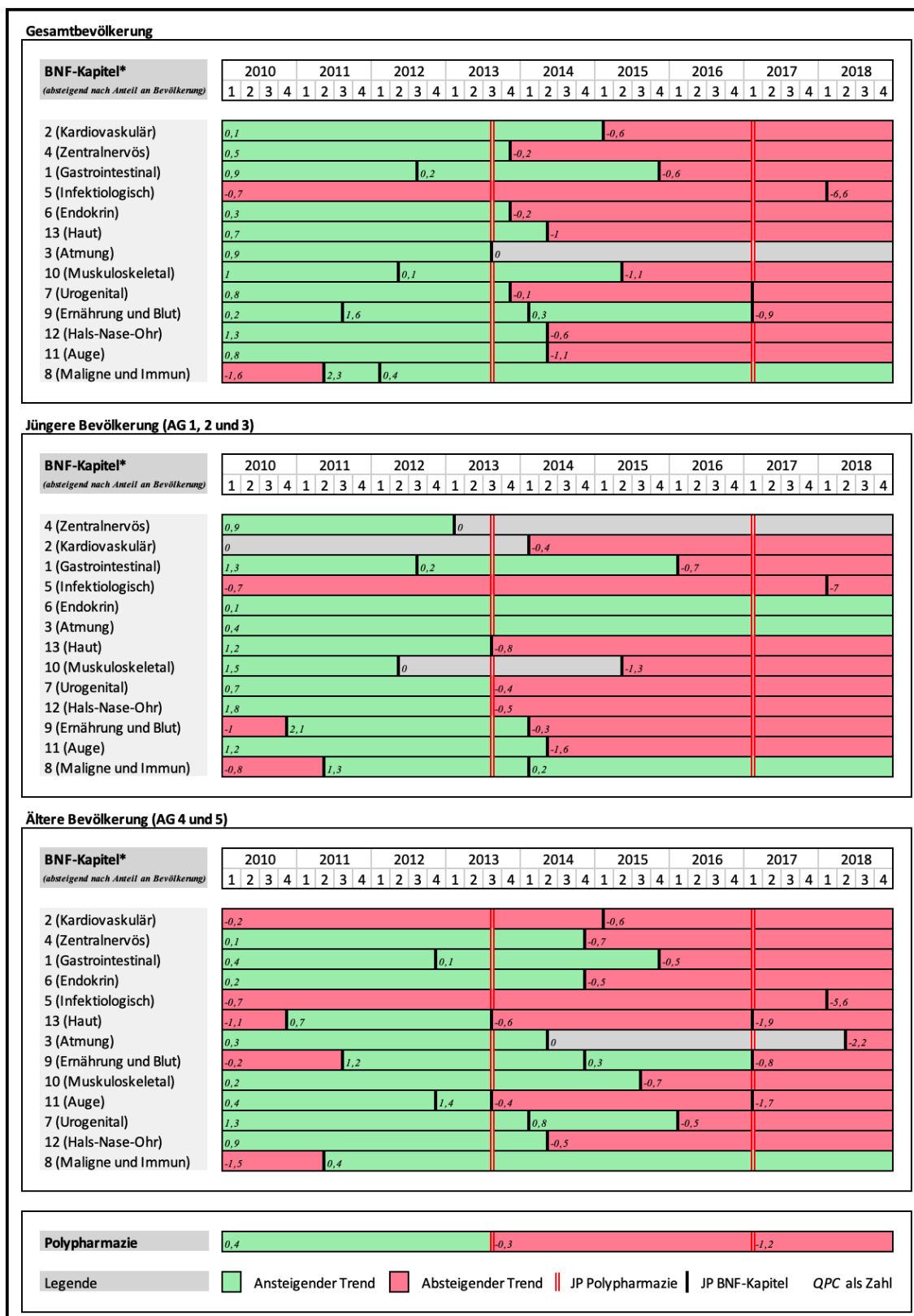
Darstellung als Liniendiagramm im Sinne einer Zeitreihenanalyse. Angabe aller 13 BNF-Kapitel als relativer Anteil (in Prozent) an der Gesamtbevölkerung pro Quartal für den Zeitraum von 2010 bis 2018. Joinpoints (JP) als rote Markierungen.

Abbildung 8 und Tabelle 5 veranschaulichen, dass die meisten Personen Medikamente aus den zentralnervösen (durchschnittlich 27,3 % der Erwachsenen pro Quartal), kardiovaskulären (25,5 %) und gastrointestinalen (21,5 %) Arzneimittelgruppen verordnet bekamen. Während 2010 kardiovaskuläre Medikamente mit 26,86 % am häufigsten verordnet wurden, waren 2018 zentralnervöse Medikamente die führende Arzneimittelgruppe (27,30 %*). Es ist zudem zu erkennen, dass die stärkste absolute Zunahme bei respiratorischen Medikamenten um 1,34 % (von 9,97 % auf 11,31 %*; sRR, 1,13, 95 % CI, 1,11 – 1,16) und gastrointestinalen Medikamenten um 1,30 % (von 20,14 % auf 21,44 %*; sRR, 1,06, 95 % CI, 1,06 – 1,07) auftrat. Die stärkste relative Zunahme wiesen Medikamente aus den Arzneimittelgruppen Ernährung und Blut (von 6,17 % auf 7,39 %*; sRR, 1,20, 95 % CI, 1,17 – 1,23) und der Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde (von 4,46 % auf 5,12 %*; sRR, 1,15, 95 % CI, 1,13 – 1,17) auf. Die größte (absolute und relative) Abnahme hingegen wurde bei infektiologischen Medikamenten um 2,73 % (von 15,62 % auf 12,89 %*; sRR, 0,83, 95 % CI, 0,81 – 0,84) und kardiovaskulären Medikamenten um 2,41 % (von 26,86 % auf 24,25 %*; sRR, 0,91, 95 % CI, 0,90 – 0,92) beobachtet.

Auffällige saisonale Schwankungen wurden bei Medikamenten aus den Arzneimittelgruppen Infektion und Atmung ermittelt. So wurden infektiologische Medikamente besonders häufig im ersten (14,68 %) und besonders wenig im dritten Quartal (13,10 %, Differenz 1,58 %) verordnet. Während respiratorische Medikamente besonders häufig im zweiten (11,92 %) und besonders selten im ersten Quartal (10,92 %, Differenz 1,0 %) verordnet wurden.

In Kapitel 4.2.1 wurde anhand von Jointpoint-Regressionsanalysen veranschaulicht, dass die Prävalenz der Polypharmazie zwischen 2010 und 2013 anstieg und im weiteren Verlauf zwischen 2013 und 2018 signifikant abfiel. Abbildung 9 zeigt anhand der Ergebnisse der Jointpoint-Regressionsanalysen der einzelnen Arzneimittelgruppen aus Tabelle 6, welche BNF-Kapitel maßgeblich an diesem Trend beteiligt waren: Der anfängliche Prävalenzanstieg zwischen 2010 und 2013 spiegelt sich in der Entwicklung der meisten BNF-Kapitel wider (bis auf BNF-Kapitel 5 und 8). In Anbetracht ihres hohen Gesamtanteils trug die Zunahme zentralnervöser Medikamente mit einem QPC-Wert von 0,5 % pro Quartal (95 % CI, 0,4 – 0,7) und gastrointestinaler Medikamente mit einem QPC-Wert von 0,9 % pro Quartal (95 % CI, 0,7 – 1,0) überwiegend zu dieser Entwicklung bei. Die Trendwende der Polypharmazie in 2013 und der anschließende Prävalenzabfall zwischen 2013 und 2018 stehen deutlich im Zusammenhang mit einem Rückgang kardiovaskulärer Medikamente mit einem QPC-Wert von -0,6 % pro Quartal (95 % CI, -0,7 – -0,4, nach JP1) und infektiologischer Medikamente mit einem QPC-Wert von -0,7 % pro Quartal (95 % CI, -0,9 – -0,5, nach JP1). In geringerem Ausmaß ist ein Prävalenzabfall auch in den meisten anderen BNF-Kapiteln (bis auf BNF-Kapitel 3 und 8) in diesem Zeitraum zu beobachten.

Darüber hinaus wird in Abbildung 9 der Trend der jeweiligen BNF-Kapitel zusätzlich nach Altersgruppen unterteilt. Es fällt auf, dass bei den unter 65-Jährigen (AG 1, 2 und 3) die Zunahme der meisten BNF-Kapitel zwischen 2010 und 2013 (insbesondere der zentralnervösen und gastrointestinalen Medikamente) stärker ausgeprägt war als bei den über 65-Jährigen (AG 4 und 5). Dafür überwog in dieser Altersgruppe der Rückgang der meisten Arzneimittelgruppen (insbesondere der kardiovaskulären Medikamente) zwischen 2013 und 2018.



* absteigend sortiert nach Anteil an der Gesamtbevölkerung im Jahr 2010 Q1.

Abbildung 9: Joinpoint-Regressionsanalysen der einzelnen BNF-Kapitel

Darstellung des Trends aller 13 BNF-Kapitel, in ihrer Gesamtheit und altersspezifisch unterteilt (jeweils Personen jünger bzw. älter als 65 Jahre) für den Zeitraum von 2010 bis 2018. Ansteigender Trend als grüner Balken, absteigender Trend als roter Balken. Zahlen in Balken entsprechen der jeweiligen prozentualen Quartalsveränderung (QPC), schwarze Striche den jeweiligen Joinpoints (JP), rote Striche den Joinpoints der Polypharmazie (2013 Q3 und 2017 Q1).

4.3 Arzneimittelinteraktionen

Ein weiteres Ziel dieser Arbeit war es, die Prävalenz von potentiell schwerwiegenden Arzneimittelinteraktionen (pAMI) zu ermitteln und Trendveränderungen innerhalb des Studienzeitraums von 2010 bis einschließlich 2018 zu analysieren.

| | 2010 (Quartal 1) | | 2018 (Quartal 1) | | | Relatives Risiko** | |
|--|-------------------------|-------------|-------------------------|------|-------------|--------------------|-------------|
| | Anzahl Patienten (in %) | | Anzahl Patienten (in %) | | | | |
| | n = 602684 | | n = 591872 | | | Standardisiert* | |
| Anzahl der pAMI | | | | | | | |
| 0 | 518.407 | 86,0 | 481.640 | 81,4 | 82,5 | 0,96 | (0,96-0,96) |
| 1 | 40.997 | 6,8 | 46.176 | 7,8 | 7,5 | 1,10 | (1,08-1,12) |
| 2 | 16.634 | 2,8 | 24.398 | 4,1 | 3,9 | 1,41 | (1,38-1,44) |
| 3 | 9.819 | 1,6 | 14.014 | 2,4 | 2,2 | 1,35 | (1,33-1,38) |
| 4+ | 16.827 | 2,8 | 25.644 | 4,3 | 4,0 | 1,42 | (1,39-1,46) |
| ≥ 1 | 84.277 | 14,0 | 110.232 | 18,6 | 17,5 | 1,25 | (1,21-1,30) |
| ≥ 2 | 43.280 | 7,2 | 64.056 | 10,8 | 10,1 | 1,40 | (1,36-1,45) |
| Analyse der pAMI nach Patientenfaktoren | | | | | | | |
| Geschlechtsstratifiziert | | | | | | | |
| Männer | 33.284 | 11,4 | 45.491 | 15,8 | 14,4 | 1,27 | (1,23-1,32) |
| Frauen | 50.993 | 16,5 | 64.741 | 21,3 | 20,4 | 1,24 | (1,20-1,30) |
| Altersstratifiziert | | | | | | | |
| 20 - 34 Jahre | 5.307 | 3,7 | 7.530 | 5,6 | 5,5 | 1,46 | (1,42-1,50) |
| 35 - 49 Jahre | 11.091 | 6,6 | 15.374 | 11,1 | 11,1 | 1,68 | (1,62-1,76) |
| 50 - 64 Jahre | 21.049 | 13,6 | 29.636 | 18,5 | 18,6 | 1,37 | (1,31-1,43) |
| 65 - 79 Jahre | 27.885 | 27,5 | 35.774 | 30,7 | 30,8 | 1,12 | (1,08-1,16) |
| ≥ 80 Jahre | 18.945 | 52,3 | 21.918 | 53,1 | 53,2 | 1,02 | (1,00-1,05) |
| Regional stratifiziert | | | | | | | |
| Fife | 40.311 | 14,7 | 52.461 | 19,6 | 18,3 | 1,25 | (1,20-1,30) |
| Tayside | 43.966 | 13,0 | 57.771 | 17,8 | 16,5 | 1,27 | (1,23-1,32) |
| Analyse der pAMI nach BNF-Kapiteln | | | | | | | |
| 1 (Gastrointestinal) | 15.900 | 2,6 | 27.585 | 4,7 | 4,3 | 1,64 | (1,63-1,66) |
| 2 (Kardiovaskulär) | 44.756 | 7,4 | 64.749 | 10,9 | 9,9 | 1,34 | (1,33-1,35) |
| 3 (Atmung) | 25.083 | 4,2 | 9.612 | 1,6 | 1,5 | 0,35 | (0,35-0,36) |
| 4 (Zentralnervös) | 47.128 | 7,8 | 57.107 | 9,6 | 9,2 | 1,17 | (1,16-1,18) |
| 5 (Infektiologisch) | 11.886 | 2,0 | 8.016 | 1,4 | 1,3 | 0,65 | (0,64-0,65) |
| 6 (Endokrin) | 19.672 | 3,3 | 25.142 | 4,2 | 3,9 | 1,18 | (1,18-1,19) |
| 7 (Urogenital) | 4.489 | 0,7 | 3.971 | 0,7 | 0,7 | 0,91 | (0,90-0,92) |
| 8 (Maligne & Immun) | 438 | 0,1 | 706 | 0,1 | 0,1 | 1,56 | (1,50-1,63) |
| 9 (Ernährung & Blut) | 4.358 | 0,7 | 7.966 | 1,3 | 1,2 | 1,70 | (1,63-1,78) |
| 10 (Muskuloskeletal) | 3.561 | 0,6 | 6.313 | 1,1 | 1,0 | 1,66 | (1,60-1,73) |
| 11 (Auge) | 908 | 0,2 | 1.330 | 0,2 | 0,2 | 1,31 | (1,26-1,38) |
| 12 (Hals-Nase-Ohr) | 300 | 0,0 | 125 | 0,0 | 0,0 | 0,40 | (0,36-0,47) |
| 13 (Haut) | 3.044 | 0,5 | 1.487 | 0,3 | 0,2 | 0,47 | (0,45-0,49) |

* Daten von 2018 (Quartal 1) sind alters- und geschlechtsstandardisiert auf die Grundpopulation von 2010 (Quartal 1)

** alters- und geschlechtsstandardisiertes RR 2018 vs. 2010

Tabelle 7: Zeittrend von potentiell schwerwiegenden Arzneimittelinteraktionen

Vergleich der Prävalenz von pAMI in ihrer Gesamtheit und stratifiziert nach patientenindividuellen Faktoren (Alter, Geschlecht, Region) und Arzneimittelgruppen (BNF-Kapitel) zwischen 2010 und 2018. Angabe in absoluten Zahlen und in Prozent (%).

In Tabelle 7 werden repräsentativ die Ergebnisse zu Beginn dieser Studie (2010, Quartal 1) mit den Ergebnissen des letzten Studienjahres (2018, Quartal 1) verglichen, wobei die Werte aus 2018 hier und in den folgenden Kapiteln auf die Populationsstruktur von 2010 alters- und geschlechtsstandardisiert sind (durch * markiert). Eine genaue Einordnung der Ergebnisse aus Tabelle 7 erfolgt in den folgenden Kapiteln.

4.3.1 Zeittrend der Arzneimittelinteraktionen

Abbildung 10 und Tabelle 7 zeigen, dass der Anteil an Personen mit pAMI insgesamt um 3,5 % zwischen 2010 und 2018 zunahm. Jeder siebte Erwachsene (13,98 %) hatte in 2010 mindestens eine pAMI, verglichen mit jedem sechsten Erwachsenen (17,52 %) im Jahr 2018 (sRR, 1,25, 95 % CI, 1,21 – 1,30). Überproportional stark nahm der Anteil an Personen mit mehreren pAMI (≥ 2 pAMI) zu (sRR, 1,40, 95 % CI, 1,36 – 1,45).

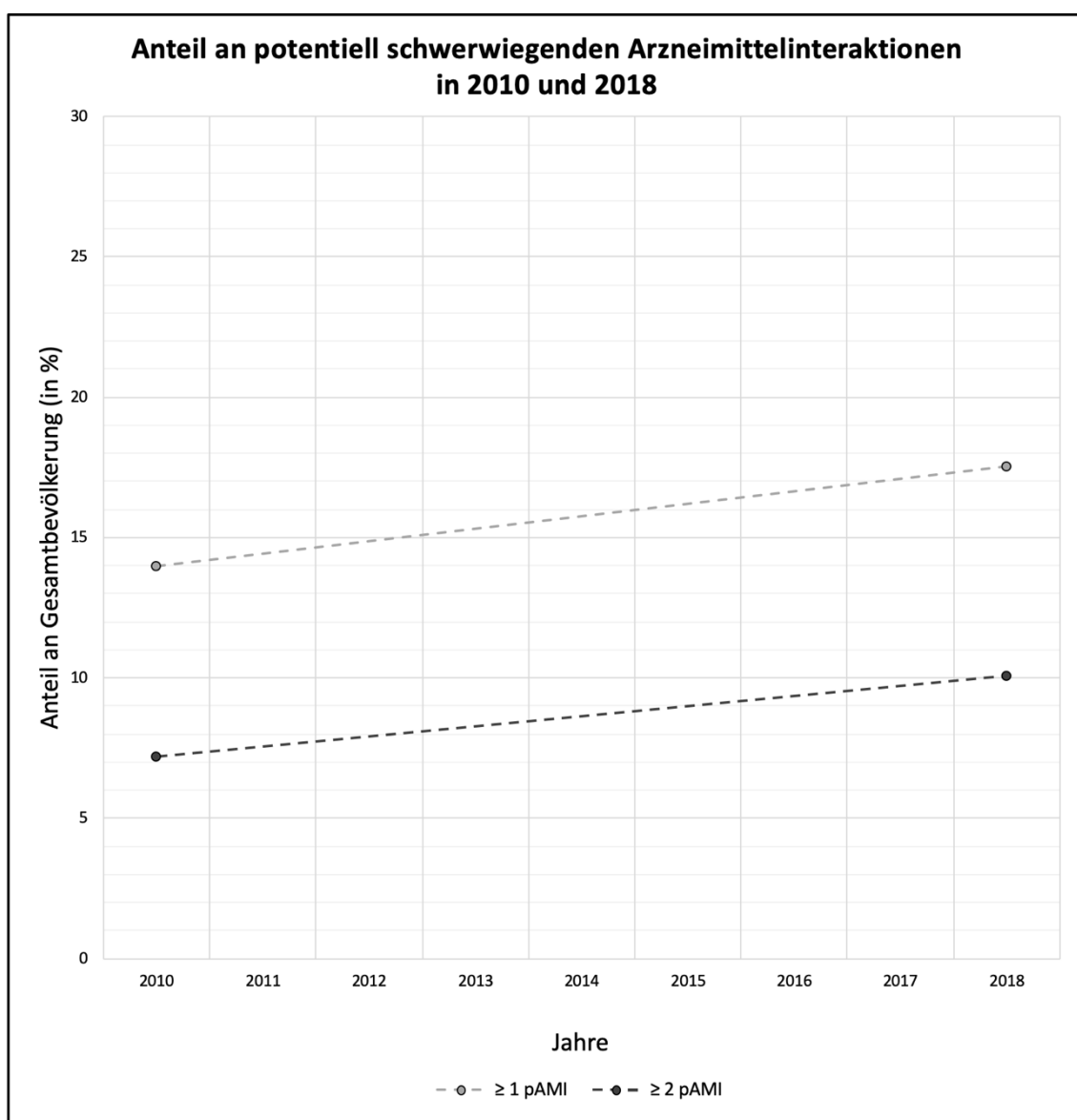


Abbildung 10: Zeittrend von pAMI

Definition der pAMI als Interaktion mit „Stockley’s Schweregrad“ 1 und/oder 2. Darstellung als Liniendiagramm. Angabe als relativer Anteil (in Prozent) an der Gesamtbevölkerung für die Jahre 2010 und 2018.

4.3.2 Analyse der Arzneimittelinteraktionen nach Patientenfaktoren

Im Folgenden wird der Einfluss patientenindividueller Faktoren (Geschlecht, Alter und Region der Hausarztregistrierung) auf die Prävalenz von pAMI untersucht, um etwaige Gründe für die kontinuierliche Zunahme der pAMI ermitteln zu können.

4.3.2.1 Stratifizierung der pAMI nach Geschlecht

In Abbildung 11 wird der Einfluss von Geschlechtsunterschieden (Frau oder Mann) auf pAMI untersucht. Es ist zu erkennen, dass Frauen im Durchschnitt mehr pAMI erhielten als Männer. So lag der Anteil an Frauen (18,46 %) mit mindestens einer pAMI durchschnittlich um 5,6 % höher als der Anteil an Männer (12,90 %). Zudem ist Abbildung 11 zu entnehmen, dass Geschlechtsunterschiede keinen Einfluss auf die zunehmende Prävalenz von pAMI hatten, denn Trendveränderungen verliefen bei beiden Geschlechtern nahezu parallel.

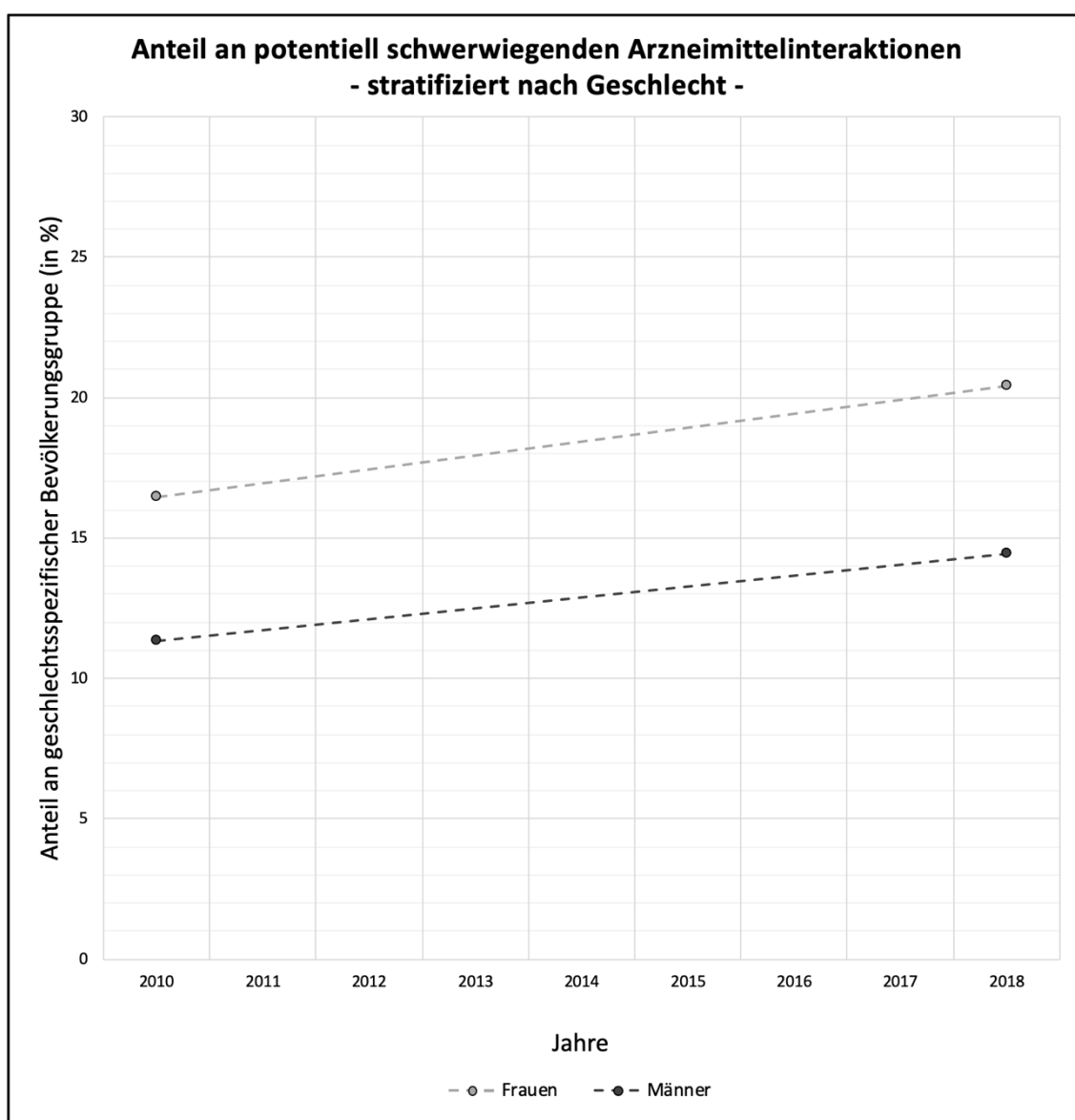


Abbildung 11: Geschlechtsspezifischer Trend der pAMI

Definition der pAMI als Interaktion mit „Stockley’s Schweregrad“ 1 und/oder 2, geschlechtsspezifisch unterteilt. Darstellung als Liniendiagramm. Angabe als relativer Anteil (in Prozent) an der jeweiligen Bevölkerungsgruppe für die Jahre 2010 und 2018.

4.3.2.2 Stratifizierung der pAMI nach Alter

Abbildung 12 veranschaulicht den Einfluss des Alters (unterteilt in fünf Altersgruppen) auf pAMI. Daraus geht hervor, dass das Auftreten von pAMI stark mit dem Alter korreliert. Während bei den 20- bis 34-Jährigen durchschnittlich nur 4,60 % der Studienteilnehmer mindestens eine pAMI erhielten, war es bei den über 80-Jährigen jeder Zweite (52,78 %).

Darüber hinaus zeigt Abbildung 12, dass im Zeitverlauf zwar eine absolute Zunahme an pAMI in allen Altersgruppen erfolgte, die relative Zunahme bei Personen unter 65 Jahren allerdings deutlich stärker ausfiel. So verdoppelte sich in AG 1 und AG 2 die Prävalenz der pAMI beinahe, von 3,74 % auf 5,46 %* in AG 1 (sRR, 1,46, 95 % CI, 1,42 – 1,50) und von 6,57 % auf 11,06 %* in AG 2 (sRR, 1,68, 95 % CI, 1,62 – 1,76). In AG 3 stieg die Prävalenz um 4,98 % an (von 13,64 % auf 18,63 %*, sRR, 1,37, 95 % CI, 1,31 – 1,43). In den beiden älteren Altersgruppen fiel die Zunahme mit 3,24 % in AG 4 (von 27,52 % auf 30,76 %, sRR, 1,12, 95 % CI, 1,08 – 1,16) und 0,91 % in AG 5 (von 52,32 % auf 53,23 %, sRR, 1,02, 95 % CI, 1,00 – 1,05) geringer aus.

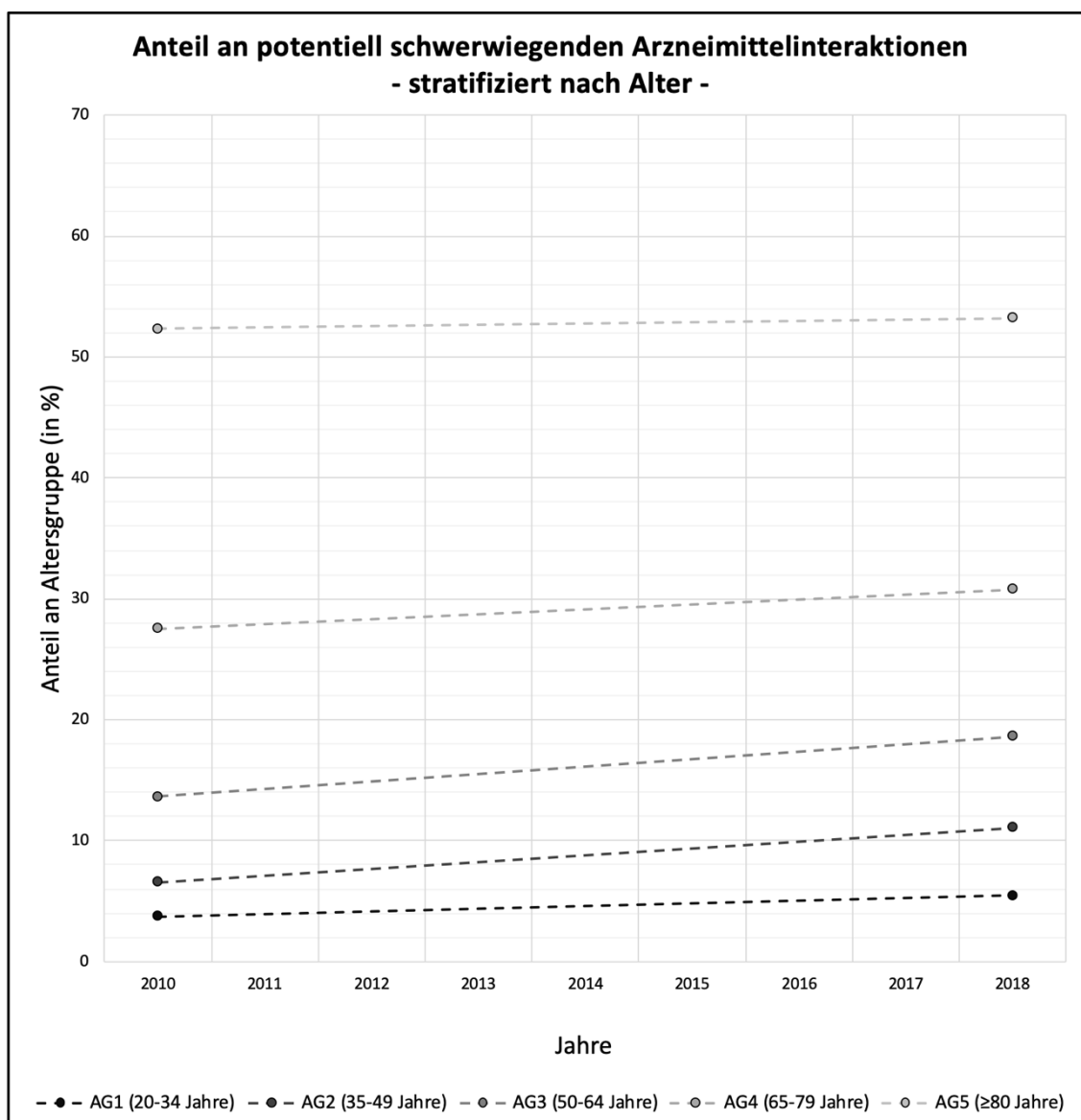


Abbildung 12: Altersspezifischer Trend der pAMI

Definition der pAMI als Interaktion mit „Stockley’s Schweregrad“ 1 und/oder 2, altersspezifisch unterteilt. Darstellung als Liniendiagramm. Angabe als relativer Anteil (in Prozent) an der jeweiligen Bevölkerungsgruppe für die Jahre 2010 und 2018.

4.3.2.3 Stratifizierung der pAMI nach Region

Abbildung 13 zeigt den Einfluss regionaler Unterschiede (Hausarztregistrierung in Fife oder Tayside) auf pAMI. Bei Einwohnern der Region Fife (16,52 %) traten pAMI durchschnittlich etwas häufiger auf als bei Einwohnern der Region Tayside (14,72 %, Differenz 1,80 %). Darüber hinaus ist zu erkennen, dass regionale Unterschiede für die Trendzunahme der pAMI irrelevant waren, da die Trendveränderungen in beiden Regionen annähernd parallel verliefen.

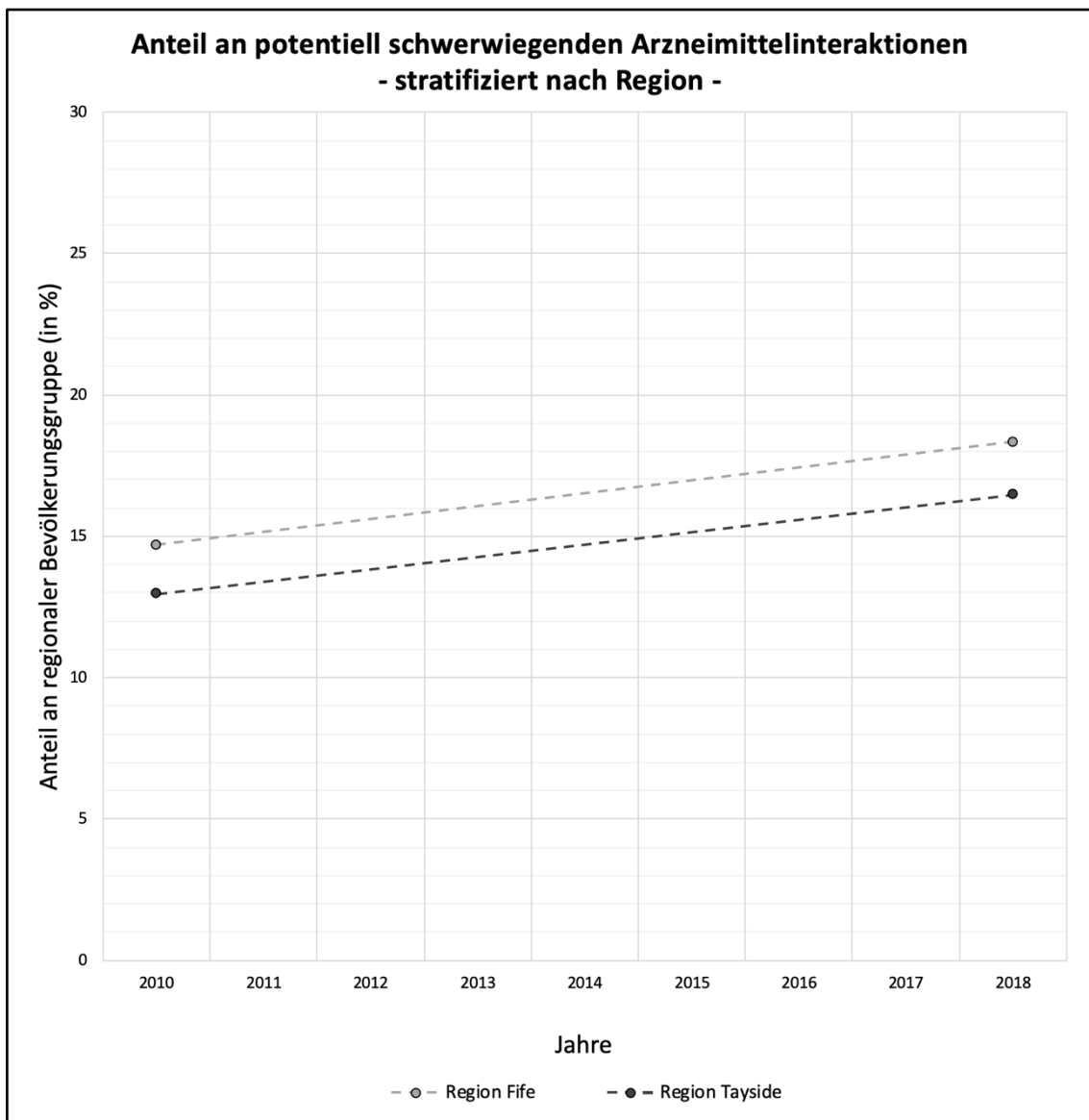


Abbildung 13: Regionaler Trend der pAMI

Definition der pAMI als Interaktion mit „Stockley’s Schweregrad“ 1 und/oder 2, unterteilt nach Region der Hausarztregistrierung. Darstellung als Liniendiagramm. Angabe als relativer Anteil (in Prozent) an der jeweiligen Bevölkerungsgruppe für die Jahre 2010 und 2018.

4.3.3 Analyse der Arzneimittelinteraktionen nach BNF-Kapiteln

Abschließend wird die Beteiligung der einzelnen Arzneimittelgruppen (BNF-Kapitel) an pAMI präsentiert.

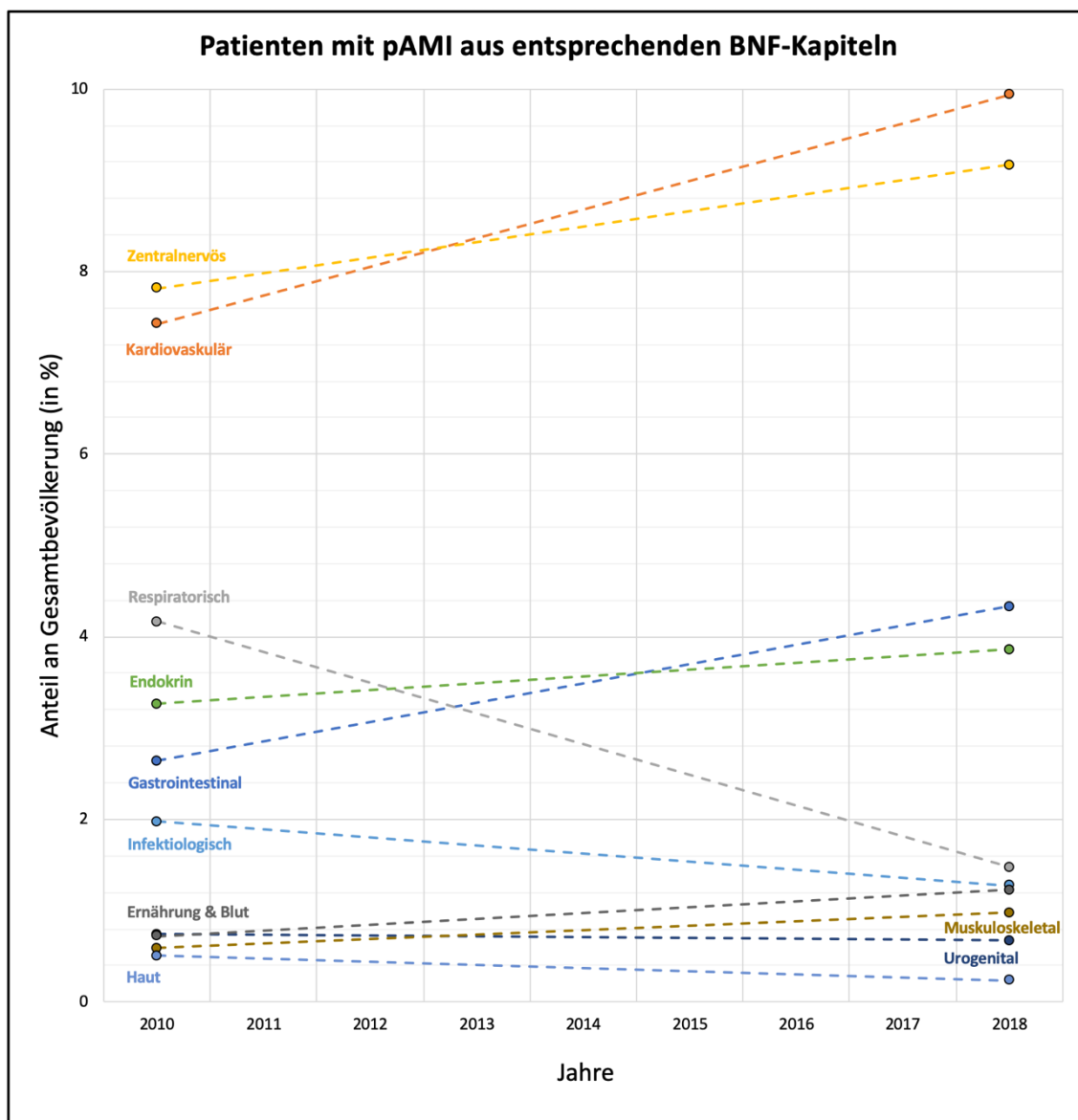


Abbildung 14: Zeittrend der an pAMI beteiligten BNF-Kapitel

Darstellung als Liniendiagramm. Angabe des relativen Anteils (in Prozent) der an pAMI beteiligten BNF-Kapitel an der Gesamtbevölkerung für die Jahre 2010 und 2018. Die BNF-Kapitel 8, 11 und 12 werden wegen zu geringer Werte nicht dargestellt.

Abbildung 14 und Tabelle 7 veranschaulichen, dass durchschnittlich circa jede zehnte Person eine pAMI mit kardiovaskulärer (8,68 %) bzw. zentralnervöser (8,49 %) Medikamentenbeteiligung pro Quartal erlitt. Dabei stieg der Anteil kardiovaskulärer Medikamente an pAMI um 2,51 % (von 7,43 % auf 9,94 %*, sRR, 1,34, 95 % CI, 1,33 – 1,35) und der Anteil zentralnervöser Medikamente um 1,35 % (von 7,82 % auf 9,17 %*, sRR, 1,17, 95 % CI, 1,16 – 1,18) zwischen 2010 und 2018 an. Die stärkste absolute Zunahme wurde abgesehen von den kardiovaskulären Medikamenten bei gastrointestinalen Medikamenten mit 1,69 % (von 2,64 % auf 4,33 %*, sRR 1,64, 95 % CI, 1,63 – 1,66) beobachtet. Die stärkste relative Zunahme wurde bei Medikamenten aus dem BNF-Kapitel Ernährung und Blut (von 0,72 % auf 1,23 %*, sRR 1,70, 95 % CI, 1,63 – 1,78) und bei

muskuloskelettalen Medikamenten (von 0,59 % auf 0,98 %*, sRR 1,66, 95 % CI, 1,60 – 1,73) festgestellt, deren Beteiligung an pAMI sich nahezu verdoppelte. Weniger relevant wurden respiratorische Medikamente (von 4,16 % auf 1,47 %*, sRR 0,35, 95 % CI, 0,35 – 0,36) und infektiologische Medikamente (von 1,97 % auf 1,27 %*, sRR 0,65, 95 % CI, 0,64 – 0,65), deren Anteil an pAMI sich im Studienzeitraum in etwa halbierte.

4.3.3.1 Interaktionspotential der einzelnen BNF-Kapitel

Das *Interaktionspotential* einer Arzneimittelgruppe beschreibt, mit welcher Wahrscheinlichkeit es bei der Verordnung eines Wirkstoffes aus einer Arzneimittelgruppe zum Auftreten einer pAMI kommt. (Es handelt sich somit um den Quotienten aus dem Patientenanteil mit mindestens einer pAMI des jeweiligen BNF-Kapitels (Dividend, siehe Tabelle 7) und dem Patientenanteil mit mindestens einem Wirkstoff des jeweiligen BNF-Kapitels (Divisor, siehe Tabelle 5)).

Tabelle 8 verdeutlicht, dass das Interaktionspotential zwischen den einzelnen BNF-Kapiteln deutlich variiert. Während bei durchschnittlich einem Drittel aller Patienten mit mindestens einem kardiovaskulären (0,34 %) oder zentralnervösen Medikament (0,31 %) eine entsprechende pAMI auftritt, interagieren Medikamente aus den BNF-Kapiteln Auge (0,04 %), Haut (0,03 %) und HNO (0,01 %) vergleichsweise kaum.

| | (1) Patientenanteil mit Wirkstoffgruppe des jeweiligen BNF-Kapitels | | | (2) Patientenanteil mit pAMI des jeweiligen BNF-Kapitels | | | Interaktionspotential * | | |
|----------------------|---|-------|--------------|--|------|-------------|-------------------------|------|-------------|
| | 2010 | 2018 | Mittelwert | 2010 | 2018 | Mittelwert | 2010 | 2018 | Gesamt |
| 1 (Gastrointestinal) | 20,14 | 21,44 | 21,54 | 2,64 | 4,33 | 3,49 | 0,13 | 0,21 | 0,16 |
| 2 (Kardiovaskulär) | 26,86 | 24,45 | 25,48 | 7,43 | 9,94 | 8,68 | 0,28 | 0,42 | 0,34 |
| 3 (Atmung) | 9,97 | 11,31 | 11,40 | 4,16 | 1,47 | 2,82 | 0,40 | 0,13 | 0,25 |
| 4 (Zentralnervös) | 26,45 | 27,30 | 27,34 | 7,82 | 9,17 | 8,49 | 0,30 | 0,34 | 0,31 |
| 5 (Infektiologisch) | 15,62 | 12,89 | 13,75 | 1,97 | 1,27 | 1,62 | 0,13 | 0,11 | 0,12 |
| 6 (Endokrin) | 14,20 | 14,34 | 14,24 | 3,26 | 3,86 | 3,56 | 0,23 | 0,28 | 0,25 |
| 7 (Urogenital) | 7,39 | 8,03 | 8,10 | 0,74 | 0,68 | 0,71 | 0,10 | 0,08 | 0,09 |
| 8 (Maligne & Immun) | 0,91 | 1,01 | 0,94 | 0,07 | 0,11 | 0,09 | 0,08 | 0,11 | 0,10 |
| 9 (Ernährung & Blut) | 6,17 | 7,39 | 6,96 | 0,72 | 1,23 | 0,98 | 0,12 | 0,17 | 0,14 |
| 10 (Muskuloskeletal) | 9,40 | 9,23 | 9,87 | 0,59 | 0,98 | 0,79 | 0,06 | 0,11 | 0,08 |
| 11 (Auge) | 3,68 | 3,60 | 3,98 | 0,15 | 0,20 | 0,17 | 0,04 | 0,06 | 0,04 |
| 12 (Hals-Nase-Ohr) | 4,46 | 5,12 | 5,17 | 0,05 | 0,02 | 0,03 | 0,01 | 0,00 | 0,01 |
| 13 (Haut) | 10,37 | 9,85 | 10,65 | 0,51 | 0,24 | 0,37 | 0,05 | 0,02 | 0,03 |

* Quotient aus (2) Patientenanteil mit mind. einer pAMI des jeweiligen BNF-Kapitels und (1) Patientenanteil mit mind. einer Wirkstoffgruppe des jeweiligen BNF-Kapitels

Tabelle 8: Interaktionspotential der einzelnen BNF-Kapitel

Angabe der Wahrscheinlichkeit (in Prozent) des Auftretens einer pAMI bei der Verordnung eines Wirkstoffes aus dem jeweiligen BNF-Kapitel. Vergleich zwischen 2010 und 2018 und im Gesamtdurchschnitt.

5. Diskussion

Über ein retrospektives, longitudinales Studiendesign wurden Routinedaten des NHS Scotland aus den geographisch konstanten Regionen Tayside und Fife aus den Jahren 2010 bis 2018 ausgewertet. Grundlage für die methodische Ausarbeitung waren klare Definitionen für Polypharmazie (fünf oder mehr Wirkstoffgruppen) und potentiell schwerwiegende Arzneimittelinteraktionen (pAMI), wobei für Letztere eine Interaktionstabelle mit allen pAMI auf Basis des pharmazeutischen Nachschlagewerks „Stockley’s Drug Interactions“ erstellt wurde (alle AMI mit „Stockley’s Schweregrad“ 1 und/oder 2). Ferner wurden zur Ermittlung signifikanter Trendwenden im Zeitraum von 2010 bis 2018 Joinpoint-Regressionsanalysen durchgeführt.

Die Ergebnisse dieser Arbeit schließen hierbei an die Studie „*The rising tide of polypharmacy and drug-drug interactions*“ von Guthrie et. al. aus dem Jahr 2015 an, welche eine starke Zunahme der Prävalenz von Polypharmazie und pAMI zwischen den Jahren 1995 und 2010 in der Region Tayside feststellte (11).

In dieser Arbeit ist es gelungen, an den damaligen Ergebnissen anzuknüpfen. Es ließ sich zeigen, dass die Prävalenz von Polypharmazie im Studienzeitraum von 2010 (22,9 % der Erwachsenen) bis 2018 (22,1 %) insgesamt leicht zurückging. Signifikante Trendwenden wurden in den Jahren 2013 und 2017 ermittelt. Trotz leicht sinkender Prävalenz von Polypharmazie stieg die Prävalenz von Erwachsenen mit mindestens einer pAMI zwischen 2010 (14,0 %) und 2018 (17,5 %) weiter an. Die Analyse einzelner patientenindividueller Faktoren (Alter, Geschlecht, Region) ergab, dass insbesondere bei den jüngeren Patienten unter 65 Jahren die Prävalenz von Polypharmazie und pAMI überproportional stark anstieg. Es fällt außerdem auf, dass Frauen im Durchschnitt deutlich mehr Polypharmazie und pAMI als Männer erhielten. Die Auswertung einzelner Arzneimittelgruppen (BNF-Kapitel) ergab, dass die meisten Personen Medikamente aus den kardiovaskulären (25,5 %) und zentralnervösen (27,3 %) Arzneimittelgruppen verordnet bekamen, wobei diese Arzneimittelgruppen auch durchschnittlich an den meisten pAMI beteiligt waren (8,7 % bzw. 8,5 %).

5.1 Methodische Diskussion

5.1.1 Studienpopulation

In dieser Arbeit wurden retrospektiv die Daten von ca. 600 000 Personen aus zwei schottischen *Health Boards* (NHS Tayside und NHS Fife) über einen Studienzeitraum von 2010 bis einschließlich 2018 ausgewertet (602 684 Personen in 2010 und 591 872 Personen in 2018). Die Größe der Datenerhebung umfasste dabei 11 % der Einwohnerzahl Schottlands, was als vergleichsweise große Studienpopulation mit einer hohen statistischen Teststärke (Power) zu bewerten ist. (Schottland hatte 2010 insgesamt 5,22 Millionen Einwohner und 2018 insgesamt 5,44 Millionen (47, 48)). Auch die Alters- und Geschlechterverteilung der Studienpopulation entspricht annähernd der Bevölkerungsstruktur Schottlands. Der durchschnittliche Frauenanteil entsprach mit 51 % exakt dem Frauenanteil Schottlands. Der Altersdurchschnitt stieg über den Studienzeitraum um 1,7 Jahre auf 51,5 Jahre an, womit er zwar über dem schottischen Altersdurchschnitt von 41,5 Jahren lag, allerdings wurden auch Personen unter 20 Jahren von dieser Studie ausgeschlossen (49). In Kombination mit dem ausgedehnten Beobachtungszeitraum von 9 Jahren kann somit von einer hohen Repräsentativität der Stichprobe ausgegangen werden.

Im Vergleich zur Vorgängerstudie von Guthrie et al. aus 2015 wurde durch den Einschluss eines zweiten *Health Boards (NHS Fife)* die Teilnehmerzahl nahezu verdoppelt, wodurch diese Studie ein ähnlich großes Patientenkollektiv wie vergleichbare populationsbezogenen Studien aus anderen Ländern aufweist (50-53). Eine genauere Gegenüberstellung mit diesen Studien erfolgt in Kapitel 5.2.1.2.

Es muss allerdings berücksichtigt werden, dass andere Studien sowohl aus Großbritannien als auch aus anderen Ländern eventuelle demographische Unterschiede oder strukturelle Abweichungen der Gesundheitssysteme aufweisen und so die Prävalenz von Polypharmazie und pAMI variieren kann.

5.1.2 Polypharmazie

5.1.2.1 Definition und Messbarkeit

In dieser Arbeit wurde *Polypharmazie* als das Vorhandensein von fünf oder mehr Wirkstoffgruppen innerhalb eines Quartals definiert und *exzessive Polypharmazie* als das Vorhandensein von zehn oder mehr Wirkstoffgruppen innerhalb eines Quartals. Eine 2017 durchgeführte systematische Überprüfung von Masnoon et al. zeigt, dass eine Mehrheit von 46,4 % aller bis dahin veröffentlichten Polypharmazie-Studien dieselbe Definition wählte (8). Eine aktuellere Übersichtsarbeit von Pazan et al. aus dem Jahr 2021 erzielte dieselben Ergebnisse (9). Die Wahl der Definition ermöglicht somit einen weitreichenden internationalen Vergleich.

Basierend auf der quartalsweisen Gliederung des HIC-Datensatzes, wurde in der vorliegenden Studie ein entsprechender Erhebungszeitraum von ebenfalls einem Quartal (90 Tagen) gewählt. Vorteile dieser kumulativen Messmethode sind, dass sie zum einen mit anderen Messmethoden (simultan, kontinuierlich) vergleichbar ist und zum anderen neben akuten auch chronische Medikationen erfasst (38, 39). Ein Nachteil dieser Methode ist, dass sie nicht zwischen parallelen und sequenziellen Verordnungen unterscheiden kann. Auch wenn damit die Punktprävalenz von Polypharmazie wahrscheinlich überschätzt wird, bleibt die longitudinale Betrachtung unter der Annahme eines zeitlich konstanten Messfehlers jedoch valide.

Übereinstimmende Resultate mit der Vorgängerstudie von Guthrie et al., welche mitunter Daten aus derselben geographischen Region (Tayside) untersuchte und die gleiche Definition von Polypharmazie und pAMI anwandte, lassen auf eine hohe Reliabilität dieser Studie schließen. Nichtsdestotrotz ist ein genauer Vergleich zwischen einzelnen Polypharmazie-Studien gerade wegen variierender Definitionen und Messmethoden nach wie vor schwierig. So zeigen Pazan et al. in ihrer Übersichtsarbeit auch, dass die Prävalenzwerte von Polypharmazie zum Teil erheblich abweichen und zwischen 4 % und 96,5 % variieren (9). Auch Masnoon et al. veranschaulichen, dass die Heterogenität unterschiedlicher Polypharmazie-Definitionen enorm ist (8). Monegat et al. demonstrieren, dass insbesondere die Messmethode der Polypharmazie einen starken Einfluss auf die Höhe der Ergebnisse hat. Alleine durch die Art der Polypharmazie-Messung wurden für dieselbe Beispielpopulation Prävalenzwerte zwischen 15 % (simultanes Messmodell) und 48 % (kumulatives Messmodell) errechnet (38).

Ferner muss bei der Interpretation der Ergebnisse beachtet werden, dass die Anzahl der abgegebenen Medikamente allein wenig über die Qualität der Medikation (angemessen oder unangemessen Polypharmazie) aussagt, wie von der WHO 2019 in ihrer Leitlinie „Arzneimittelsicherheit

in der Polypharmazie“ (*Medication Safety in Polypharmacy*) gefordert (10). Es ist zwar eine Aussage über den Trend in der ambulanten Arzneimittel-Therapiesicherheit möglich, die jeweiligen Risiken für den Einzelnen können jedoch nur vage abgeschätzt werden.

5.1.2.2 Limitationen des Datensatz

Um ambulante Gesundheitsdaten einer gesamten Bevölkerung auswerten zu können, wurde der zugrundeliegende Datensatz vom *Health Informatics Centres (HIC)* der *University of Dundee* in Schottland bezogen. Dieser umfasste Apothekenabrechnungsdaten und demographische Daten aus zwei schottischen *Health Boards* im Osten des Landes (*NHS Tayside* und *NHS Fife*) und bot den Vorteil, dass er aus einer konstanten geografische Population stammt und über einen längeren Zeitraum stets nach derselben Methode erfasst wurde.

Allerdings weisen Daten dieser Art auch Einschränkungen auf: So werden bei den Apothekenabrechnungsdaten OTC-Medikamente (z.B. manche Analgetika oder Antihistaminika), Medikamente aus der Naturheilkunde oder Nahrungsergänzungsmittel nicht oder nur zum Teil berücksichtigt. Auch Krankenhaus-Medikamente waren nicht im Datensatz enthalten. Non-Compliance oder selbst angesetzte Medikamente können ebenfalls nicht erfasst werden.

In Zusammenschau aller genannter Limitationen kann davon ausgegangen werden, dass die Punktprävalenz von Polypharmazie in jedem Quartal wahrscheinlich leicht überschätzt wird, die longitudinale Betrachtung jedoch unter der Annahme eines zeitlich konstanten Messfehlers valide bleibt.

5.1.3 Arzneimittelinteraktionen

5.1.3.1 Definition und Messbarkeit

Als *potentiell schwerwiegende Arzneimittelinteraktionen* (pAMI) wurden in dieser Arbeit Interaktionen definiert, denen im Nachschlagewerk „Stockley’s Drug Interactions“ der „Stockley’s Schweregrad“ 1 und/oder 2 zugeschrieben wurde. Die Auswertung erfolgte quartalsweise.

Die Verwendung von Nachschlagewerken ist eine etablierte Methode zur Identifikation von AMI (41). Viele britische Studien, wie z.B. die Vorgängerstudie von Guthrie et al., verwendeten wegen ihrer guten Verknüpfbarkeit zwischen Medikamenten und Interaktionen bisweilen die Interaktionstabellen der BNF (11, 42). Da für „Stockley’s Drug Interactions“ bei Gleichwertigkeit in Bezug auf Methodik und Umfang eine international weitere Verbreitung angenommen werden kann, diente es als Grundlage für diese Arbeit. Manche Interaktionsstudien wie z.B. eine von Hughes et al. aus 2021 bezogen sich sogar auf beide Nachschlagewerke zusammen (54).

Es muss bei dem Vergleich unterschiedlicher Interaktionsstudien allerdings beachtet werden, dass manche Studien an Stelle von Nachschlagewerken (z.B. „Stockley’s Drug Interactions“ oder BNF) auch Interaktionssoftwares (55), selbst zusammengestellte Listen (20) oder länderspezifische Datenbanken (56) verwenden. Folge ist eine mangelnde Vergleichbarkeit in der Prävalenz von pAMI (41).

Bei der Interpretation der Ergebnisse muss außerdem bedacht werden, dass die gezählten AMI *potentiell* sind und nicht zwangsläufig zu Schaden (*klinische AMI*) führen.

Hinzu kommt, dass analog zur Limitation der kumulativen Polypharmazie auch eine pAMI dann gezählt wurde, wenn beide Interaktionspartner innerhalb desselben Quartals aufgetreten sind. Eine parallele Einnahme oder eine Überschneidung muss jedoch nicht zwingend stattgefunden

haben, z.B. weil ein Medikament früher abgesetzt wurde und die Einnahme des anderen Medikaments erst danach erfolgte.

Die mit der Verwendung von Verschreibungsdaten (HIC-Datensatz) einhergehenden Limitationen (siehe Kapitel 5.1.2.2), dass z.B. manche Medikamente wie OTC-Medikamente nicht erfasst wurden, aber auch dass Dosierungen nicht bekannt waren, beeinträchtigen ebenfalls die Auswertung der AMI. Hinzu kommt, dass auch Lebensmittel (z.B. Grapefruit oder Alkohol) mit Arzneimitteln interagieren können, diese Interaktionen aber auch nicht ausgewertet werden konnten.

5.1.3.2 Limitationen der Interaktionstabelle

Weitere Einschränkungen in der Auswertung der pAMI wurden durch die Verwendung des Nachschlagewerkes „Stockley`s Drug Interactions“ und die Interaktionstabelle bedingt.

Manche in Stockley`s erwähnten Interaktionen waren ungenau oder sehr allgemein formuliert. So wurden beispielsweise manche Interaktionspartner um „... and related drugs“ erweitert, Interaktionspartner wurden als Alternative zum Wirkstoffnamen als „CYP-Induktoren“, „Inhibitoren“ oder „Substrate“ bezeichnet oder manche Interaktionen wurden über ihre Wirkung definiert (z.B. „*Drugs that prolong the QT interval with drugs that prolong the QT interval*“ oder „*CNS depressants with CNS depressants*“). Mithilfe individueller Regelungen (siehe Kapitel 3.2.3.1) wurden entsprechende Interaktionen ausgewertet.

Eine weitere Schwierigkeit bestand darin, Interaktionen mit mehreren zugewiesenen „Stockley`s Schweregraden“ nach ihrer jeweiligen Relevanz einzuordnen („Stockley`s Schweregrad“ 1 = lebensbedrohlich, 2 = überwachungspflichtig, 3 = potentiell, 4 = unbedenklich, siehe Tabelle 3). Es wurde die Regel angewandt, uneindeutige *pharmakokinetische* Interaktionen (definiert durch Stockley`s selbst oder durch eine Tabelle aller am Cytochrom-P450-System beteiligten Wirkstoffe (44)) weiter zu unterteilen und alle relevanten Unterinteraktionen einzeln zu übernehmen. Alle *pharmakodynamischen* Interaktionen (d.h. alle restlichen Interaktionen) wurden dem schwerwiegendsten „Stockley`s Schweregrad“ zugeschrieben.

Zusammenfassend wirken sich alle genannten Limitationen unterschiedlich stark auf die Punktprävalenzen von pAMI aus. Unter der Annahme eines zeitlich konstanten Messfehlers bleibt die longitudinale Betrachtung jedoch valide.

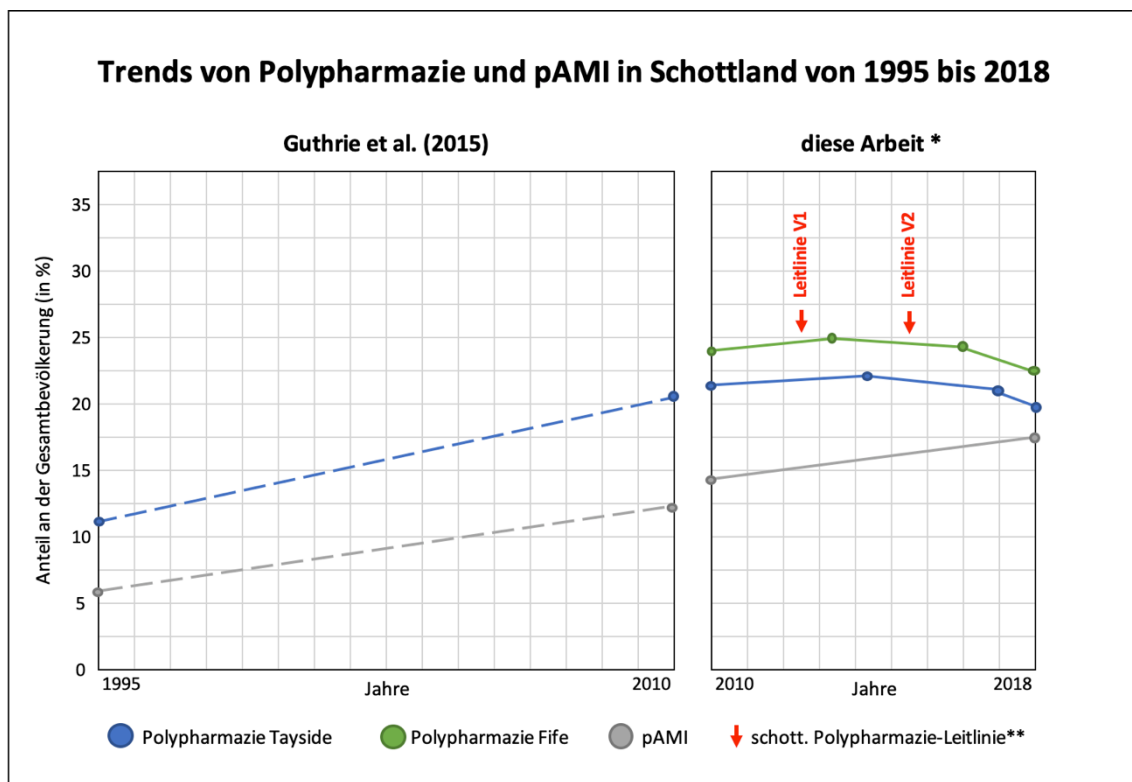
5.2 Inhaltliche Diskussion

5.2.1 Polypharmazie

5.2.1.1 Trend der Polypharmazie von 2010 bis 2018

In dieser Arbeit konnte festgestellt werden, dass der Anteil an Erwachsenen mit fünf oder mehr Wirkstoffgruppen im Studienzeitraum von 2010 (22,9 %) bis 2018 (22,1 %) insgesamt leicht zurückging. Signifikante Trendwenden wurden in den Jahren 2013 und 2017 ermittelt. Zwischen 2010 und 2013 stieg die Prävalenz von Polypharmazie an (QPC 0,4 %), zwischen 2013 und 2017 fiel sie leicht ab (-0,3 %), zwischen 2017 und 2018 viel sie verstärkt ab (-1,2 %). Der Anteil an Personen mit 10 oder mehr Wirkstoffgruppen blieb im Studienzeitraum (6,4 % in 2010 und 6,1 % in 2020) relativ konstant.

In Schottland knüpfen diese Studienergebnisse zeitlich an die von 1995 bis 2010 von Guthrie et al. durchgeführte Vorgängerstudie an (11). Diese zeigte eine Verdopplung von Polypharmazie von 11,4 % auf 20,8 % und eine Verdreifachung von exzessiver Polypharmazie von 1,7 % auf 5,8 %. Die zwischen 2010 und 2013 beobachtete Zunahme von Polypharmazie entspricht somit dem damaligen Trend, die ab 2013 einsetzende Stagnation und der anschließende Rückgang sprechen jedoch für eine neue Entwicklung in der ambulanten Arzneimittelversorgung Schottlands (siehe Abbildung 15).



* Alle Daten sind auf die Grundpopulation von 2010 (Quartal 1) alters- und geschlechtsstandardisiert

** "Polypharmacy Guidance Realistic prescribing" des NHS Scotland aus 2012 und 2015

Abbildung 15: Zeittrend von Polypharmazie und pAMI in Schottland von 1995 bis 2018

Darstellung des Zeittrends von Polypharmazie und pAMI im Zeitraum von 1995 bis 2010 (Guthrie et al., 2015 (11)) und von 2010 bis 2018 (diese Studie). Die roten Pfeile stellen die Veröffentlichungs- und Aktualisierungszeitpunkte der schottischen Polypharmazieleitlinie dar (34, 35).

5.2.1.2 Vergleich mit internationaler Literatur

Studien anderer Nationen variieren deutlich in ihren Ergebnissen, beschreiben aber mehrheitlich eine Zunahme der Prävalenz von Polypharmazie in den letzten zwanzig Jahren. Eine große schwedische Studie von Zhang et al. wertete die Daten aus dem nationalen Arzneimittelregister von ca. neun Millionen Schweden aus und zeigte, dass der Anteil der Personen mit fünf oder mehr Medikamenten von 2006 bis 2014 schwach von 16,6 % auf 19,0 % angestiegen ist (53). Eine niederländische Studie von Oktora et al. analysierte Verschreibungsdaten von 600 000 Erwachsenen und zeigte für den Zeitraum von 1999 bis 2014 ebenfalls eine Zunahme der Polypharmazie von 3,1 % auf 8,0 % (52). Studien aus der USA und Neuseeland stellten eine Zunahme von Polypharmazie für den Zeitraum von 2000 bis 2012 bzw. 2005 bis 2013 fest (50, 51). Es fällt jedoch auf, dass in beiden Ländern der Anstieg nach wenigen Jahren stagnierte (in der USA um 2004 und in Neuseeland um 2009) und auf einem konstanten Niveau stehen blieb. Eine auf Populationsdaten basierende Studie, die einen abnehmenden Trend von Polypharmazie (hier sechs oder mehr Medikamente) feststellte, stammt von Baek et al. aus Süd-Korea und beschreibt einen Rückgang von 48,4 % auf 42,9 % bei Erwachsenen im Zeitraum von 2002 bis 2013 (57).

Auch wenn die überwiegende Mehrheit der Studien von einer zunehmenden Prävalenz von Polypharmazie berichtet, gibt es auch Gründe, die eine Abnahme in Schottland plausibel erklären könnten:

So wurden hier frühzeitig die Probleme unangemessener Polypharmazie erkannt und Gegenmaßnahmen ergriffen. Als Vorreiter veröffentlichte der NHS Scotland im Jahr 2012 die „Polypharmazie-Leitlinie Realistisches Verschreiben“ (*Polypharmacy Guidance Realistic prescribing*) (34). Ein Jahr später, im Jahr 2013, verringerte sich die Anzahl abgegebener Medikamente in der ambulanten Versorgung signifikant. Der Verstärkung des Negativtrends 2017 gingen sowohl die erste Aktualisierung der Leitlinie von 2015 als auch eine 48-wöchige Intervention zur Reduktion von Hochrisikoverschreibungen bei Hausärzten in Tayside im Jahr 2016 voraus (35, 37).

Dass die meisten Studien der letzten zwanzig Jahre von einer zunehmenden Polypharmazie-Prävalenz berichten, kann auch daran liegen, dass die jeweiligen Beobachtungszeiträume überwiegend vor der Veröffentlichung nationaler Polypharmazieleitlinien liegen oder diese nur gering überschneiden. Beispielsweise umfasst die niederländische Studie von Oktora et al. einen Studienzeitraum von 1999 bis 2014, doch die erste nationale Leitlinie zum Umgang mit Polypharmazie „multidisziplinäre Leitlinie Polypharmazie bei älteren Menschen“ (*Multidisciplinaire richtlijn Polyfarmacie bij ouderen*) der niederländischen Hausärztervereinigung erschien erst im Mai 2012 (52, 58). Folglich dürften Auswirkungen erst in zukünftigen Studien zu sehen sein.

5.2.1.3 Einfluss einzelner Patientenfaktoren auf den Trend der Polypharmazie

Eine Analyse von Patientenfaktoren konnte zeigen, dass Geschlechtsunterschiede keinen Einfluss auf die Abnahme der Polypharmazie-Prävalenz hatten, denn die Entwicklung verlief bei Frauen und Männern nahezu parallel. Allerdings stellte sich heraus, dass der Anteil der Frauen mit Polypharmazie (26,4 %) durchschnittlich um 7,4 % höher lag als der Anteil der Männer (19,0 %).

Dass das weibliche Geschlecht ein Risikofaktor für Polypharmazie ist, wurde auch in anderen Studien bewiesen (11, 53). Ein möglicher Grund dafür, dass Frauen durchschnittlich mehr Medikamente einnehmen als Männer, ist eine erhöhte Lebenserwartung bei Frauen und somit ein

längeres Auftreten von chronischen Krankheiten (59). Zudem wenden sich Frauen bei Beschwerden möglicherweise früher an Gesundheitseinrichtungen (60) und nehmen vermehrt an Präventivprogrammen teil (61). Die Einnahme medikamentöser Kontrazeptiva begünstigt ebenfalls einen höheren Medikamentenkonsum bei Frauen.

Einen weiteren Grund für den Rückgang der Polypharmazie-Prävalenz und einen möglichen Zusammenhang mit der Einführung der schottischen Polypharmazie-Leitlinie zeigt die Analyse des Alters. So nahm die Anzahl der eingenommenen Medikamente nur bei den älteren Personen über 65 Jahren ab. Mit 5,6 % weniger Polypharmazie in 2018 als in 2010 war der Rückgang in dieser Altersgruppe besonders stark ausgeprägt (von 55,7 % auf 50,1 %). In der jüngeren Bevölkerung (unter 65 Jahren) hingegen nahm Polypharmazie um 0,5 % weiter zu (von 13,2 % auf 13,7 %).

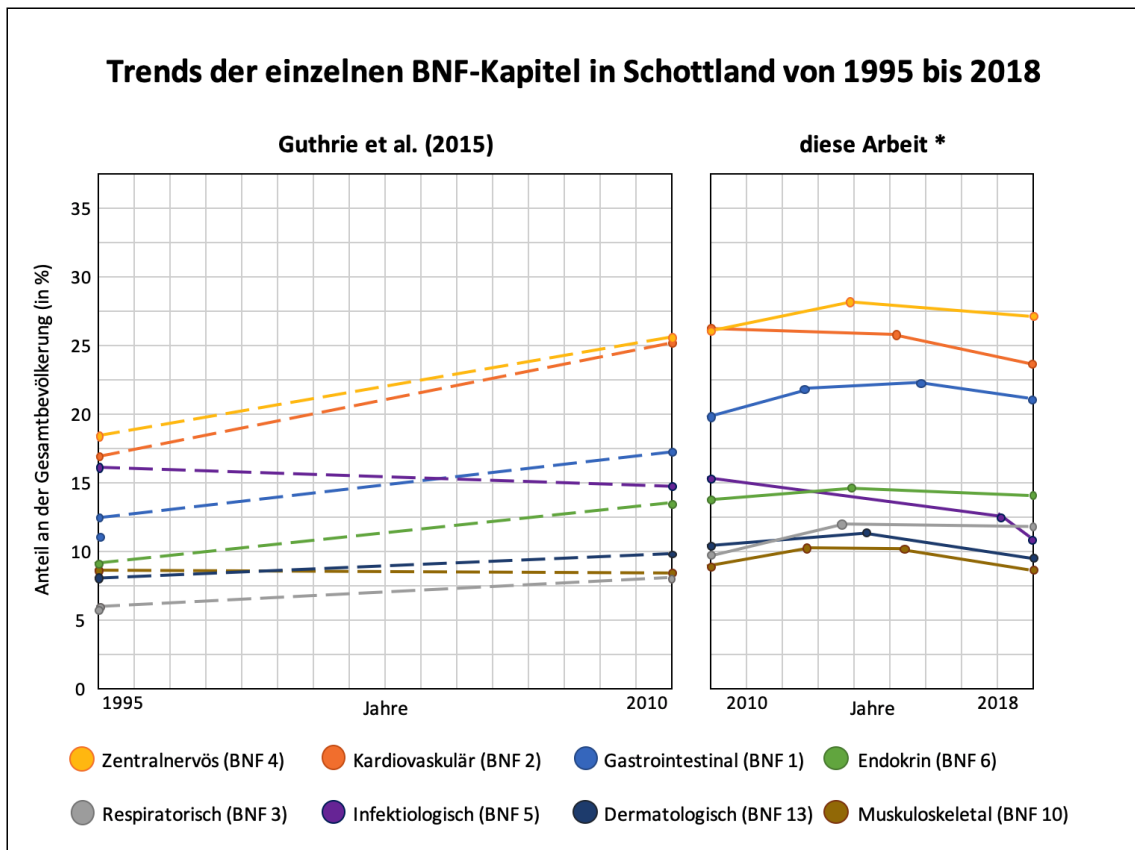
Diese Ergebnisse zeigen, dass der Rückgang der Polypharmazie-Prävalenz durch eine geringere Medikamenteneinnahme bei Personen über 65 Jahren herbeigeführt wurde. Und dies wiederum könnte mit der Einführung der Polypharmazie-Leitlinie in 2012 zusammenhängen, so waren die Zielgruppe dieses Programms Personen ab 70 Jahren (34-36).

Eine weitere Erkenntnis der Altersanalyse ist allerdings auch, dass Polypharmazie in den Jahren von 2010 bis 2018 überproportional stark bei jüngeren Personen zunahm. Dieser Trend wurde auch in amerikanischen, schwedischen oder niederländischen Studien beschrieben (50, 52, 53). Eine Erklärung hierfür ist, dass fehlenden oder nicht ausreichende Gegenmaßnahmen für dieses Patientenkollektiv eine weitere Zunahme von Polypharmazie zur Folge haben. Es gilt aber auch zu bedenken, dass Polypharmazie und Multimorbidität stark korrelieren und ein erheblicher Teil der multimorbiden Patienten jünger als 65 Jahre alt ist (6).

5.2.1.4 Einfluss einzelner Arzneimittelgruppen (BNF-Kapitel) auf den Trend der Polypharmazie

Neben patientenindividuellen Faktoren beeinflusste auch die Entwicklung der einzelnen Arzneimittelgruppen (BNF-Kapitel) den Trend der Polypharmazie unterschiedlich stark und liefert weitere Erklärungen für die Trendwende der Polypharmazie. Es konnte gezeigt werden, dass die meisten Personen Medikamente aus den kardiovaskulären (25,5 %) und zentralnervösen (27,3 %) Arzneimittelgruppen verordnet bekamen. Eine Trendanalyse der einzelnen BNF-Kapitel offenbarte, dass für den Anstieg der Polypharmazie-Prävalenz zwischen 2010 bis 2013 in Anbetracht ihrer Häufigkeit insbesondere eine Zunahme zentralnervöser (QPC 0,5 % bis 2013 Q4), gastrointestinaler (QPC 0,9 % bis 2012 Q2) und respiratorischer Medikamente (QPC 0,9 % bis 2013 Q3) ausschlaggebend war. Der Rückgang der Polypharmazie-Prävalenz zwischen 2013 bis 2018 hing besonders stark mit einer nachlassenden Verordnung kardiovaskulärer (QPC -0,6 % ab 2015 Q1) und infektiologischer (QPC -0,7) Medikamente zusammen.

Die einzige bekannte Studie, die Polypharmazie ebenfalls anhand von BNF-Kapiteln (1 bis 13) stratifizierte und somit einen allgemeinen Vergleich ermöglicht, stammt von Guthrie et al. aus Schottland (11). Diese beschrieb eine Zunahme von Medikamenten aus nahezu allen Arzneimittelgruppen (außer infektiologische und muskuloskelettale Medikamente) für den Zeitraum von 1995 bis 2010 (siehe Abbildung 16). Um Gemeinsamkeiten und Unterschiede im Trend mancher Arzneimittelgruppen mit den Ergebnissen von Guthrie et al. besser vergleichen zu können und um diesen Trend in den Kontext mit anderen Studienergebnissen setzen zu können (die z.B. nur einzelne Medikamente oder Medikamentengruppen beschreiben), erfolgt die weitere Diskussion auf Ebene der wichtigsten drei Arzneimittelgruppen:



* Alle Daten sind auf die Grundpopulation von 2010 (Quartal 1) alters- und geschlechtsstandardisiert

Abbildung 16: Zeittrend der einzelnen BNF-Kapitel in Schottland von 1995 bis 2018

Darstellung des Zeittrends der einzelnen BNF-Kapitel im Zeitraum von 1995 bis 2010 (Guthrie et al., 2015) und von 2010 bis 2018 (diese Studie).

Insbesondere der Rückgang *kardiovaskulärer* Medikamente um 2,4 % von 2010 bis 2018 war entscheidend an der Trendwende der Polypharmazie mitbeteiligt und steht im Kontrast zum Anstieg von 8,4 %, den Guthrie et al. von 1995 bis 2010 gemessen haben (11). Vergleichbare Studien aus der USA und den Niederlanden berichten ebenfalls noch von einer Zunahme kardiovaskulärer Medikamente für den Zeitraum von 2000 bis 2012 bzw. 1999 bis 2014 (50, 52). Eine mögliche Erklärung für den Rückgang kardiovaskulärer Medikamente in Schottland könnte an einer Besonderheit der 2012 veröffentlichten „Polypharmazie-Leitlinie Realistisches Verschreiben“ liegen, die Angemessenheit eines Medikaments u.a. anhand seiner „Number needed to treat“ (NNT) zu bewerten (35). Viele kardiologische Medikamente, die ältere Menschen im Rahmen einer Primär- oder Sekundärprophylaxe verschrieben bekommen, werden prophylaktisch eingesetzt und entfalten erst über einen längeren Zeitraum ihre Wirkung. Die schottische Leitlinie weist explizit auf diesen Umstand hin, belegt dies durch (entsprechend hohe) annualisierte NNTs und empfiehlt einen kritischen Umgang mit prophylaktisch wirksamen kardiologischen Arzneimitteln bei Patienten mit geringer (verbleibender) Lebenserwartung. Darüber hinaus wurde der Gebrauch von Acetylsalicylsäure (ASS) zur Primärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen durch das *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN) als zunehmend kritisch eingestuft. Dessen Leitlinie „Risikoabschätzung und Prävention von Herz-Kreislauf-Erkrankungen“ (*Risk estimation and the prevention of cardiovascular disease*) aus 2007 und deren Überarbeitung aus 2017 raten klar von einer ASS-Einnahme zur Prophylaxe kardiovaskulärer Ereignisse bei gesunden Erwachsenen (und Diabetikern ohne weitere Vorerkrankungen) ab und fordern zudem einen Verzicht auf strikte Blutdruck- und HbA1c-Kontrollen bei älteren Personen (62).

Die Zunahme *zentralnervöser* Medikamente besonders bei Personen unter 65 Jahren (von 21,3 % auf 23,4 %) ist ein Trend, der von vielen Studien in den letzten zwanzig Jahren ebenfalls beobachtet wurde (11, 50, 63). Eine mögliche Erklärung ist die Zunahme (der Diagnose) psychologischer Erkrankungen wie z.B. Depressionen oder Angststörungen, die mit einer vermehrten Verordnung zentralnervöser Medikamente wie z.B. Antidepressiva einhergeht (64, 65).

Die Zunahme *gastrointestinaler* Medikamente von 20,1 % auf 21,4 % ist wahrscheinlich auf eine vermehrte Verordnung von Protonenpumpen-Inhibitoren (PPI) zurückzuführen. Dieser Trend wurde ebenfalls durch andere Studien aus der USA, Schweden oder den Niederlanden belegt (50, 52, 53). Gründe hierfür sind einerseits verringerte Herstellungskosten für PPI (66) und andererseits ein steigender unangemessener Gebrauch, besonders bei geriatrischen Patienten (67-69).

Zusammenfassend kann man aus den Ergebnissen schließen, dass ein Zusammenhang zwischen der Einführung der schottischen Polypharmazie-Leitlinie 2012 und deren Überarbeitung 2015 und den Trendwenden in der Prävalenz von Polypharmazie 2013 und 2017 möglich ist. Insbesondere der starke Rückgang bei älteren Personen im Zielgruppenbereich der Leitlinie verdeutlicht diesen Umstand. Dennoch spielen auch Faktoren wie veröffentlichte Medikamentenstudien (z.B. über ASS), Prävalenzveränderungen einzelner Erkrankungen (z.B. Depression) oder veränderte Herstellungskosten einzelner Wirkstoffe (z.B. PPI) eine wichtige Rolle und beeinflussten die Entwicklung des Medikamentengebrauchs in der ambulanten Versorgung Schottlands darüber hinaus.

5.2.2 Arzneimittelinteraktionen

5.2.2.1 Trend der Arzneimittelinteraktionen von 2010 bis 2018

In dieser Studie ließ sich darstellen, dass der Anteil an Personen mit potentiell schwerwiegenden Arzneimittelinteraktionen (pAMI) um 3,5 % zwischen 2010 und 2018 zunahm. 14,0 % der Erwachsenen hatten in 2010 mindestens eine pAMI, verglichen mit 17,5 % in 2018 (sRR 1,25). Überproportional stark hat der Anteil an Personen mit mehreren pAMI zugenommen (von 7,2 % auf 10,1 %; sRR 1,40).

Guthrie et al. haben in ihrer Vorgängerstudie von 2015 gezeigt, dass sich zwischen 1995 und 2010 der Anteil an pAMI in der schottischen Bevölkerung mehr als verdoppelt hat (von 5,8 % in 1995 auf 13,0 % in 2010, jährliche Zunahme um 0,48 %) (11). In der vorliegenden Arbeit zeigt sich, dass sich dieser Trend zwischen 2010 und 2018 ähnlich fortsetzte (jährliche Zunahme um 0,44 %, siehe hierzu Abbildung 15).

5.2.2.2 Vergleich mit internationaler Literatur

Auch im internationalen Vergleich lässt sich eine ähnliche Entwicklung der Prävalenz von pAMI in den letzten zwanzig Jahren feststellen. Eine vergleichbare Studie von Moriarty et al. wertete beispielsweise Verschreibungsdaten von ca. einer halben Millionen Iren aus und zeigte eine Zunahme potentiell inadäquater Verschreibungen (PIP, *potentially inappropriate prescribing*, beinhalten neben pAMI auch Überdosierungen einzelner Medikamente) von 32,6 % in 1997 auf 37,3 % in 2012 (70). Andererseits konnten auch rückläufige Prävalenzen beobachtet werden. In einer weiteren irischen Studie von Byrne et al. wurden Gesundheitsdaten von ca. 300 000 Personen analysiert und eine Abnahme von Hochrisikoverschreibungen (HRI, adäquat zu PIP) von

21,9 % in 2011 auf 15,1 % in 2015 beschrieben (71). Dass unterschiedliche Definitionen und Messmethoden für Wechselwirkungen variable Prävalenzen für pAMI verursachen, beschreiben auch Gnjidic and Johnell in einer Übersichtsarbeit von 2013. Es wurden 30 unterschiedliche bevölkerungsbasierte Studien ausgewertet und Prävalenzwerte für pAMI zwischen 1,5 % bis 47,4 % ermittelt.

Viele Studien legen einen direkten Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Polypharmazie und AMI nahe (11, 70). Die vorliegende Arbeit konnte zeigen, dass die Prävalenz von pAMI aber auch dann weiter zunimmt, wenn die Prävalenz von Polypharmazie abnimmt. Dafür kann es mehrere Gründe geben:

Zum einen messen die meisten Polypharmazie-Studien, einschließlich dieser Studie, lediglich die Anzahl der abgegebenen Arzneimittel und errechnen daraus die Prävalenz der Polypharmazie (8, 9, 38). Die Anzahl der Medikamente lässt jedoch nicht unbedingt auf die Qualität der Medikation (angemessene oder unangemessene Polypharmazie) schließen (und somit auf das Vorliegen einer pAMI). Dies wird auch im Positionspapier der WHO „Arzneimittelsicherheit in der Polypharmazie“ (*Medication Safety in Polypharmacy*) aus dem Jahr 2019 betont (10). So ist es möglich, dass zwar die Gesamtzahl der verordneten Medikamente zurückgeht, *interaktionsreiche* Arzneimittel (z.B. Medikamente für das Zentralnervensystem (54)) aber weiter ansteigen. Dass dies auch eine Erklärung für das Verhalten von Polypharmazie und pAMI in dieser Studie sein könnte, zeigt eine Analyse der an pAMI beteiligten Arzneimittelgruppen (BNF-Kapitel) in Kapitel 5.2.2.4, die veranschaulicht, dass insbesondere eine Zunahme interaktionsreicher Arzneimittelgruppen (zentralnervöse, gastrointestinale und endokrine Medikamente) mit dem Anstieg der Prävalenz von pAMI zusammenhängt.

Ein weiterer Grund für das divergente Verhalten von Polypharmazie und pAMI könnte ein allgemein stärkerer Fokus auf dem Thema *Polypharmazie* als auf dem Thema *Arzneimittelinteraktionen* sein. Besonders Leitlinien wie z.B. die schottische Polypharmazie-Leitlinie aus 2012, konzentrieren sich eher auf eine Reduktion der Arzneimittelzahl als auf die Vermeidung von Arzneimittelwechselwirkungen (35). Es wäre möglich, dass deshalb die Anzahl der verordneten Medikamente in Schottland zurückging, die Anzahl der Interaktionen jedoch nicht.

Dass AMI allgemein in den letzten zwanzig Jahren zugenommen haben, könnte an einem nach wie vor unzureichenden Wissensstand von Therapeuten und Forschern im Umgang mit AMI liegen (11, 41, 70). Ein Zeichen hierfür ist, dass AMI beispielsweise oft nicht erkannt, fehlinterpretiert oder mit den Symptomen bestehenden Grunderkrankungen verwechselt werden (15). Außerdem wird ein angemessener Umgang mit AMI von vielen Leitlinien nicht ausreichend untersucht und thematisiert. Der Schwerpunkt liegt eher auf der Behandlung einzelner Erkrankung als auf der Behandlung einer Erkrankung im Kontext von Polypharmazie (6, 28, 30).

Abschließend könnte ein weiterer Erklärungsansatz für den kontinuierlichen Anstieg von pAMI sein, dass Konzepten zur Reduktion von AMI die nötige Effektivität fehlt. Eine an sich gute Möglichkeit, Interaktionen zu erkennen und zu reduzieren, sind Interaktionssoftwares (72). Diese weisen jedoch auch einige Schwachstellen auf, welche die Anwendung im klinischen Alltag erschweren. So werden Interaktionssoftwares von vielen verschiedenen Herstellern angeboten, sind teuer in der Anschaffung, unterscheiden sich qualitativ erheblich und sind teilweise lizenziert oder nur in manchen Ländern erhältlich (73). Auch die Sensitivität und Spezifität dieser Programme ist sehr unterschiedlich und eine Bedienung wird oft durch die Anzeige von zu vielen klinisch irrelevanten Interaktionen und einer daraus resultierenden „Alarmmüdigkeit“ (*alert fatigue*) erschwert

(73, 74). Trotz des enormen Potentials durch Interaktionssysteme sind deren Effekte auf die Praxis durchaus optimierbar und weitere Strategien sind notwendig, um die Arzneimitteltherapiesicherheit nachhaltig verbessern zu können.

5.2.2.3 Einfluss einzelner Patientenfaktoren auf den Trend der Arzneimittelinteraktionen

Diese Studie zeigt auch, dass pAMI mit unterschiedlichen Patientenfaktoren zusammenhängen und die Zunahme von pAMI in unterschiedlichen Bevölkerungsgruppen unterschiedlich stark ausgeprägt war. Es wurde ermittelt, dass pAMI besonders häufig bei Frauen und bei älteren Menschen vorkamen. Diese Tatsache wurde bereits in anderen Studien belegt (11, 54, 55). Die Trendanalyse zeigt aber auch, dass der relative Anstieg der pAMI zwischen 2010 (8,1 %) und 2018 (11,9 %) besonders stark bei Personen unter 65 Jahren ausgeprägt war (sRR 1,47). Damit schließen diese Ergebnisse an den vorliegenden Ergebnissen zur Polypharmazie an (siehe Kapitel 5.2.1.3). In älteren Bevölkerungsgruppen, in welchen die Prävalenz von Polypharmazie deutlich zurückging, stieg auch die Prävalenz von pAMI deutlich geringer an (von 34,1 % auf 36,7 %, sRR 1,07).

In Zusammenschau mit Kapitel 5.2.1.3 ist somit zu erkennen, dass Polypharmazie und pAMI ein zunehmendes Problem insbesondere bei jüngeren Personen darstellen. Ein Anstieg von Multimorbidität und fehlende bzw. nicht ausreichende Gegenmaßnahmen für dieses Patientenkollektiv dürften diesen Trend erklären (mehr hierzu siehe Kapitel 5.2.1.3). Um effektiv die Prävalenz von Polypharmazie und pAMI in der Gesamtbevölkerung reduzieren zu können, müssen folglich auch jüngere Altersgruppen bei der Anwendung von Leitlinien berücksichtigt werden.

5.2.2.4 Einfluss einzelner Arzneimittelgruppen (BNF-Kapitel) auf den Trend der Arzneimittelinteraktionen

In Kapitel 5.2.2.2 wurde bereits argumentiert, dass der Anstieg besonders *interaktionsreicher* Arzneimittel bzw. Arzneimittelgruppen zu einem Gesamtanstieg der Prävalenz von pAMI trotz sinkender Arzneimittelverordnungen geführt haben könnte. Die Analyse der pAMI nach BNF-Kapiteln soll diesen Aspekt verdeutlichen:

Die vorliegende Studie konnte zeigen, dass in 2010 am häufigsten Arzneimittel für das Herz-Kreislauf-System (7,43 % der Erwachsenen) und das Zentralnervensystem (7,82 %) an pAMI beteiligt waren. Die Prävalenz beider Arzneimittelgruppen ist im Studienzeitraum bis 2018 weiter angestiegen (9,94 % bzw. 9,17 %; sRR 1,64 und 1,17). Es gab auch größere relative, aber kleinere absolute Zunahmen von Wechselwirkungen im Zusammenhang mit gastrointestinalen Medikamenten (von 2,65 % auf 4,33 %; sRR 1,64) und muskuloskelettalen Medikamenten (von 0,59 % auf 0,98 %; sRR 1,66). Abgenommen haben insbesondere Wechselwirkungen im Zusammenhang mit respiratorischen Medikamenten (von 4,16 % auf 1,47 %, sRR 0,35) und infektiologischen Medikamenten (von 1,97 % auf 1,27 %, sRR 0,65).

Wie bereits in Kapitel 5.2.1.4 erwähnt, stammt die einzige bekannte Studie, die pAMI ebenfalls anhand von BNF-Kapiteln (1 bis 13) stratifizierte und somit einen allgemeinen Vergleich ermöglicht, von Guthrie et al.. Bei einer Gegenüberstellung der Ergebnisse ist zu erkennen, dass der ermittelte Trend der jeweiligen BNF-Kapitel in dieser Studie mehrheitlich dem damaligen Trend entspricht (11). Dass kardiovaskuläre und zentralnervöse Medikamente besonders häufig an Wechselwirkungen beteiligt sind, zeigt neben Guthrie et al. auch eine Studie von Hughes et al.

aus Irland, die darlegt, dass etwa ein Viertel der älteren Studienteilnehmer (über 70 Jahre) mindestens eine potentiell schwerwiegende kardiovaskuläre oder zentralnervöse AMI erhielt (11, 54).

Ein möglicher Grund für das divergente Verhalten von Polypharmazie und pAMI könnte sein, dass Arzneimittel aus den gastrointestinalen, kardiovaskulären, zentralnervösen und endokrinen BNF-Kapiteln besonders häufig verordnet wurden und pAMI mit Beteiligung dieser Arzneimittelgruppen überproportional häufig auftreten (bzw. das höchste *Interaktionspotential* haben, siehe Kapitel 4.3.3.1). Die zwischen 2010 und 2018 beobachtete Zunahme von gastrointestinalen, zentralnervösen und endokrinen Arzneimitteln (trotz sinkender Arzneimittelverordnungen insgesamt) führt folglich auch zu einem überproportionalen Anstieg in der Prävalenz der pAMI. Dass manche Medikamente über die Zeit anteilig weniger verordnet wurden (so z.B. kardiovaskuläre Medikamente), deren Beteiligung an Wechselwirkungen allerdings trotzdem zunahm, ist damit zu erklären, dass auch ein zunehmender Anteil der Interaktionspartner (insbesondere zentralnervöser und gastrointestinaler Medikamente) einen Anstieg der gemeinsamen Wechselwirkungen bedingen kann.

Zusammenfassend kann man sagen, dass trotz der Einführung der schottischen Polypharmazie-Leitlinie 2012 und der rückläufigen Anzahl von Arzneimittelverordnungen die Prävalenz von pAMI im gesamten Studienzeitraum von 2010 bis 2018 weiter anstieg (34). Besonders die Zunahme interaktionsreicher Arzneimittel und Arzneimittelgruppen (zentralnervöse Medikamente wie z.B. Antidepressiva oder gastrointestinale Medikamente z.B. PPI), unzureichende einschlägige Leitlinien und fehlende effektive Verbesserungsstrategien (z.B. Interaktionssoftwares) dürften diesen Trend begünstigt haben.

6. Schlussfolgerung

In dieser Arbeit sollte der Frage nachgegangen werden, wie sich die Prävalenz von Polypharmazie und potentiell schwerwiegenden Arzneimittelinteraktionen im Zeitraum von 2010 bis 2018 in den schottischen Regionen Tayside und Fife entwickelt hat. Außerdem sollten mittels Joinpoint-Regressionsanalysen signifikante Trendwenden in der Entwicklung von Polypharmazie ermittelt werden, um mögliche Veränderungen durch die Einführung einer nationalen Polypharmazie-Leitlinie (seit 2012) in Schottland beurteilen zu können.

Die Untersuchung hat gezeigt, dass die Prävalenz von Polypharmazie im Studienzeitraum leicht zurückging. Signifikante Trendwenden wurden in den Jahren 2013 und 2017 ermittelt. Trotz der rückläufigen Anzahl verordneter Medikamente stieg die Prävalenz von Erwachsenen mit mindestens einer pAMI weiter an. Die Analyse einzelner patientenindividueller Faktoren (Alter, Geschlecht, Region) ergab, dass insbesondere bei den jüngeren Patienten unter 65 Jahren Polypharmazie und pAMI überproportional stark anstiegen. Die Auswertung einzelner Arzneimittelgruppen (BNF-Kapitel) ergab, dass besonders Medikamente und Wechselwirkungen aus dem zentralnervösen (z.B. Antidepressiva) und gastrointestinalen (z.B. PPI) Bereich deutlich zunahmen, die Anzahl kardiovaskulärer Medikamente hingegen abnahm.

Es kann das Fazit gezogen werden, dass ein Zusammenhang zwischen der Einführung der schottischen Polypharmazie-Leitlinie 2012, deren Überarbeitung 2015 und den Trendwenden in der Prävalenz von Polypharmazie 2013 und 2017 zu bestehen scheint. Dieser Zusammenhang wird auch dadurch verdeutlicht, dass insbesondere ältere Patienten als entsprechende Zielgruppe der Leitlinie weniger Polypharmazie erhielten. Daraus lässt sich schließen, dass Polypharmazie-Leitlinien das Potential besitzen, die Anzahl der Arzneimittelverordnungen pro Person zu senken. Es zeigt sich allerdings auch, dass das Auftreten potentiell schwerwiegende Arzneimittelinteraktionen und somit der Anteil unangemessener Polypharmazie durch die Einführung der Leitlinien kaum beeinflusst wurde. Eine Verbesserung der Arzneimittel-Therapiesicherheit ist somit fraglich. Ferner wird deutlich, dass vor allem jüngere Personen (unter 65 Jahren), die bisweilen wenig Beachtung durch Programme und Maßnahmen zur Reduktion von Polypharmazie fanden, besonders von diesen profitieren würden, denn die Prävalenz von Polypharmazie und pAMI ist in diesem Altersspektrum überproportional stark angestiegen.

Zukünftige Forschung könnte an dem Positionspapier der WHO „Arzneimittelsicherheit in der Polypharmazie“ (*Medication Safety in Polypharmacy*) aus 2019 anknüpfen und einheitliche Definitionen und Messmethoden für Polypharmazie und pAMI etablieren. Ein vermehrter Fokus auf einer qualitativen Interpretation von Polypharmazie und weniger auf einer numerisch-quantitativen Definition wäre sinnvoll, um Maßnahmen gegen Polypharmazie und deren Folgen zielgerichteter gestalten zu können. Dadurch könnte man möglicherweise nicht nur die Anzahl verordneter Medikamente senken, sondern auch die damit einhergehenden Arzneimittelinteraktionen reduzieren. In Hinblick auf die zunehmende Prävalenz von Polypharmazie und pAMI bei Personen unter 65 Jahren könnte es zudem sinnvoll sein, die Zielgruppe etablierter Polypharmazie-Leitlinien zu erweitern. So könnte bei einem noch größeren Bevölkerungsanteil die Arzneimittel-Therapiesicherheit in der ambulanten Versorgung verbessert werden.

Letztlich sind weitere Studien empfehlenswert, um zum einen mögliche Effekte der zuletzt veröffentlichten dritten Version der schottischen Polypharmazie-Leitlinie aus 2019 und zum andern die Effektivität veröffentlichter Leitlinien zum Thema Polypharmazie aus anderen Ländern beurteilen zu können.

Literaturverzeichnis

1. Roser M, Ortiz-Ospina E, Ritchie H. Life expectancy: OurWorldInData.org; 2019 [aktualisiert am 07.2022; zitiert am 12.2021]. Verfügbar unter: <https://ourworldindata.org/life-expectancy>.
2. Urnersbach B. Großbritannien: Durchschnittsalter der Bevölkerung von 1950 bis 2020 und Prognosen bis 2050: statista GmbH; 2019 [aktualisiert am 07.2022; zitiert am 12.2021]. Verfügbar unter: <https://de.statista.com/statistik/daten/studie/200671/umfrage/durchschnittsalter-der-bevoelkerung-in-grossbritannien>.
3. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Multimorbidity: clinical assessment and management. London; 2016.
4. Marengoni A, Angleman S, Melis R, Mangialasche F, Karp A, Garmen A, Meinow B, Fratiglioni L. Aging with multimorbidity: a systematic review of the literature. *Ageing Res Rev.* 2011;10(4):430-9.
5. Violan C, Foguet-Boreu Q, Flores-Mateo G, Salisbury C, Blom J, Freitag M, Glynn L, Muth C, Valderas JM. Prevalence, determinants and patterns of multimorbidity in primary care: a systematic review of observational studies. *PLoS One.* 2014;9(7):e102149.
6. Barnett K, Mercer SW, Norbury M, Watt G, Wyke S, Guthrie B. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study. *Lancet.* 2012;380(9836):37-43.
7. Köberlein J, Jürges H. Multimorbidity, incentives and the use of health services in Europe. Börsch-Supan A, Brandt M, Litwin H, Weber G, Editoren. Berlin: de Gruyter; 2013. 243–52 S.
8. Masnoon N, Shakib S, Kalisch-Ellett L, Caughey GE. What is polypharmacy? A systematic review of definitions. *BMC Geriatr.* 2017;17(1):230.
9. Pazan F, Wehling M. Polypharmacy in older adults: a narrative review of definitions, epidemiology and consequences. *Eur Geriatr Med.* 2021;12(3):443-52.
10. World Health Organisation. Medication Safety in Polypharmacy. Geneva; 2019.
11. Guthrie B, Makubate B, Hernandez-Santiago V, Dreischulte T. The rising tide of polypharmacy and drug-drug interactions: population database analysis 1995-2010. *BMC Med.* 2015;13:74.
12. Lin CF, Wang CY, Bai CH. Polypharmacy, aging and potential drug-drug interactions in outpatients in Taiwan: a retrospective computerized screening study. *Drugs Aging.* 2011;28(3):219-25.
13. Gandhi TK, Weingart SN, Borus J, Seger AC, Peterson J, Burdick E, Seger DL, Shu K, Federico F, Leape LL, Bates DW. Adverse drug events in ambulatory care. *N Engl J Med.* 2003;348(16):1556-64.
14. Kongkaew C, Hann M, Mandal J, Williams SD, Metcalfe D, Noyce PR, Ashcroft DM. Risk factors for hospital admissions associated with adverse drug events. *Pharmacotherapy.* 2013;33(8):827-37.
15. Shah BM, Hajjar ER. Polypharmacy, adverse drug reactions, and geriatric syndromes. *Clin Geriatr Med.* 2012;28(2):173-86.
16. Davies EA, O'Mahony MS. Adverse drug reactions in special populations - the elderly. *Br J Clin Pharmacol.* 2015;80(4):796-807.
17. Hubbard RE, O'Mahony MS, Woodhouse KW. Medication prescribing in frail older people. *Eur J Clin Pharmacol.* 2013;69(3):319-26.
18. Elliott R. Non-adherence to medicines: not solved but solvable. *J Health Serv Res Policy.* 2009;14(1):58-61.
19. Cunningham BA, Marsteller JA, Romano MJ, Carson KA, Noronha GJ, McGuire MJ, Yu A, Cooper LA. Perceptions of health system orientation: quality, patient centeredness, and cultural competency. *Med Care Res Rev.* 2014;71(6):559-79.

20. Johnell K, Klarin I. The relationship between number of drugs and potential drug-drug interactions in the elderly: a study of over 600,000 elderly patients from the Swedish Prescribed Drug Register. *Drug Saf.* 2007;30(10):911-8.
21. Haider SI, Johnell K, Thorslund M, Fastbom J. Trends in polypharmacy and potential drug-drug interactions across educational groups in elderly patients in Sweden for the period 1992 - 2002. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2007;45(12):643-53.
22. Karow T, Lang-Roth R. *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie.* 25. Auflage ed. Pulheim: Karow, T.; 2017.
23. Van Spall HG, Toren A, Kiss A, Fowler RA. Eligibility criteria of randomized controlled trials published in high-impact general medical journals: a systematic sampling review. *Jama.* 2007;297(11):1233-40.
24. Masoudi FA, Havranek EP, Wolfe P, Gross CP, Rathore SS, Steiner JF, Ordin DL, Krumholz HM. Most hospitalized older persons do not meet the enrollment criteria for clinical trials in heart failure. *Am Heart J.* 2003;146(2):250-7.
25. Travers J, Marsh S, Caldwell B, Williams M, Aldington S, Weatherall M, Shirtcliffe P, Beasley R. External validity of randomized controlled trials in COPD. *Respir Med.* 2007;101(6):1313-20.
26. Saunders C, Byrne CD, Guthrie B, Lindsay RS, McKnight JA, Philip S, Sattar N, Walker JJ, Wild SH. External validity of randomized controlled trials of glycaemic control and vascular disease: how representative are participants? *Diabet Med.* 2013;30(3):300-8.
27. Hughes LD, McMurdo ME, Guthrie B. Guidelines for people not for diseases: the challenges of applying UK clinical guidelines to people with multimorbidity. *Age Ageing.* 2013;42(1):62-9.
28. Guthrie B, Payne K, Alderson P, McMurdo ME, Mercer SW. Adapting clinical guidelines to take account of multimorbidity. *Bmj.* 2012;345:e6341.
29. Boyd CM, Darer J, Boulton C, Fried LP, Boulton L, Wu AW. Clinical practice guidelines and quality of care for older patients with multiple comorbid diseases: implications for pay for performance. *Jama.* 2005;294(6):716-24.
30. Ornstein SM, Nietert PJ, Jenkins RG, Litvin CB. The prevalence of chronic diseases and multimorbidity in primary care practice: a PPRNet report. *J Am Board Fam Med.* 2013;26(5):518-24.
31. OECD/European Union. *Health at a Glance: Europe 2020: State of Health in the EU Cycle.* Paris: OECD Publishing; 2020.
32. IMS Institute for Healthcare Informatics. *Advancing the Responsible Use of Medicines: Applying levers for change.* Parsippany; 2012.
33. World Health Organization. *Medication Without Harm - Global Patient Safety Challenge on Medication Safety.* Geneva; 2017.
34. Scottish Government Model of Care Polypharmacy Working Group. *Polypharmacy Guidance, 1st Edition.* Edinburgh: Scottish Government; 2012.
35. Scottish Government Model of Care Polypharmacy Working Group. *Polypharmacy Guidance, 2nd Edition.* Edinburgh: Scottish Government; 2015.
36. Scottish Government Model of Care Polypharmacy Working Group. *Polypharmacy Guidance, Realistic Prescribing, 3rd Edition.* Edinburgh: Scottish Government; 2018.
37. Dreischulte T, Donnan P, Grant A, Hapca A, McCowan C, Guthrie B. Safer Prescribing - A Trial of Education, Informatics, and Financial Incentives. *N Engl J Med.* 2016;374(11):1053-64.
38. Monégat M, Sermet C, Perronnin M, Rococo E. Polypharmacy: Definitions, Measurement and Stakes Involved: Review of the Literature and Measurement Tests. *Idres.* 2014;204.
39. Fincke BG, Snyder K, Cantillon C, Gaehde S, Standring P, Fiore L, Brophy M, Gagnon DR. Three complementary definitions of polypharmacy: methods, application and comparison of findings in a large prescription database. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2005;14(2):121-8.

40. Preston CL, Baxter K. Stockley's Drug Interactions. London: Pharmaceutical Press; 2019.
41. Gnjidic D, Johnell K. Clinical implications from drug-drug and drug-disease interactions in older people. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2013;40(5):320-5.
42. British Medical Association, Royal Pharmaceutical Society. British National Formulary 61. London: BMJ Group and Pharmaceutical Press; 2011.
43. Medicines Complete. Stockley's Drug Interactions London: Pharmaceutical Press; 2022 [aktualisiert am 07.2022; zitiert am 06.2020]. Verfügbar unter: <https://about.medicinescomplete.com/publication/stockleys-drug-interactions>.
44. Flockhart D. Drug Interactions Flockhart Table: Indiana University; 2021 [aktualisiert am 07.2022; zitiert am 07.2020]. Verfügbar unter: <https://drug-interactions.medicine.iu.edu/MainTable.aspx>.
45. Schoenbach VJ, Rosamond WD. Understanding the Fundamentals of Epidemiology. Chapel Hill: University of North Carolina; 2000. 129 - 61 S.
46. Clopper CJ, Pearson ES. The use of confidence or fiducial limits illustrated in the case of the binomial. *Biometrika*. 1934;26(4):404-13.
47. National Records of Scotland. Scotland's Population 2018 – The Registrar General's Annual Review of Demographic Trends. Edinburgh; 2019.
48. National Records of Scotland. Scotland's Population 2010 – The Registrar General's Annual Review of Demographic Trends. Edinburgh; 2011.
49. AdminStat. Karten, Analysen und Statistiken zur ansässigen Bevölkerung - Region Scotland: UrbiStat S.r.l.; 2022 [aktualisiert am 07.2022; zitiert am 11.2021]. Verfügbar unter: https://ugeo.urbistat.com/AdminStat/de/uk/demografia/dati-sintesi/scotland/2/2#LnkNoteSummary1_note
50. Kantor ED, Rehm CD, Haas JS, Chan AT, Giovannucci EL. Trends in Prescription Drug Use among Adults in the United States from 1999-2012. *Jama*. 2015;314(17):1818-31.
51. Nishtala PS, Salahudeen MS. Temporal Trends in Polypharmacy and Hyperpolypharmacy in Older New Zealanders over a 9-Year Period: 2005–2013. *Gerontology*. 2015;61(3):195-202.
52. Oktora MP, Denig P, Bos JHJ, Schuiling-Veninga CCM, Hak E. Trends in polypharmacy and dispensed drugs among adults in the Netherlands as compared to the United States. *PLoS One*. 2019;14(3):e0214240.
53. Zhang N, Sundquist J, Sundquist K, Ji J. An Increasing Trend in the Prevalence of Polypharmacy in Sweden: A Nationwide Register-Based Study. *Front Pharmacol*. 2020;11:326.
54. Hughes JE, Russo V, Walsh C, Menditto E, Bennett K, Cahir C. Prevalence and Factors Associated with Potential Drug-Drug Interactions in Older Community-Dwelling Adults: A Prospective Cohort Study. *Drugs Aging*. 2021;38(11):1025-37.
55. Santos TRA, Silveira EA, Pereira LV, Provin MP, Lima DM, Amaral RG. Potential drug-drug interactions in older adults: A population-based study. *Geriatr Gerontol Int*. 2017;17(12):2336-46.
56. Nobili A, Pasina L, Tettamanti M, Lucca U, Riva E, Marzona I, Monesi L, Cucchiani R, Bortolotti A, Fortino I, Merlino L, Walter Locatelli G, Giuliani G. Potentially severe drug interactions in elderly outpatients: results of an observational study of an administrative prescription database. *J Clin Pharm Ther*. 2009;34(4):377-86.
57. Baek YH, Shin JY. Trends in polypharmacy over 12 years and changes in its social gradients in South Korea. *PLoS One*. 2018;13(9):e0204018.
58. Nederlands Huisartsen Genootschap. Multidisciplinaire richtlijn polyfarmacie bij ouderen. Utrecht; 2012.
59. Kontis V, Bennett JE, Mathers CD, Li G, Foreman K, Ezzati M. Future life expectancy in 35 industrialised countries: projections with a Bayesian model ensemble. *Lancet*. 2017;389(10076):1323-35.

60. Santalucia P, Franchi C, Djade CD, Tettamanti M, Pasina L, Corrao S, Salerno F, Marengoni A, Marcucci M, Nobili A, Mannucci PM. Gender difference in drug use in hospitalized elderly patients. *Eur J Intern Med.* 2015;26(7):483-90.
61. Granger BB, Ekman I, Granger CB, Ostergren J, Olofsson B, Michelson E, McMurray JJ, Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K. Adherence to medication according to sex and age in the CHARM programme. *Eur J Heart Fail.* 2009;11(11):1092-8.
62. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Risk estimation and the prevention of cardiovascular disease. Edinburgh: SIGN; 2017.
63. Munoz-Arroyo R, Sutton M, Morrison J. Exploring potential explanations for the increase in antidepressant prescribing in Scotland using secondary analyses of routine data. *Br J Gen Pract.* 2006;56(527):423-8.
64. Scottish Government. The Scottish Health Survey: A National Statistics Publication for Scotland 2019 Edition. Edinburgh; 2020.
65. Hafferty JD, Wigmore EM, Howard DM, Adams MJ, Clarke TK, Campbell AI, MacIntyre DJ, Nicodemus KK, Lawrie SM, Porteous DJ, McIntosh AM. Pharmaco-epidemiology of antidepressant exposure in a UK cohort record-linkage study. *J Psychopharmacol.* 2019;33(4):482-93.
66. Lanas A. We Are Using Too Many PPIs, and We Need to Stop: A European Perspective. *Am J Gastroenterol.* 2016;111(8):1085-6.
67. Savarino V, Dulbecco P, de Bortoli N, Ottonello A, Savarino E. The appropriate use of proton pump inhibitors (PPIs): Need for a reappraisal. *Eur J Intern Med.* 2017;37:19-24.
68. Information Services Division Scotland. Prescribing and Medicines: Prescription Cost Analysis - Financial Year 2014/15: NHS Scotland; 2015 [aktualisiert am 07.2022; zitiert am 02.2022]. Verfügbar unter: <https://www.isdscotland.org/Health-Topics/Prescribing-and-Medicines/Publications/2015-06-30/2015-06-30-Prescribing-PrescriptionCostAnalysis-Summary.pdf?6318300963>.
69. Forgacs I, Loganayagam A. Overprescribing proton pump inhibitors. *BMJ.* 2008;336(7634):2-3.
70. Moriarty F, Hardy C, Bennett K, Smith SM, Fahey T. Trends and interaction of polypharmacy and potentially inappropriate prescribing in primary care over 15 years in Ireland: a repeated cross-sectional study. *BMJ Open.* 2015;5(9):e008656.
71. Byrne CJ, Cahir C, Curran C, Bennett K. High-risk prescribing in an Irish primary care population: trends and variation. *Br J Clin Pharmacol.* 2017;83(12):2821-30.
72. Jia P, Zhang L, Chen J, Zhao P, Zhang M. The Effects of Clinical Decision Support Systems on Medication Safety: An Overview. *PLoS One.* 2016;11(12):e0167683.
73. Sutton RT, Pincock D, Baumgart DC, Sadowski DC, Fedorak RN, Kroeker KI. An overview of clinical decision support systems: benefits, risks, and strategies for success. *NPJ Digit Med.* 2020;3:17.
74. Kheshti R, Aalipour M, Namazi S. A comparison of five common drug-drug interaction software programs regarding accuracy and comprehensiveness. *J Res Pharm Pract.* 2016;5(4):257-63.

Anhang A: Beschreibung der Website „Medicines Complete“

„Stockley`s Drug Interactions“ von *Medicines Complete* ist ein ausführliches und maßgeblichstes Nachschlagewerk zu Arzneimittelwechselwirkungen. Auf die digitale Version, welche auch dieser Arbeit zugrunde liegt, kann man über die Internetseite <http://www.medicinescomplete.com> zugreifen (43). Für diese Arbeit waren zwei unterschiedliche Funktions-Tools entscheidend, der „Interaction Monograph“ und der „Stockley`s Interactions Checker“, die nachfolgend genauer erläutert werden:

„Interaction Monograph“

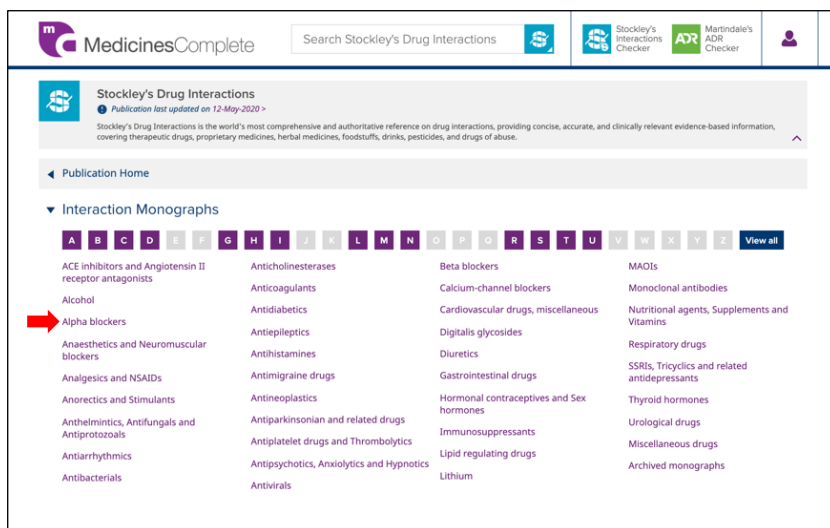


Abbildung 17: Interaction Monograph, Ebene 1

Der „Interaction Monograph“ listet alle relevanten Wirkstoffe alphabetisch nach Arzneimittelklassen auf (43).

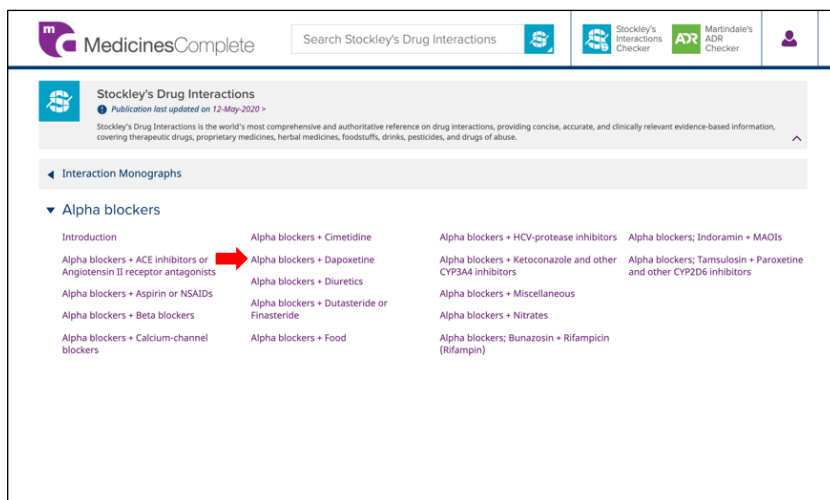


Abbildung 18: Interaction Monograph, Ebene 2

Durch das Auswählen einer Arzneimittelklasse (siehe roter Pfeil in Abbildung 17) erscheinen alle Interaktionen mit Beteiligung dieser Klasse oder ihrer Wirkstoffe (43).

MedicinesComplete Alpha blockers + Dapoxetine

Stockley's Drug Interactions
 Publications last updated on 12-May-2020
 Stockley's Drug Interactions is the world's most comprehensive and authoritative reference on drug interactions, providing concise, accurate, and clinically relevant evidence-based information, covering therapeutic drugs, proprietary medicines, herbal medicines, foodstuffs, drinks, pesticides, and drugs of abuse.

Subsections Related Content
 Clinical evidence
 Mechanism
 Importance and management
 References

Alpha blockers + Dapoxetine

(latest modification: 08-Apr-2014)

The concurrent use of tamsulosin and dapoxetine does not appear to affect the pharmacokinetics of either drug. The manufacturers predict that the concurrent use of dapoxetine and an alpha blocker might have additive effects on blood pressure.

Clinical evidence

In a crossover study, 54 patients taking **tamsulosin** in doses of at least 400 micrograms daily for BPH were also given either dapoxetine 30 or 60 mg, or placebo, daily for 7 days. The pharmacokinetics of **tamsulosin** and dapoxetine were similar to those previously reported and were not affected by concurrent use. The orthostatic effects of **tamsulosin** were not affected by dapoxetine.¹

Mechanism

Dapoxetine and tamsulosin are both extensively metabolised, mainly by CYP2D6 and CYP3A4, but it appears that the potential competition for metabolism does not result in a pharmacokinetic interaction.

Importance and management

The study suggests that an interaction between tamsulosin and dapoxetine that results in clinically relevant hypotension is unlikely. However, the Swedish manufacturer of dapoxetine notes that dapoxetine alone can cause syncope and orthostatic hypotension, and therefore recommends caution when it is given with drugs that can cause vasodilation, such as the alpha blockers, because of a possibility of an increase in these adverse effects.² Although tamsulosin is less associated with orthostatic hypotension than many other alpha blockers, until more is known this might be prudent.

References

1. Modi NB, Kell S, Aquilina J, Rivas D. Effect of dapoxetine on the pharmacokinetics and hemodynamic effects of tamsulosin in men on a stable dose of tamsulosin. *J Clin Pharmacol* (2008) 48, 1438-50. [PubMed](#)
2. Priligy (Dapoxetine hydrochloride). Janssen-Cilag AB. Swedish Summary of product characteristics, February 2010.

Abbildung 19: Interaction Monograph, Ebene 3

Wird anschließend eine spezifische Arzneimittelinteraktion ausgewählt (siehe roter Pfeil in Abbildung 18), werden genauere Informationen zu dieser Wechselwirkung präsentiert. Dies beinhaltet die klinische Evidenz, den Mechanismus, die Bedeutung und das empfohlene Management bei Auftreten der Interaktion, sowie Quellenangaben (43).

„Stockley`s Interactions Checker“

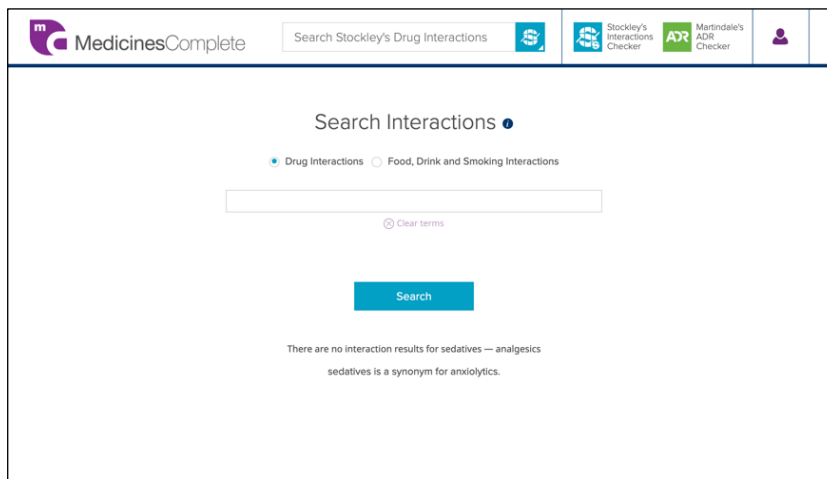
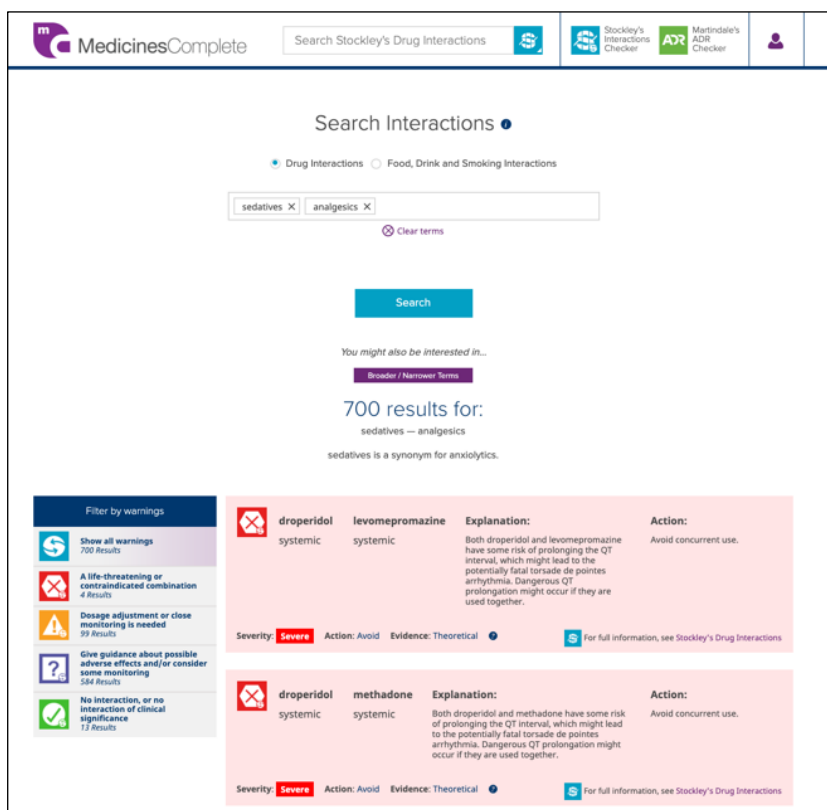


Abbildung 20: Stockley`s Interaction Checker, Suche

Der „Stockley`s Interactions Checker“ ermöglicht die Suche nach potentiellen Interaktionen zwischen zwei beliebigen Wirkstoffen oder Arzneimittelgruppen (43).



| Severity | Action | Evidence | Explanation | Action |
|----------|--------|-------------|---|-----------------------|
| Severe | Avoid | Theoretical | Both droperidol and levomepromazine have some risk of prolonging the QT interval, which might lead to the potentially fatal torsade de pointes arrhythmia. Dangerous QT prolongation might occur if they are used together. | Avoid concurrent use. |
| Severe | Avoid | Theoretical | Both droperidol and methadone have some risk of prolonging the QT interval, which might lead to the potentially fatal torsade de pointes arrhythmia. Dangerous QT prolongation might occur if they are used together. | Avoid concurrent use. |

Abbildung 21: Stockley`s Interaction Checker, Ergebnis

Beim Vorhandensein von Interaktionen wird durch farbliche Codierung der jeweilige „Stockley`s Schweregrad“ (*Stockley`s Category*) angezeigt. Weitere Angaben sind die Applikationsform der Wirkstoffe, ein kurzer klinischer Überblick, Therapievorschlage bei Interaktionen sowie der Evidenzgrad (43).

Anhang B: Übersichtsgrafik zur Interaktionstabelle

| Erklärung | Drug1 | Drug1/2_Info | Drug2 | Drug1_Class | Drug2_Class | PK | PD | Stockley 1 | Stockley 2 | Stockley 3 | Stockley 4 |
|---|------------------------------------|------------------------|---|-----------------|----------------------------------|----|----|------------|------------|------------|------------|
| 1. Schritt: Auflistung aller Interaktionen | | | | | | | | | | | |
| 1. Allgemein | | | | | | | | | | | |
| | ACE inhibitors | | Antacids | ACE/ARB | Gastrointestinal | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 |
| | ACE inhibitors | | Antipsychotics | ACE/ARB | Antipsychotic/Anxiolytic | 0 | 1 | 0 | 1 | 1 | 1 |
| | ACE inhibitors | | Co-trimoxazole | ACE/ARB | Antibacterial | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | <i>Alkohol</i> | | <i>Alpha blockers</i> | | AlphaBlocker | | | | | | |
| 2. Miscellaneous add | | | | | | | | | | | |
| | <i>Ajmaline</i> | | <i>Miscellaneous</i> | Antiarrhythmic | Antiarrhythmic; Anaesthetics | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | Ajmaline | Miscellaneous add | Lidocain | Antiarrhythmic | Antiarrhythmic | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | Ajmaline | Miscellaneous add | Quinidine | Antiarrhythmic | Antiarrhythmic | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| 3. related drug | | | | | | | | | | | |
| | <i>Opioids</i> | | <i>Amphetamine and related drugs</i> | Analgesic/NSAID | Analgesic/NSAID | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | Opioids | related drug | amfetamine | Analgesic/NSAID | Analgesic/NSAID | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | Opioids | related drug | dexamfetamine | Analgesic/NSAID | Analgesic/NSAID | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| 4. CYP-Wirkstoffe | | | | | | | | | | | |
| | <i>Alpha blockers</i> | | <i>Ketocozazole and other CYP3A4 inhibitors</i> | AlphaBlocker | | 1 | 0 | | | | |
| | alfuzosin | | ketoconazol | AlphaBlocker | CYP3A4 inhibitors | | | | | | |
| | alfuzosin | PK_add | boceprevir | AlphaBlocker | CYP3A4 inhibitors | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| | doxazosin | PK_add | boceprevir | AlphaBlocker | CYP3A4 inhibitors | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| 5. QT-Zeit und Hypokaliämie | | | | | | | | | | | |
| | Drugs that prolong the QT interval | | Drugs that lower potassium concentrations | | (see look up table hypokalaemia) | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | Drugs that prolong the QT interval | (see look up table QT) | Drugs that prolong the QT interval | | (see look up table QT) | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| 2. Schritt: Interaktionen ihren Schweregrad zuordnen | | | | | | | | | | | |
| 6. pharmakokinetisch | | | | | | | | | | | |
| | <i>Propafenone</i> | | <i>SSRIs</i> | Antiarrhythmic | SSRI/TCA/Antidepressant | 1 | 0 | | | | |
| | Propafenone | alt drug | fluoxetine | Antiarrhythmic | SSRI/TCA/Antidepressant | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| | Propafenone | alt drug | paroxetine | Antiarrhythmic | SSRI/TCA/Antidepressant | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 |
| 7. pharmakodynamisch | | | | | | | | | | | |
| | Alpha blockers | | Calcium-channel blockers | AlphaBlocker | CCB | 0 | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | Alpha blockers | | HCV-protease inhibitors | AlphaBlocker | Antiviral | 0 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 |

Tabelle 9: Übersichtsgrafik zur Ausarbeitung der Interaktionstabelle

Grafische Darstellung der in Kapitel 3.2.3.1 beschriebenen Methode zur Ausarbeitung einer Interaktionstabelle mit allen potentiell schwerwiegenden Arzneimittelinteraktionen. Rote Beschriftungen dienen der Veranschaulichung und wurden nicht übernommen.

Anhang C: Gesamtergebnisse von 2010 bis 2018

| Jahr | Anzahl der Personen | ø Alter | Geschlechtsstratifiziert | | Altersstratifiziert | | | | | | Regional stratifiziert | | | | | | | | | |
|------|---------------------|---------|--------------------------|--------|---------------------|---------------|---------------|---------------|------------|-------|------------------------|-------|---------|-------|--------|------|---------|-------|---------|-------|
| | | | Männer | Frauen | 20 - 34 Jahre | 35 - 49 Jahre | 50 - 64 Jahre | 65 - 79 Jahre | ≥ 80 Jahre | Fife | Tayside | | | | | | | | | |
| 2010 | 1 | 602.684 | 293.213 | 48,65 | 309.471 | 51,35 | 142.017 | 23,56 | 168.820 | 28,01 | 154.311 | 25,60 | 101.328 | 16,81 | 36.208 | 6,01 | 274.099 | 45,48 | 328.585 | 54,52 |
| | 2 | 609.176 | 296.522 | 48,68 | 312.654 | 51,32 | 142.203 | 23,34 | 165.638 | 27,19 | 157.292 | 25,82 | 103.820 | 17,04 | 40.223 | 6,60 | 277.075 | 45,48 | 332.101 | 54,52 |
| | 3 | 605.968 | 294.879 | 48,66 | 311.089 | 51,34 | 141.253 | 23,31 | 165.285 | 27,28 | 156.888 | 25,89 | 103.230 | 17,00 | 39.312 | 6,49 | 275.402 | 45,45 | 330.566 | 54,55 |
| | 4 | 603.096 | 293.474 | 48,66 | 309.622 | 51,34 | 140.740 | 23,34 | 165.028 | 27,36 | 156.574 | 25,86 | 102.503 | 17,00 | 38.251 | 6,34 | 274.071 | 45,44 | 329.025 | 54,56 |
| 2011 | 1 | 599.618 | 291.589 | 48,63 | 308.029 | 51,37 | 139.876 | 23,33 | 164.613 | 27,45 | 156.145 | 26,04 | 102.774 | 16,97 | 37.210 | 6,21 | 272.216 | 45,40 | 327.402 | 54,60 |
| | 2 | 605.777 | 294.951 | 48,69 | 310.926 | 51,31 | 139.932 | 23,10 | 161.072 | 26,59 | 156.944 | 25,91 | 106.754 | 17,62 | 41.075 | 6,78 | 274.811 | 45,37 | 330.966 | 54,63 |
| | 3 | 602.897 | 293.515 | 48,68 | 309.382 | 51,32 | 139.324 | 23,11 | 160.718 | 26,66 | 156.584 | 25,97 | 106.153 | 17,61 | 40.118 | 6,65 | 273.258 | 45,32 | 329.639 | 54,68 |
| | 4 | 599.806 | 291.975 | 48,68 | 307.831 | 51,34 | 138.672 | 23,12 | 160.400 | 26,74 | 156.222 | 26,05 | 105.403 | 17,57 | 39.109 | 6,52 | 271.900 | 45,33 | 327.906 | 54,67 |
| 2012 | 1 | 596.843 | 290.432 | 48,66 | 306.411 | 51,32 | 138.160 | 23,15 | 160.145 | 26,83 | 155.862 | 26,11 | 104.681 | 17,54 | 37.995 | 6,37 | 270.291 | 45,29 | 326.552 | 54,71 |
| | 2 | 602.735 | 293.414 | 48,68 | 309.321 | 51,32 | 138.156 | 22,92 | 156.086 | 25,90 | 156.298 | 25,93 | 110.493 | 18,33 | 41.702 | 6,92 | 272.679 | 45,24 | 330.056 | 54,76 |
| | 3 | 600.028 | 291.995 | 48,66 | 308.033 | 51,34 | 137.811 | 22,97 | 155.806 | 25,97 | 155.945 | 25,99 | 109.805 | 18,30 | 40.661 | 6,78 | 271.387 | 45,23 | 328.641 | 54,77 |
| | 4 | 597.504 | 290.754 | 48,66 | 306.750 | 51,34 | 137.536 | 23,02 | 155.616 | 26,04 | 155.701 | 26,06 | 109.107 | 18,26 | 39.544 | 6,62 | 270.151 | 45,21 | 327.353 | 54,79 |
| 2013 | 1 | 594.365 | 289.121 | 48,64 | 305.244 | 51,36 | 137.043 | 23,06 | 155.278 | 26,13 | 155.374 | 26,14 | 108.350 | 18,23 | 38.320 | 6,45 | 268.746 | 45,22 | 325.619 | 54,78 |
| | 2 | 600.398 | 292.111 | 48,67 | 308.187 | 51,33 | 137.115 | 22,84 | 151.437 | 25,22 | 156.663 | 26,09 | 113.174 | 18,85 | 42.009 | 7,00 | 271.433 | 45,21 | 328.965 | 54,79 |
| | 3 | 598.023 | 290.942 | 48,65 | 307.204 | 51,35 | 136.925 | 22,89 | 151.278 | 25,29 | 156.401 | 26,14 | 112.520 | 18,81 | 41.097 | 6,87 | 270.371 | 45,20 | 327.850 | 54,80 |
| | 4 | 596.060 | 289.938 | 48,64 | 306.122 | 51,36 | 136.925 | 22,97 | 151.112 | 25,35 | 156.139 | 26,20 | 111.869 | 18,77 | 40.015 | 6,71 | 269.312 | 45,18 | 326.748 | 54,82 |
| 2014 | 1 | 593.885 | 288.804 | 48,63 | 305.081 | 51,37 | 136.887 | 23,05 | 150.922 | 25,41 | 155.874 | 26,25 | 111.212 | 18,73 | 38.990 | 6,57 | 268.329 | 45,18 | 325.556 | 54,82 |
| | 2 | 600.023 | 291.983 | 48,66 | 308.040 | 51,34 | 136.422 | 22,74 | 147.507 | 24,58 | 157.934 | 26,32 | 115.135 | 19,19 | 43.025 | 7,17 | 271.195 | 45,20 | 328.828 | 54,80 |
| | 3 | 598.023 | 290.942 | 48,65 | 307.081 | 51,35 | 136.403 | 22,81 | 147.367 | 24,64 | 157.676 | 26,37 | 114.537 | 19,15 | 42.040 | 7,03 | 270.231 | 45,19 | 327.792 | 54,81 |
| | 4 | 595.928 | 289.911 | 48,65 | 306.017 | 51,35 | 136.518 | 22,91 | 147.279 | 24,71 | 157.374 | 26,41 | 113.823 | 19,10 | 40.934 | 6,87 | 269.308 | 45,19 | 326.620 | 54,81 |
| 2015 | 1 | 593.402 | 288.693 | 48,65 | 304.709 | 51,35 | 136.525 | 23,01 | 147.136 | 24,80 | 157.058 | 26,47 | 113.075 | 19,06 | 39.608 | 6,67 | 268.227 | 45,20 | 325.175 | 54,80 |
| | 2 | 599.573 | 291.850 | 48,68 | 307.723 | 51,32 | 135.883 | 22,66 | 144.091 | 24,03 | 159.414 | 26,59 | 116.514 | 19,43 | 43.671 | 7,28 | 271.040 | 45,21 | 328.533 | 54,79 |
| | 3 | 597.504 | 290.812 | 48,67 | 306.692 | 51,33 | 135.888 | 22,74 | 143.963 | 24,09 | 159.124 | 26,63 | 115.816 | 19,38 | 42.713 | 7,15 | 270.037 | 45,19 | 327.467 | 54,81 |
| | 4 | 595.439 | 289.795 | 48,67 | 305.644 | 51,33 | 136.018 | 22,84 | 143.914 | 24,17 | 158.829 | 26,67 | 115.095 | 19,33 | 41.583 | 6,98 | 269.115 | 45,20 | 326.324 | 54,80 |
| 2016 | 1 | 593.110 | 288.647 | 48,67 | 304.463 | 51,33 | 136.078 | 22,94 | 143.802 | 24,25 | 158.511 | 26,73 | 114.295 | 19,27 | 40.424 | 6,82 | 268.054 | 45,19 | 325.056 | 54,81 |
| | 2 | 599.085 | 291.826 | 48,71 | 307.259 | 51,29 | 135.047 | 22,54 | 141.626 | 23,64 | 160.346 | 26,77 | 117.568 | 19,62 | 44.498 | 7,43 | 270.833 | 45,21 | 328.252 | 54,79 |
| | 3 | 597.151 | 290.840 | 48,70 | 306.311 | 51,30 | 135.109 | 22,63 | 141.515 | 23,70 | 160.092 | 26,81 | 116.939 | 19,58 | 43.496 | 7,28 | 269.960 | 45,21 | 327.191 | 54,79 |
| | 4 | 595.001 | 289.542 | 48,70 | 305.247 | 51,30 | 135.265 | 22,73 | 141.449 | 23,77 | 159.834 | 26,86 | 116.192 | 19,53 | 42.261 | 7,10 | 269.003 | 45,21 | 325.998 | 54,79 |
| 2017 | 1 | 592.615 | 288.561 | 48,69 | 304.054 | 51,31 | 135.300 | 22,83 | 141.314 | 23,85 | 159.551 | 26,92 | 115.446 | 19,48 | 41.004 | 6,92 | 267.934 | 45,21 | 324.681 | 54,79 |
| | 2 | 598.665 | 291.611 | 48,71 | 307.054 | 51,29 | 134.665 | 22,49 | 138.947 | 23,21 | 161.394 | 26,96 | 118.625 | 19,81 | 45.034 | 7,52 | 270.609 | 45,20 | 328.056 | 54,80 |
| | 3 | 596.622 | 290.550 | 48,70 | 306.072 | 51,30 | 134.744 | 22,58 | 138.851 | 23,27 | 161.100 | 27,00 | 117.988 | 19,78 | 43.939 | 7,36 | 269.733 | 45,21 | 326.889 | 54,79 |
| | 4 | 594.439 | 289.424 | 48,69 | 305.015 | 51,31 | 134.910 | 22,70 | 138.756 | 23,34 | 160.798 | 27,05 | 117.272 | 19,73 | 42.703 | 7,18 | 268.743 | 45,21 | 325.696 | 54,79 |
| 2018 | 1 | 591.872 | 288.197 | 48,69 | 303.675 | 51,31 | 134.980 | 22,81 | 138.637 | 23,42 | 160.484 | 27,11 | 116.488 | 19,68 | 41.283 | 6,87 | 267.602 | 45,21 | 324.270 | 54,79 |
| | 2 | 598.045 | 291.496 | 48,74 | 306.549 | 51,26 | 134.242 | 22,45 | 136.247 | 22,78 | 162.271 | 27,13 | 119.621 | 20,00 | 45.664 | 7,64 | 270.516 | 45,23 | 327.529 | 54,77 |
| | 3 | 596.213 | 290.560 | 48,73 | 305.653 | 51,27 | 134.328 | 22,53 | 136.167 | 22,84 | 162.029 | 27,18 | 119.007 | 19,96 | 44.682 | 7,49 | 269.705 | 45,24 | 326.508 | 54,76 |
| | 4 | 594.314 | 289.593 | 48,73 | 304.721 | 51,27 | 134.404 | 22,61 | 136.119 | 22,90 | 161.768 | 27,22 | 118.383 | 19,92 | 43.640 | 7,34 | 268.793 | 45,23 | 325.521 | 54,77 |

Tabelle 10: Gesamtergebnis Studienpopulation

Demographische Angaben zur Studienpopulation für alle Quartale von 2010 bis 2018. Angabe der Werte in absoluten Zahlen und in Prozent (%). Prozentualer Wert ist alters- und geschlechtsstandardisiert auf Grundpopulation von 2010 Quartal 1.

| Jahr | Polypharmazie ≥ 5 Wirkstoffgruppen | | | | Geschlechtsstratifiziert | | Altersstratifiziert | | | | Regional strat. Fife | | | | | | | | | | |
|------|---------------------------------------|---------|--------|--------|--------------------------|---------------|---------------------|---------------|------------|-------|-------------------------|--------|-------|--------|-------|--------|-------|--------|-------|--------|-------|
| | ≥ 10 Wirkstoffgruppen | Männer | Frauen | | 20 - 34 Jahre | 35 - 49 Jahre | 50 - 64 Jahre | 65 - 79 Jahre | ≥ 80 Jahre | | | | | | | | | | | | |
| 2010 | 1 | 137.760 | 22,86 | 38.266 | 6,35 | 56.228 | 19,18 | 81.532 | 26,35 | 6.871 | 4,84 | 16.978 | 10,06 | 37.367 | 24,22 | 52.352 | 51,67 | 24.192 | 66,81 | 65.983 | 24,07 |
| | 2 | 138.846 | 22,30 | 38.838 | 6,19 | 56.436 | 18,52 | 82.410 | 25,89 | 6.733 | 4,72 | 16.446 | 9,88 | 36.617 | 23,28 | 52.207 | 50,25 | 26.843 | 66,77 | 66.370 | 23,44 |
| | 3 | 139.542 | 22,60 | 39.024 | 6,28 | 56.877 | 18,83 | 82.665 | 26,17 | 6.988 | 4,93 | 17.002 | 10,24 | 37.041 | 23,62 | 52.171 | 50,51 | 26.340 | 67,03 | 66.898 | 23,83 |
| | 4 | 138.112 | 22,56 | 38.565 | 6,27 | 56.716 | 18,95 | 81.396 | 25,98 | 6.732 | 4,77 | 16.879 | 10,18 | 37.311 | 23,84 | 51.804 | 50,53 | 25.386 | 66,39 | 65.971 | 23,70 |
| 2011 | 1 | 138.897 | 22,90 | 38.578 | 6,34 | 56.753 | 19,16 | 82.144 | 26,44 | 7.015 | 5,00 | 17.335 | 10,48 | 37.953 | 24,31 | 51.820 | 50,92 | 24.774 | 66,60 | 66.101 | 23,96 |
| | 2 | 141.310 | 22,54 | 39.649 | 6,25 | 57.789 | 18,76 | 83.521 | 26,13 | 7.281 | 5,17 | 17.157 | 10,57 | 36.577 | 23,42 | 52.930 | 49,73 | 27.365 | 66,68 | 67.686 | 23,75 |
| | 3 | 139.863 | 22,49 | 38.856 | 6,19 | 57.105 | 18,70 | 82.758 | 26,09 | 7.265 | 5,18 | 17.108 | 10,56 | 36.414 | 23,37 | 52.478 | 49,61 | 26.598 | 66,36 | 67.023 | 23,71 |
| | 4 | 143.544 | 23,29 | 40.433 | 6,51 | 58.867 | 19,46 | 84.677 | 26,93 | 7.650 | 5,48 | 18.039 | 11,15 | 38.127 | 24,52 | 53.437 | 50,89 | 26.291 | 67,28 | 68.710 | 24,53 |
| 2012 | 1 | 144.735 | 23,71 | 41.181 | 6,70 | 59.416 | 19,84 | 85.319 | 27,37 | 8.032 | 5,78 | 18.834 | 11,67 | 38.929 | 25,10 | 53.499 | 51,31 | 25.441 | 67,01 | 68.862 | 24,82 |
| | 2 | 144.161 | 22,84 | 40.615 | 6,34 | 59.191 | 19,00 | 84.970 | 26,48 | 7.601 | 5,46 | 17.574 | 11,14 | 36.895 | 23,86 | 54.251 | 49,43 | 27.840 | 66,85 | 68.657 | 23,95 |
| | 3 | 146.550 | 23,43 | 41.214 | 6,51 | 60.036 | 19,47 | 86.514 | 27,19 | 8.329 | 5,99 | 18.313 | 11,63 | 37.962 | 24,60 | 54.613 | 50,09 | 27.333 | 67,31 | 69.908 | 24,60 |
| | 4 | 146.304 | 23,58 | 41.698 | 6,65 | 60.231 | 19,69 | 86.073 | 27,27 | 7.914 | 5,69 | 18.351 | 11,67 | 38.464 | 24,97 | 54.987 | 50,77 | 26.588 | 67,33 | 69.643 | 24,70 |
| 2013 | 1 | 145.057 | 23,61 | 40.743 | 6,58 | 59.863 | 19,77 | 85.194 | 27,24 | 8.109 | 5,85 | 18.453 | 11,76 | 38.538 | 25,07 | 54.302 | 50,50 | 25.655 | 67,04 | 68.809 | 24,64 |
| | 2 | 147.698 | 23,28 | 41.902 | 6,49 | 60.878 | 19,35 | 86.820 | 27,01 | 8.122 | 5,84 | 17.972 | 11,72 | 37.488 | 24,26 | 55.730 | 49,64 | 28.386 | 67,67 | 70.742 | 24,53 |
| | 3 | 148.091 | 23,52 | 42.045 | 6,57 | 60.884 | 19,52 | 87.207 | 27,32 | 8.429 | 6,09 | 18.195 | 11,88 | 37.805 | 24,51 | 55.849 | 50,05 | 27.813 | 67,77 | 70.611 | 24,66 |
| | 4 | 146.810 | 23,49 | 41.932 | 6,62 | 60.572 | 19,58 | 86.238 | 27,19 | 7.912 | 5,70 | 17.939 | 11,72 | 38.143 | 24,77 | 55.835 | 50,34 | 26.981 | 67,53 | 69.747 | 24,54 |
| 2014 | 1 | 146.118 | 23,57 | 41.466 | 6,61 | 60.505 | 19,74 | 85.613 | 27,20 | 7.918 | 5,69 | 18.352 | 12,00 | 38.456 | 25,01 | 55.318 | 50,18 | 26.074 | 66,98 | 69.757 | 24,74 |
| | 2 | 149.419 | 23,34 | 42.563 | 6,51 | 61.464 | 19,28 | 87.955 | 27,18 | 8.143 | 5,88 | 17.769 | 11,90 | 37.809 | 24,31 | 56.595 | 49,52 | 29.103 | 67,76 | 70.618 | 24,22 |
| | 3 | 148.038 | 23,29 | 42.195 | 6,52 | 61.160 | 19,35 | 86.878 | 27,02 | 8.193 | 5,91 | 17.607 | 11,80 | 37.935 | 24,43 | 55.939 | 49,21 | 28.364 | 67,59 | 70.336 | 24,30 |
| | 4 | 147.734 | 23,43 | 42.348 | 6,61 | 61.197 | 19,54 | 86.537 | 27,12 | 7.905 | 5,70 | 17.810 | 11,94 | 38.268 | 24,69 | 56.103 | 49,70 | 27.648 | 67,65 | 70.068 | 24,40 |
| 2015 | 1 | 146.623 | 23,48 | 41.531 | 6,56 | 60.969 | 19,66 | 85.654 | 27,09 | 7.871 | 5,67 | 17.899 | 12,02 | 38.564 | 24,93 | 55.790 | 49,76 | 26.499 | 67,00 | 69.252 | 24,34 |
| | 2 | 146.555 | 22,75 | 41.640 | 6,32 | 60.932 | 18,94 | 85.623 | 26,36 | 7.524 | 5,44 | 16.823 | 11,57 | 37.418 | 23,86 | 55.643 | 48,19 | 29.147 | 66,84 | 69.187 | 23,57 |
| | 3 | 146.921 | 22,99 | 42.067 | 6,45 | 60.891 | 19,09 | 86.030 | 26,69 | 7.938 | 5,75 | 17.160 | 11,81 | 37.701 | 24,09 | 55.501 | 48,38 | 28.621 | 67,12 | 69.465 | 23,87 |
| | 4 | 145.312 | 22,91 | 41.569 | 6,44 | 60.504 | 19,13 | 84.808 | 26,49 | 7.414 | 5,35 | 16.954 | 11,66 | 38.035 | 24,33 | 55.312 | 48,52 | 27.597 | 66,45 | 68.632 | 23,76 |
| 2016 | 1 | 146.604 | 23,34 | 41.966 | 6,58 | 60.904 | 19,46 | 85.700 | 27,02 | 7.969 | 5,75 | 17.559 | 12,10 | 38.793 | 24,87 | 55.416 | 48,96 | 26.867 | 66,56 | 69.279 | 24,22 |
| | 2 | 147.210 | 22,72 | 42.279 | 6,37 | 61.285 | 18,85 | 85.925 | 26,38 | 7.751 | 5,64 | 16.891 | 11,84 | 37.960 | 24,04 | 55.108 | 47,17 | 29.500 | 66,39 | 69.840 | 23,65 |
| | 3 | 145.327 | 22,59 | 41.478 | 6,31 | 60.524 | 18,77 | 84.803 | 26,21 | 7.620 | 5,55 | 16.717 | 11,73 | 37.915 | 24,04 | 54.556 | 46,96 | 28.519 | 65,67 | 68.953 | 23,52 |
| | 4 | 143.777 | 22,52 | 41.414 | 6,37 | 60.170 | 18,82 | 83.607 | 26,03 | 7.309 | 5,30 | 16.658 | 11,69 | 37.842 | 24,03 | 54.198 | 46,96 | 27.770 | 65,81 | 68.283 | 23,48 |
| 2017 | 1 | 144.759 | 22,91 | 42.168 | 6,56 | 60.445 | 19,12 | 84.314 | 26,51 | 7.667 | 5,55 | 17.374 | 12,21 | 38.625 | 24,57 | 54.273 | 47,34 | 26.820 | 65,50 | 68.931 | 23,94 |
| | 2 | 144.225 | 22,10 | 41.474 | 6,19 | 60.084 | 18,29 | 84.141 | 25,70 | 7.417 | 5,40 | 16.207 | 11,63 | 37.427 | 23,47 | 53.943 | 45,52 | 29.231 | 65,01 | 68.837 | 23,16 |
| | 3 | 142.425 | 22,00 | 40.226 | 6,07 | 59.428 | 18,25 | 82.997 | 25,55 | 7.455 | 5,43 | 16.207 | 11,63 | 37.244 | 23,40 | 53.328 | 45,26 | 28.191 | 64,26 | 67.529 | 22,89 |
| | 4 | 141.233 | 22,00 | 40.064 | 6,11 | 58.892 | 18,26 | 82.341 | 25,54 | 7.286 | 5,29 | 16.162 | 11,60 | 37.476 | 23,59 | 53.036 | 45,31 | 27.273 | 63,96 | 67.011 | 22,91 |
| 2018 | 1 | 140.100 | 22,04 | 39.279 | 6,06 | 58.515 | 18,34 | 81.585 | 25,54 | 7.325 | 5,31 | 16.300 | 11,71 | 37.641 | 23,74 | 52.638 | 45,28 | 26.196 | 63,57 | 66.445 | 22,94 |
| | 2 | 140.399 | 21,39 | 38.931 | 5,77 | 58.452 | 17,61 | 81.947 | 24,97 | 7.165 | 5,21 | 15.513 | 11,41 | 36.568 | 22,74 | 52.351 | 43,68 | 28.802 | 63,18 | 67.106 | 22,44 |
| | 3 | 136.465 | 20,93 | 37.171 | 5,56 | 56.665 | 17,20 | 79.800 | 24,47 | 6.836 | 4,97 | 15.179 | 11,18 | 35.813 | 22,32 | 50.931 | 42,72 | 27.706 | 62,13 | 65.554 | 22,06 |
| | 4 | 134.399 | 20,74 | 36.357 | 5,49 | 56.010 | 17,13 | 78.389 | 24,17 | 6.485 | 4,71 | 14.839 | 10,92 | 35.741 | 22,31 | 50.636 | 42,71 | 26.698 | 61,28 | 64.701 | 21,91 |

Tabelle 11: Gesamtergebnis Polypharmazie 1

Prävalenzwerte von (exzessiver) Polypharmazie in ihrer Gesamtheit und stratifiziert nach patientenindividuellen Faktoren (Alter, Geschlecht, Region) und Arzneimittelgruppen (BNF-Kapitel) für alle Quartale von 2010 bis 2018. Angabe der Werte in absoluten Zahlen und in Prozent (%). Prozentualer Wert ist alters- und geschlechtsstandardisiert auf Grundpopulation von 2010 Quartal 1.

| Jahr | Regional strat. Tayside | BNF-Kapitel der verschiedenen Wirkstoffgruppen | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|------|-------------------------|--|--------------------|------------|-------------------|---------------------|--------------|----------------|---------------------|----------------------|-------|--------|-------|--------|-------|--------|------|-------|------|--------|------|
| | | 1 (Gastrointestinal) | 2 (Kardiovaskulär) | 3 (Atmung) | 4 (Zentralnervös) | 5 (Infektiologisch) | 6 (Endokrin) | 7 (Urogenital) | 8 (Maligne & Immun) | 9 (Ernährung & Blut) | | | | | | | | | | | |
| 2010 | 1 | 71.777 | 21,27 | 121.355 | 20,14 | 161.858 | 26,86 | 60.076 | 9,97 | 159.406 | 26,45 | 94.152 | 15,62 | 85.601 | 14,20 | 44.561 | 7,39 | 5.473 | 0,91 | 37.196 | 6,17 |
| | 2 | 72.476 | 20,77 | 124.169 | 20,06 | 161.898 | 25,96 | 67.738 | 11,05 | 159.849 | 25,97 | 86.992 | 14,18 | 85.798 | 13,83 | 45.859 | 7,50 | 5.518 | 0,89 | 38.298 | 6,13 |
| | 3 | 72.644 | 20,99 | 125.929 | 20,49 | 162.859 | 26,32 | 65.093 | 10,67 | 161.388 | 26,29 | 88.159 | 14,46 | 86.989 | 14,13 | 46.395 | 7,64 | 5.566 | 0,90 | 37.973 | 6,13 |
| | 4 | 72.141 | 21,04 | 125.027 | 20,50 | 162.386 | 26,48 | 62.247 | 10,26 | 159.723 | 26,29 | 92.797 | 15,32 | 86.840 | 14,21 | 44.752 | 7,41 | 5.447 | 0,89 | 36.951 | 6,03 |
| 2011 | 1 | 72.796 | 21,44 | 126.460 | 20,90 | 161.676 | 26,60 | 61.553 | 10,21 | 160.460 | 26,61 | 97.390 | 16,19 | 85.939 | 14,18 | 46.048 | 7,68 | 5.293 | 0,87 | 37.409 | 6,17 |
| | 2 | 73.624 | 20,97 | 128.779 | 20,73 | 162.894 | 25,86 | 70.090 | 11,45 | 162.165 | 26,34 | 90.786 | 14,83 | 86.378 | 13,84 | 47.421 | 7,80 | 5.249 | 0,84 | 39.080 | 6,21 |
| | 3 | 72.840 | 20,90 | 127.605 | 20,68 | 161.591 | 25,86 | 69.573 | 11,43 | 160.802 | 26,28 | 89.962 | 14,78 | 85.623 | 13,81 | 47.182 | 7,81 | 5.165 | 0,83 | 38.275 | 6,15 |
| | 4 | 74.834 | 21,69 | 131.287 | 21,45 | 163.108 | 26,34 | 65.207 | 10,75 | 166.460 | 27,40 | 93.561 | 15,47 | 88.661 | 14,42 | 47.093 | 7,83 | 5.612 | 0,91 | 39.499 | 6,40 |
| 2012 | 1 | 75.873 | 22,22 | 132.935 | 21,90 | 163.044 | 26,57 | 65.390 | 10,85 | 168.459 | 27,94 | 95.825 | 15,95 | 88.760 | 14,55 | 47.526 | 7,95 | 5.630 | 0,92 | 40.106 | 6,57 |
| | 2 | 75.504 | 21,35 | 132.907 | 21,31 | 163.148 | 25,64 | 70.041 | 11,44 | 167.077 | 27,14 | 90.283 | 14,75 | 87.033 | 13,85 | 48.481 | 8,00 | 5.560 | 0,89 | 40.185 | 6,35 |
| | 3 | 76.642 | 21,90 | 135.101 | 21,84 | 164.068 | 26,02 | 71.623 | 11,78 | 168.458 | 27,54 | 89.904 | 14,80 | 90.116 | 14,47 | 49.600 | 8,23 | 5.603 | 0,90 | 41.293 | 6,59 |
| | 4 | 76.661 | 22,08 | 135.017 | 21,97 | 164.335 | 26,29 | 67.258 | 11,08 | 168.609 | 27,74 | 94.146 | 15,58 | 90.265 | 14,59 | 48.968 | 8,15 | 5.610 | 0,91 | 41.602 | 6,71 |
| 2013 | 1 | 76.248 | 22,19 | 134.175 | 22,02 | 163.418 | 26,40 | 65.667 | 10,89 | 169.069 | 28,03 | 92.371 | 15,39 | 89.446 | 14,58 | 48.125 | 8,05 | 5.572 | 0,91 | 41.400 | 6,76 |
| | 2 | 76.956 | 21,68 | 135.928 | 21,74 | 165.053 | 25,74 | 73.200 | 11,98 | 170.889 | 27,76 | 84.764 | 13,87 | 90.289 | 14,30 | 50.202 | 8,28 | 5.700 | 0,90 | 43.485 | 6,85 |
| | 3 | 77.480 | 22,01 | 136.591 | 21,98 | 165.551 | 26,02 | 74.041 | 12,18 | 171.037 | 27,93 | 82.663 | 13,61 | 90.656 | 14,45 | 50.966 | 8,44 | 5.820 | 0,93 | 44.619 | 7,09 |
| | 4 | 77.063 | 22,05 | 136.017 | 22,02 | 165.241 | 26,19 | 67.204 | 11,05 | 170.542 | 28,00 | 86.126 | 14,23 | 90.669 | 14,55 | 50.099 | 8,32 | 5.866 | 0,94 | 44.615 | 7,15 |
| 2014 | 1 | 76.361 | 22,04 | 136.101 | 22,20 | 164.206 | 26,24 | 66.641 | 11,01 | 170.849 | 28,24 | 86.759 | 14,42 | 89.924 | 14,53 | 49.883 | 8,32 | 5.862 | 0,95 | 45.238 | 7,32 |
| | 2 | 78.801 | 22,05 | 138.175 | 21,95 | 165.596 | 25,53 | 76.389 | 12,49 | 171.455 | 27,75 | 82.330 | 13,45 | 91.318 | 14,34 | 51.833 | 8,51 | 5.955 | 0,94 | 46.727 | 7,30 |
| | 3 | 77.702 | 21,88 | 138.311 | 22,11 | 165.013 | 25,64 | 74.056 | 12,14 | 170.926 | 27,81 | 79.108 | 12,99 | 91.232 | 14,42 | 51.651 | 8,51 | 5.987 | 0,95 | 47.069 | 7,41 |
| | 4 | 77.666 | 22,06 | 138.883 | 22,35 | 165.217 | 25,90 | 69.237 | 11,35 | 171.377 | 28,05 | 83.630 | 13,79 | 91.417 | 14,55 | 50.892 | 8,41 | 5.965 | 0,95 | 46.930 | 7,45 |
| 2015 | 1 | 77.371 | 22,20 | 138.436 | 22,46 | 164.012 | 25,97 | 68.265 | 11,25 | 170.515 | 28,12 | 84.907 | 14,06 | 90.540 | 14,53 | 49.833 | 8,27 | 5.939 | 0,96 | 44.976 | 7,21 |
| | 2 | 77.368 | 21,50 | 138.558 | 21,92 | 164.265 | 25,13 | 73.470 | 11,97 | 169.516 | 27,40 | 77.905 | 12,69 | 90.016 | 14,04 | 50.520 | 8,25 | 5.987 | 0,94 | 46.309 | 7,17 |
| | 3 | 77.456 | 21,71 | 139.722 | 22,24 | 164.258 | 25,34 | 73.209 | 11,98 | 170.402 | 27,70 | 75.444 | 12,36 | 90.790 | 14,28 | 51.312 | 8,41 | 6.046 | 0,96 | 47.533 | 7,42 |
| | 4 | 76.680 | 21,65 | 138.794 | 22,25 | 163.512 | 25,45 | 68.360 | 11,18 | 170.040 | 27,81 | 79.706 | 13,12 | 90.685 | 14,36 | 50.493 | 8,30 | 6.120 | 0,97 | 47.315 | 7,45 |
| 2016 | 1 | 77.325 | 22,07 | 138.688 | 22,40 | 162.698 | 25,57 | 69.275 | 11,40 | 170.179 | 28,03 | 85.009 | 14,09 | 90.988 | 14,53 | 50.369 | 8,33 | 6.135 | 0,98 | 47.644 | 7,60 |
| | 2 | 77.370 | 21,39 | 139.306 | 21,92 | 163.143 | 24,77 | 75.361 | 12,26 | 170.457 | 27,53 | 77.776 | 12,66 | 90.879 | 14,10 | 51.773 | 8,42 | 6.164 | 0,96 | 48.783 | 7,51 |
| | 3 | 76.374 | 21,27 | 138.354 | 21,91 | 161.708 | 24,74 | 73.018 | 11,92 | 170.061 | 27,62 | 75.379 | 12,33 | 90.439 | 14,14 | 51.572 | 8,42 | 6.229 | 0,98 | 48.382 | 7,49 |
| | 4 | 75.494 | 21,19 | 136.700 | 21,78 | 160.794 | 24,83 | 69.691 | 11,37 | 168.491 | 27,51 | 81.710 | 13,39 | 90.903 | 14,31 | 50.351 | 8,25 | 6.299 | 1,00 | 47.520 | 7,43 |
| 2017 | 1 | 75.828 | 21,52 | 137.543 | 22,10 | 160.677 | 25,06 | 69.306 | 11,37 | 169.053 | 27,81 | 81.963 | 13,52 | 91.117 | 14,47 | 50.512 | 8,33 | 6.273 | 1,00 | 48.149 | 7,62 |
| | 2 | 75.388 | 20,68 | 136.173 | 21,30 | 160.482 | 24,15 | 75.827 | 12,32 | 168.544 | 27,19 | 77.514 | 12,56 | 90.981 | 14,04 | 50.891 | 8,24 | 6.292 | 0,98 | 48.321 | 7,37 |
| | 3 | 74.896 | 20,74 | 136.280 | 21,47 | 159.671 | 24,24 | 72.650 | 11,83 | 166.850 | 27,08 | 74.111 | 12,09 | 90.446 | 14,08 | 50.799 | 8,26 | 6.338 | 0,99 | 47.705 | 7,34 |
| | 4 | 74.222 | 20,71 | 134.218 | 21,29 | 158.785 | 24,34 | 69.607 | 11,33 | 165.887 | 27,09 | 79.316 | 12,98 | 91.308 | 14,31 | 49.632 | 8,09 | 6.299 | 0,99 | 47.354 | 7,35 |
| 2018 | 1 | 73.655 | 20,77 | 133.988 | 21,44 | 157.788 | 24,45 | 69.087 | 11,31 | 165.881 | 27,30 | 78.372 | 12,89 | 90.702 | 14,34 | 48.850 | 8,03 | 6.364 | 1,01 | 47.039 | 7,39 |
| | 2 | 73.293 | 19,99 | 134.208 | 20,89 | 156.409 | 23,68 | 76.052 | 12,35 | 166.192 | 26,81 | 70.577 | 11,42 | 89.917 | 13,82 | 49.596 | 8,01 | 6.442 | 0,99 | 47.485 | 7,19 |
| | 3 | 70.911 | 19,49 | 133.234 | 20,87 | 156.812 | 23,62 | 71.707 | 11,64 | 164.919 | 26,75 | 64.746 | 10,52 | 88.826 | 13,75 | 49.218 | 7,98 | 6.366 | 0,99 | 46.579 | 7,11 |
| | 4 | 69.698 | 19,28 | 132.549 | 20,89 | 155.286 | 23,58 | 67.611 | 10,98 | 164.994 | 26,91 | 64.259 | 10,46 | 88.619 | 13,80 | 48.131 | 7,82 | 6.421 | 1,00 | 45.698 | 7,02 |

Tabelle 12: Gesamtergebnis Polypharmazie 2

Prävalenzwerte von (exzessiver) Polypharmazie in ihrer Gesamtheit und stratifiziert nach patientenindividuellen Faktoren (Alter, Geschlecht, Region) und Arzneimittelgruppen (BNF-Kapitel) für alle Quartale von 2010 bis 2018. Angabe der Werte in absoluten Zahlen und in Prozent (%). Prozentualer Wert ist alters- und geschlechtsstandardisiert auf Grundpopulation von 2010 Quartal 1.

| Jahr | Anzahl der BNF-Kapitel der verschriebenen Medikamente | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|------|---|-----------|--------------------|-----------|------|--------|------|--------|-------|---------|------|---------|-------|--------|-------|--------|-------|--------|------|--------|-------|
| | 10 (Musuloskeletal) | 11 (Auge) | 12 (Hals-Nase-Ohr) | 13 (Haut) | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5+ | | | | | | | | | | | |
| 2010 | 1 | 56.659 | 9,40 | 22.172 | 3,68 | 26.854 | 4,46 | 62.528 | 10,37 | 250.663 | 0,42 | 114.831 | 19,05 | 84.212 | 13,97 | 59.211 | 9,82 | 39.981 | 6,63 | 53.786 | 8,92 |
| | 2 | 58.387 | 9,49 | 24.974 | 4,00 | 29.592 | 4,83 | 64.798 | 10,52 | 253.923 | 0,42 | 114.095 | 18,80 | 84.850 | 13,88 | 60.160 | 9,78 | 40.664 | 6,56 | 55.484 | 8,87 |
| | 3 | 59.728 | 9,77 | 24.081 | 3,89 | 28.144 | 4,61 | 62.512 | 10,21 | 250.654 | 0,42 | 114.138 | 18,89 | 84.820 | 13,95 | 59.877 | 9,79 | 40.881 | 6,64 | 55.598 | 8,97 |
| | 4 | 56.644 | 9,32 | 21.985 | 3,58 | 25.899 | 4,27 | 59.809 | 9,84 | 252.166 | 0,42 | 112.862 | 18,75 | 83.919 | 13,87 | 59.432 | 9,78 | 40.315 | 6,60 | 54.402 | 8,87 |
| 2011 | 1 | 58.074 | 9,62 | 23.186 | 3,82 | 27.750 | 4,60 | 62.647 | 10,39 | 245.804 | 0,41 | 112.060 | 18,71 | 85.288 | 14,18 | 59.939 | 9,93 | 41.079 | 6,79 | 55.448 | 9,13 |
| | 2 | 61.121 | 9,92 | 25.568 | 4,07 | 31.265 | 5,10 | 66.105 | 10,74 | 245.740 | 0,41 | 112.512 | 18,67 | 86.507 | 14,20 | 61.985 | 10,07 | 41.852 | 6,73 | 57.181 | 9,07 |
| | 3 | 60.748 | 9,92 | 25.320 | 4,07 | 31.080 | 5,10 | 65.497 | 10,71 | 244.678 | 0,41 | 112.364 | 18,72 | 86.314 | 14,23 | 61.732 | 10,08 | 41.596 | 6,73 | 56.213 | 8,99 |
| | 4 | 60.726 | 9,99 | 24.174 | 3,91 | 28.876 | 4,76 | 63.544 | 10,47 | 241.981 | 0,41 | 110.492 | 18,49 | 85.477 | 14,17 | 61.594 | 10,13 | 42.320 | 6,90 | 57.942 | 9,36 |
| 2012 | 1 | 62.366 | 10,33 | 24.620 | 4,03 | 30.270 | 5,02 | 66.782 | 11,08 | 236.915 | 0,40 | 109.165 | 18,34 | 86.311 | 14,39 | 62.096 | 10,28 | 42.796 | 7,04 | 59.560 | 9,31 |
| | 2 | 62.028 | 10,06 | 25.718 | 4,06 | 31.781 | 5,19 | 67.549 | 10,97 | 242.297 | 0,41 | 109.744 | 18,34 | 85.628 | 14,09 | 62.476 | 10,14 | 43.414 | 6,94 | 59.176 | 9,31 |
| | 3 | 63.380 | 10,35 | 26.567 | 4,24 | 32.637 | 5,36 | 68.056 | 11,14 | 236.866 | 0,40 | 108.654 | 18,22 | 86.543 | 14,32 | 63.302 | 10,34 | 44.089 | 7,11 | 60.574 | 9,63 |
| | 4 | 61.660 | 10,12 | 24.757 | 3,97 | 30.898 | 5,08 | 65.997 | 10,85 | 237.812 | 0,41 | 107.842 | 18,15 | 85.312 | 14,16 | 62.539 | 10,26 | 43.123 | 7,00 | 60.876 | 9,76 |
| 2013 | 1 | 61.430 | 10,16 | 25.002 | 4,05 | 30.874 | 5,12 | 67.612 | 11,21 | 235.720 | 0,40 | 107.181 | 18,10 | 85.898 | 14,34 | 62.466 | 10,32 | 43.040 | 7,05 | 60.060 | 9,74 |
| | 2 | 64.076 | 10,38 | 27.251 | 4,28 | 34.515 | 5,65 | 71.546 | 11,63 | 236.941 | 0,41 | 107.169 | 18,00 | 85.858 | 14,16 | 63.741 | 10,34 | 44.517 | 7,10 | 62.172 | 9,73 |
| | 3 | 63.979 | 10,42 | 28.485 | 4,52 | 34.164 | 5,61 | 70.172 | 11,47 | 235.152 | 0,40 | 106.503 | 17,94 | 85.661 | 14,18 | 63.562 | 10,36 | 44.778 | 7,19 | 62.565 | 9,87 |
| | 4 | 62.241 | 10,19 | 25.581 | 4,06 | 31.694 | 5,20 | 67.111 | 11,02 | 238.036 | 0,41 | 105.656 | 17,85 | 84.642 | 14,05 | 62.116 | 10,16 | 43.930 | 7,09 | 61.680 | 9,81 |
| 2014 | 1 | 62.213 | 10,24 | 25.468 | 4,08 | 32.600 | 5,38 | 67.867 | 11,22 | 235.890 | 0,41 | 105.309 | 17,84 | 84.742 | 14,13 | 62.278 | 10,25 | 43.765 | 7,12 | 61.901 | 9,94 |
| | 2 | 64.362 | 10,37 | 29.192 | 4,57 | 36.135 | 5,90 | 71.288 | 11,54 | 236.325 | 0,41 | 104.851 | 17,67 | 85.142 | 14,04 | 64.418 | 10,41 | 44.704 | 7,09 | 63.477 | 10,00 |
| | 3 | 64.925 | 10,52 | 27.418 | 4,29 | 34.140 | 5,59 | 69.267 | 11,27 | 237.850 | 0,41 | 104.528 | 17,65 | 84.290 | 13,94 | 63.100 | 10,23 | 44.778 | 7,14 | 63.477 | 9,91 |
| | 4 | 62.814 | 10,23 | 25.777 | 4,05 | 32.053 | 5,24 | 65.895 | 10,78 | 238.899 | 0,41 | 103.717 | 17,55 | 83.760 | 13,90 | 62.223 | 10,13 | 44.223 | 7,09 | 63.106 | 9,93 |
| 2015 | 1 | 62.541 | 10,26 | 25.313 | 4,02 | 32.382 | 5,34 | 66.342 | 10,93 | 238.467 | 0,41 | 102.564 | 17,41 | 83.597 | 13,92 | 62.201 | 10,20 | 43.923 | 7,10 | 62.650 | 9,97 |
| | 2 | 64.006 | 10,28 | 27.179 | 4,20 | 33.694 | 5,48 | 68.916 | 11,13 | 242.218 | 0,42 | 103.712 | 17,50 | 83.948 | 13,81 | 62.355 | 10,03 | 44.271 | 6,97 | 63.069 | 9,70 |
| | 3 | 64.030 | 10,33 | 27.310 | 4,25 | 33.238 | 5,43 | 67.295 | 10,92 | 241.002 | 0,42 | 103.444 | 17,50 | 83.093 | 13,72 | 62.308 | 10,08 | 44.220 | 7,02 | 63.437 | 9,84 |
| | 4 | 61.401 | 9,96 | 24.662 | 3,84 | 30.598 | 4,99 | 63.757 | 10,40 | 242.782 | 0,42 | 102.725 | 17,42 | 83.149 | 13,77 | 61.291 | 9,95 | 43.235 | 6,89 | 62.257 | 9,73 |
| 2016 | 1 | 61.574 | 10,06 | 24.844 | 3,92 | 32.976 | 5,43 | 66.043 | 10,86 | 239.520 | 0,42 | 101.988 | 17,34 | 82.106 | 13,68 | 61.756 | 10,11 | 43.894 | 7,06 | 63.846 | 10,09 |
| | 2 | 63.061 | 10,08 | 27.338 | 4,19 | 34.652 | 5,64 | 68.950 | 11,10 | 242.422 | 0,42 | 101.978 | 17,25 | 83.233 | 13,69 | 62.581 | 10,05 | 44.478 | 6,98 | 64.393 | 9,83 |
| | 3 | 62.507 | 10,05 | 26.487 | 4,08 | 32.650 | 5,33 | 65.676 | 10,63 | 243.992 | 0,43 | 101.760 | 17,24 | 82.767 | 13,66 | 61.999 | 9,99 | 43.669 | 6,89 | 62.964 | 9,68 |
| | 4 | 59.046 | 9,54 | 24.583 | 3,79 | 31.637 | 5,15 | 63.134 | 10,25 | 245.911 | 0,43 | 101.460 | 17,22 | 81.473 | 13,49 | 60.489 | 9,79 | 43.201 | 6,85 | 62.467 | 9,68 |
| 2017 | 1 | 59.977 | 9,76 | 24.861 | 3,88 | 32.141 | 5,28 | 64.970 | 10,65 | 242.871 | 0,42 | 100.687 | 17,16 | 81.697 | 13,59 | 60.755 | 9,91 | 43.335 | 6,94 | 63.270 | 9,92 |
| | 2 | 59.580 | 9,46 | 26.731 | 4,07 | 34.329 | 5,57 | 65.312 | 10,47 | 246.591 | 0,43 | 101.556 | 17,19 | 82.116 | 13,49 | 61.743 | 9,89 | 43.549 | 6,78 | 63.110 | 9,55 |
| | 3 | 59.514 | 9,51 | 25.070 | 3,82 | 31.711 | 5,15 | 62.964 | 10,16 | 247.938 | 0,43 | 101.583 | 17,23 | 81.884 | 13,49 | 60.826 | 9,78 | 43.303 | 6,78 | 61.088 | 9,33 |
| | 4 | 57.139 | 9,19 | 23.288 | 3,56 | 30.505 | 4,96 | 60.433 | 9,79 | 249.391 | 0,44 | 101.126 | 17,20 | 80.632 | 13,34 | 60.125 | 9,69 | 42.347 | 6,69 | 60.818 | 9,36 |
| 2018 | 1 | 56.893 | 9,23 | 23.242 | 3,60 | 31.204 | 5,12 | 60.301 | 9,85 | 247.683 | 0,43 | 101.116 | 17,26 | 80.553 | 13,39 | 59.867 | 9,73 | 42.322 | 6,74 | 60.331 | 9,40 |
| | 2 | 58.069 | 9,17 | 25.531 | 3,86 | 33.659 | 5,47 | 62.658 | 10,03 | 250.478 | 0,44 | 101.507 | 17,21 | 81.712 | 13,42 | 60.733 | 9,67 | 42.900 | 6,66 | 60.715 | 9,12 |
| | 3 | 56.832 | 9,04 | 23.503 | 3,55 | 30.365 | 4,92 | 59.853 | 9,64 | 254.074 | 0,45 | 101.590 | 17,24 | 81.292 | 13,37 | 59.391 | 9,48 | 41.860 | 6,53 | 58.006 | 8,78 |
| | 4 | 54.957 | 8,78 | 21.624 | 3,26 | 28.913 | 4,67 | 56.037 | 9,06 | 257.131 | 0,45 | 101.167 | 17,20 | 79.680 | 13,14 | 58.599 | 9,39 | 41.175 | 6,44 | 56.562 | 8,61 |

Tabelle 13: Gesamtergebnis Polypharmazie 3

Prävalenzwerte von (exzessiver) Polypharmazie in ihrer Gesamtheit und stratifiziert nach patientenindividuellen Faktoren (Alter, Geschlecht, Region) und Arzneimittelgruppen (BNF-Kapitel) für alle Quartale von 2010 bis 2018. Angabe der Werte in absoluten Zahlen und in Prozent (%). Prozentualer Wert ist alters- und geschlechtsstandardisiert auf Grundpopulation von 2010 Quartal 1.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich herzlich bei allen Personen bedanken, die mich während meiner Dissertationsarbeit unterstützt und begleitet haben.

Ein großer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Tobias Dreischulte für das Angebot und die Überlassung dieses interessanten Dissertationsthemas, sowie das Vertrauen und die Unterstützung bei meiner Arbeit von Beginn an.

Herrn Prof. Dr. Jochen Gensichen und Herrn Prof. Dr. Michael Drey danke ich besonders für die zuverlässige Betreuung und Hilfestellung in der gesamten Zeit meines Promotionsvorhabens.

Bei Frau Marietta Rottenkolber möchte ich mich vielmals für die Einführung in das wissenschaftlich-statistische Arbeiten, für die Unterstützung bei der Datenbearbeitung und Datenauswertung und darüber hinaus für die vielen Ratschläge in allen Belangen bedanken.

Nicht zuletzt möchte ich mich bei meiner Mit-Doktorandin Sanja Peter für die gute Zusammenarbeit und die gegenseitige Unterstützung im Rahmen des Forschungsprojektes bedanken.

Insgesamt war die Arbeit an der Dissertation für mich eine sehr lehrreiche und prägende Zeit. In diesem Sinne möchte ich auch allen weiteren Personen im Institut für Allgemeinmedizin danken, die eine freundliche und hilfsbereite Atmosphäre geschaffen haben.

Meiner Familie und meinen Freunden gilt an dieser Stelle ein besonderer Dank für den bedingungslosen Beistand und die Motivation in allen Phasen meiner Dissertationsarbeit. Danke, dass ihr immer für mich da seid und mich zu jederzeit unterstützt.

Affidavit



Eidesstattliche Versicherung

Schneider, Tim

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel:

Arzneimittelsicherheit in der ambulanten Versorgung: Trends in der Prävalenz von Poly-medikation und potentiell schwerwiegenden Arzneimittelinteraktionen in der Region Tayside und Fife, Schottland

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Würzburg, 25.12.2022

Ort, Datum

Tim Schneider

Unterschrift Doktorandin bzw. Doktorand

Lebenslauf

| Persönliche Angaben | |
|------------------------------|--|
| Name | Tim Schneider |
| Geburtsdatum | 02.02.1995 |
| Geburtsort | Würzburg |
| Zivilstand | Ledig |
| Staatsangehörigkeit | Deutsch |
| Schule und Ausbildung | |
| 2001 - 2005 | Grundschule Marktbreit |
| 2005 - 2013 | Gymnasium Marktbreit |
| Okt. 2013 – Sep. 2014 | Bundesfreiwilligendienst im Rettungsdienst |
| Okt. 2013 – Mär. 2014 | Ausbildung zum Rettungssanitäter |
| Studium | |
| | Studium der Humanmedizin |
| Okt. 2014 – Sep. 2016 | <ul style="list-style-type: none"> Vorklinik - Ludwig-Maximilians-Universität München (LMU) |
| Sep. 2016 | <ul style="list-style-type: none"> Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung |
| Okt. 2016 – Okt. 2020 | <ul style="list-style-type: none"> Klinik - Technische Universität München (TUM) |
| Feb. 2019 – Jul. 2019 | <ul style="list-style-type: none"> Auslandssemester - Karls-Universität Prag |
| Okt. 2020 | <ul style="list-style-type: none"> Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung |
| Nov. 2020 – Okt. 2021 | <ul style="list-style-type: none"> Praktisches Jahr |
| Nov. 2021 | <ul style="list-style-type: none"> Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung |
| Dez. 2021 | <ul style="list-style-type: none"> Approbation |
| | Promotionsstudium |
| seit Feb. 2020 | <ul style="list-style-type: none"> Institut für Allgemeinmedizin der Ludwig-Maximilians-Universität München (LMU) |
| Stipendien | |
| Apr. 2017 – Mär. 2022 | Mitglied des Max-Weber-Programms des Freistaates Bayern |
| Apr. 2020 – Nov. 2020 | Promotionsstipendium für medizinische Doktorarbeiten der Ludwig-Maximilians-Universität München (LMU) |

Publikationsliste

Eine Publikation wird für Herbst 2022 angestrebt.