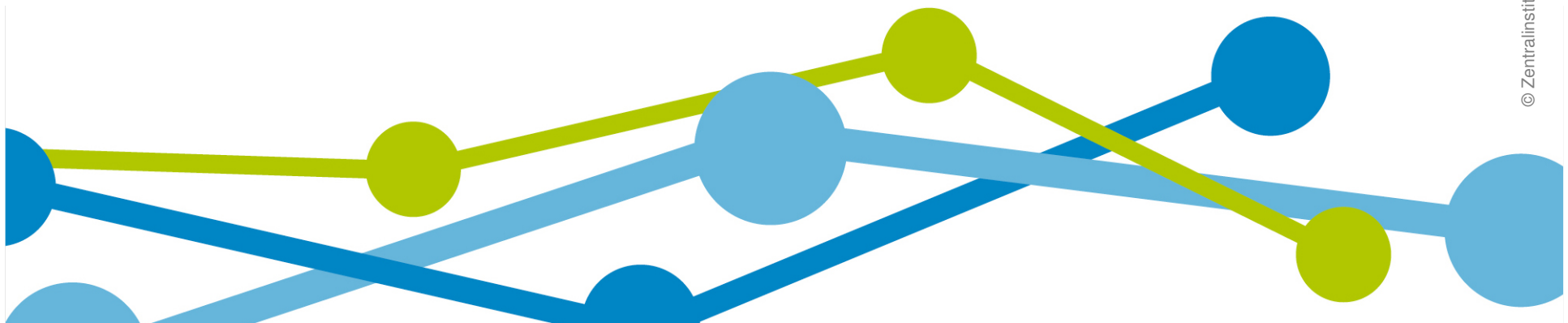




ZENTRALINSTITUT FÜR DIE
KASSENÄRZTLICHE VERSORGUNG
IN DEUTSCHLAND

Methodische Aspekte der Datenanalyse zu Polypharmazie

Dr. P.H. Abdel Moniem Mukhtar, MPH / Polypharmazie und PRISCUS-Liste am 18. November 2010
unter Mitarbeit von Margarethe Wacker



Definition

Polypharmazie wird definiert als die gleichzeitige Einnahme von mehreren unterschiedlichen Arzneimitteln.

Erhebung

Interviews

- Recall-Bias, insbesondere bei den älteren Patienten
- Externe Validität

Fragebogen

- Recall-Bias, insbesondere bei den älteren Patienten
- Externe Validität

Sekundärdaten

- Compliance

Operationalisierung

Was ist ein Arzneimittel?

- Arzneimittel werden nach der Anatomischen Therapeutischen Chemischen (ATC) Klassifikation sortiert.
- Die Bestimmung eines Arzneimittels erfolgt i.d.R. auf der fünften Ebene der ATC-Kode (z.B. Furosemide: C03C A01).
- Sollen Arzneimittel für akute Krankheiten bei der Bestimmung von Polypharmazie berücksichtigt werden?

Annahmen

- Ein verschriebenes Arzneimittel wird vom ersten Tag der Verschreibung regelmäßig eingenommen.
- Eine (halbe oder zwei) Defined Daily Dose (DDD) können pro Tag eingenommen werden.

Vorsicht

- Arzneimittel ohne etablierte DDDs; z.B. dermatologische, ophthalmologische, otologische, antineoplastische Arzneimittel



Operationalisierung

Prävalenz von Polypharmazie

- Neue und alte Fälle mit Polypharmazie innerhalb des Zeitfensters (Zähler)
- Alle Patienten mit und ohne Polypharmazie innerhalb eines Zeitfensters (Nenner)

Inzidenz von Polypharmazie

- Patienten mit polypharmazie-freien Zeitfenster (Population unter Risiko; Nenner)
→ wird selten erhoben
- Patienten, die zum ersten Mal (nach dem polypharmazie-freien Zeitfenster) gleichzeitig mehreren Arzneimitteln verschrieben bekommen (inzidente Fälle; Zähler)

Stellenwert

Polypharmazie ist nicht per se unerwünscht!

Polypharmazie ist aber mit folgenden Risiken verbunden:

- Vermehrte unerwünschte Arzneimittelwirkungen
- Arzneimittelwechselwirkungen
- Medikationsfehler
- Niedrige Compliance

Systematische Literaturübersicht

Methodik

- Datenbank: Medline; Plattform: PubMed
- Suchwörter:
„polypharmacy“ or „multiple medication“ or „multiple drug“ im Titel
- Publikationen auf Deutsch oder Englisch, die in den letzten 10 Jahren (Suche-Stichtag: 04.11.2010) veröffentlicht wurden
- Ergänzung um Studien aus Referenzlisten von 2 systematischen Literaturübersichten
- Inhaltlicher Fokus:
 - Wie wird Polypharmazie definiert?
 - Wie wird Polypharmazie erhoben?
 - Wie verbreitet ist Polypharmazie?

Systematische Literaturübersicht

Ergebnisse

- Die Suche ergab 542 Artikel
- Identifikation von 36 Studien
- Unterschiedliche Studientypen:
 - Querschnittsstudien: 81% (29 Studien)
 - Kohortenstudien: 19% (7 Studien)
- Unterschiedliche Datengrundlagen:
 - Routinedaten: 53% (19 Studien)
 - Interviews, Fragebögen: 47% (17 Studien)

Querschnittsstudien	81% (29)	davon mit Routinedaten: 48% (14)
Kohortenstudien	19% (7)	davon mit Routinedaten: 71% (5)

Regionale Aufteilung der Studien

Region	Anzahl der Studien	davon mit Routinedaten
Deutschland	8% (3)	33% (1)
Skandinavien	36% (13)	54% (7)
Sonstige EU	17 % (6)	50% (3)
Nordamerika	22% (8)	50% (4)
Asien	11% (4)	100% (4)
Andere (Türkei, Brasilien)	6% (2)	0% (0)
	100% (36)	

Studiengröße

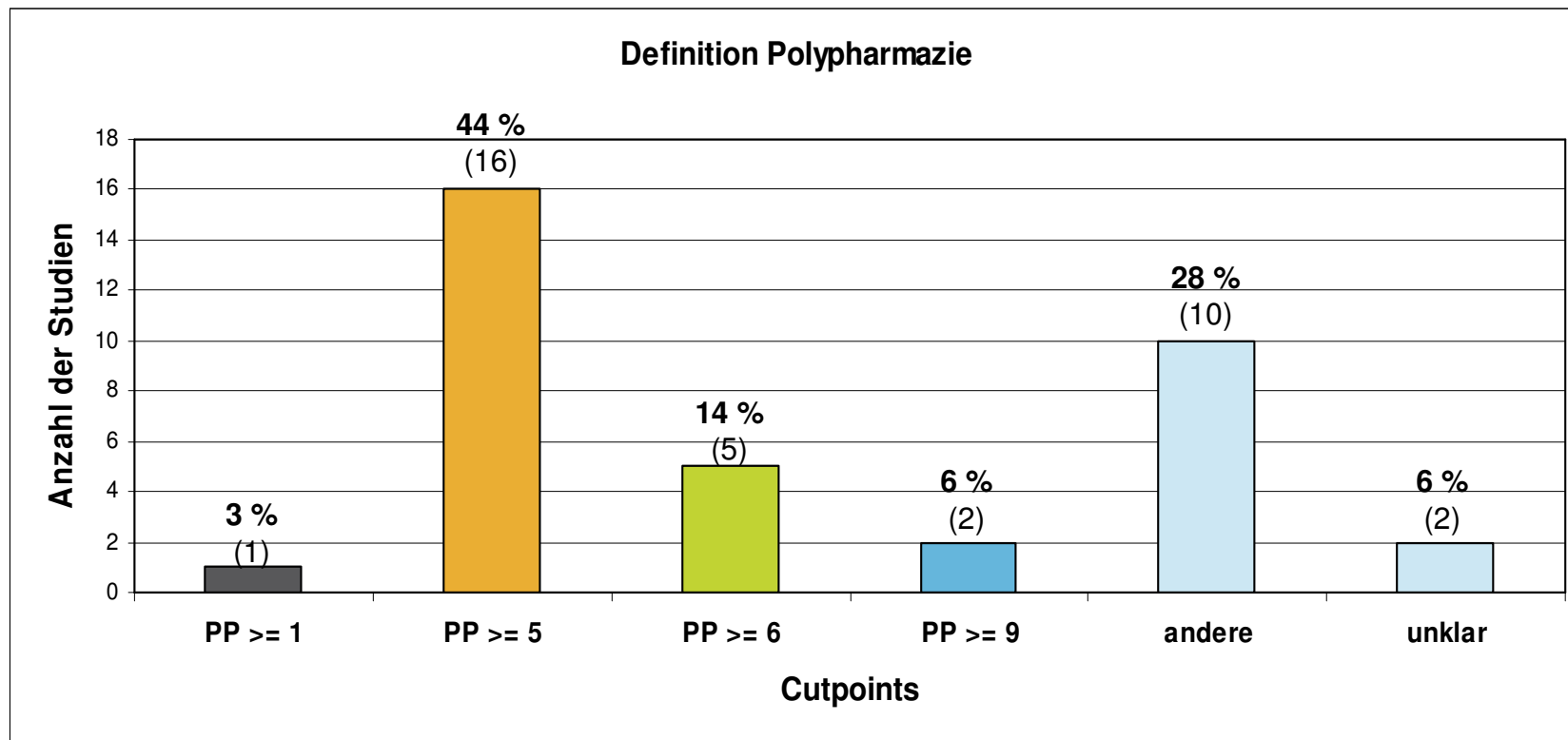
Studiengröße bzw. Stichprobenumfang der betrachteten Studien:

	Mit Routinedaten*	Ohne Routinedaten
Median	8.215	621
Mittelwert	438.928	1.935
Standardabweichung	1.435.472	3.404
Minimum	282	86
Maximum	6.146.679	13.403

* In einer Studie wurden keine Angaben hierzu gemacht.

Definition von Polypharmazie (1)

→ Unterschiedliche Anzahl von Medikamenten (Cutpoints) für die Definition von Polypharmazie (PP) in den Studien



Definition von Polypharmazie (2)

Beispiel: Cutpoints (1)

Polypharmacy in primary care practices: an analysis using a large health insurance database.
 Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2009 Dec;18(12):1206-13.
 Grimmsmann T, Himmel W.

Table 1. Number of drugs continuously prescribed per patient*

Drugs (<i>n</i>)	Prescribed drugs for patients [†]	
	In general practice only (%)	In all practices (%)
1	37.5	30.5
2	26.3	25.8
3	16.3	17.9
4	9.5	11.3
5	5.3	6.8
6	2.7	3.8
7	1.3	2.0
8	0.6	1.0
9	0.3	0.5
10	0.1	0.2
>10	0.1	0.2

*Included were patients who received 1 or more drugs continuously throughout the study period.

[†]*n* = 136 521.

N= 136.521, Daten: Arzneimitteldaten der AOK Mecklenburg-Vorpommern



Definition von Polypharmazie (3)

Beispiel: Cutpoints (2)

Dispensed drugs and multiple medications in the Swedish population: an individual-based register study.
 BMC Clin Pharmacol. 2009 May 27;9:11.
 Hovstadius B, Astrand B, Petersson G.

Table 1
 The prevalence of one or more (DP ≥ 1) and five or more (DP ≥ 5) dispensed drugs related to age and gender.

Age	DP ≥ 1			DP ≥ 5			RR for females	
	All n = 6,146,679	Females 3,466,243	Males 2,680,436	All 2,227,152	Females 1,356,934	Males 870,218	DP ≥ 1	DP ≥ 5
0-9	57.3	55.8	58.8	6.6	5.7	7.3	0.9	0.8
10-19	49.0	58.4	40.1	6.2	8.3	4.1	1.5	2.0
20-29	58.4	76.4	41.2	9.9	15.2	5.0	1.8	3.1
30-39	62.5	75.3	50.3	13.9	19.7	8.4	1.5	2.3
40-49	64.3	73.3	55.6	18.4	23.8	13.2	1.3	1.8
50-59	75.8	82.5	69.3	30.2	36.3	24.3	1.2	1.5
60-69	80.1	83.6	76.5	42.3	46.8	37.7	1.1	1.2
70-79	90.8	92.3	89.0	62.4	65.5	58.7	1.0	1.1
80-89	94.5	95.1	93.5	75.1	77.3	71.6	1.0	1.1
90-	93.3	93.6	92.4	77.7	79.4	73.3	1.0	1.1
Total	67.4	75.6	59.3	24.4	29.6	19.2	1.3	1.5

The prevalence (%) of DP ≥ 1 and DP ≥ 5 related to age and gender and the relative risk (RR) for females vs. males with DP ≥ 1 and DP ≥ 5 in Sweden in 2006

N= 6.146.679, Daten: Arzneimitteldaten



Definition von Polypharmazie (4)

→ Unterschiedliche **Betrachtungshorizonte** für die gleichzeitige Einnahme mehrerer Medikamente:

- **Stichtagsbetrachtung:** z.B. Medikamenteneinnahme am Tag der Befragung oder am Tag der Krankenhauseinweisung
- **1 Zeitraum:** z.B. Medikamenteneinnahme über zwei Wochen vor Befragung oder Medikamenteneinnahme innerhalb von 3 Monaten
- **>1 Zeitraum:** als ein Indikator für die stetige Einnahme

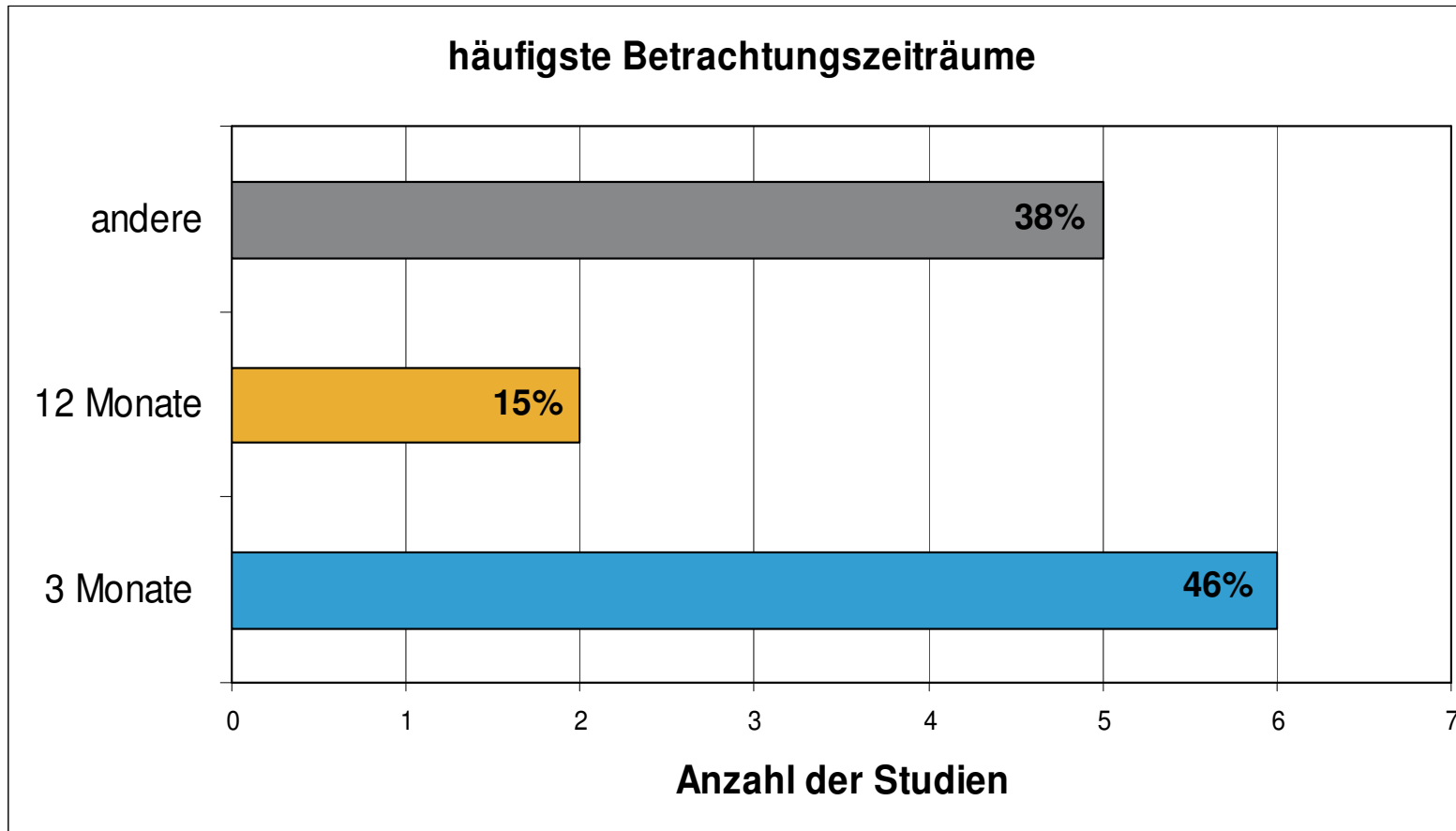
	Studien mit Routinedaten	Studien mit Primärerhebung
Cumulative Polypharmacy (Betrachtung eines Zeitraums)	65% (13)	54% (7)
Continuous Polypharmacy (Betrachtung von mindestens 2 Zeiträumen)	10% (2)*	0% (0)
Simultaneous Polypharmacy (Stichtagsbetrachtung)	25% (5)	15% (2)
keine Angabe	10% (2)	31% (8)

* Bei 2 Studien wurde sowohl cumulative als auch continuous polypharmacy untersucht.



Definition von kumulativer Polypharmazie (5)

Häufigste Betrachtungszeiträume in Studien mit Routinedaten:

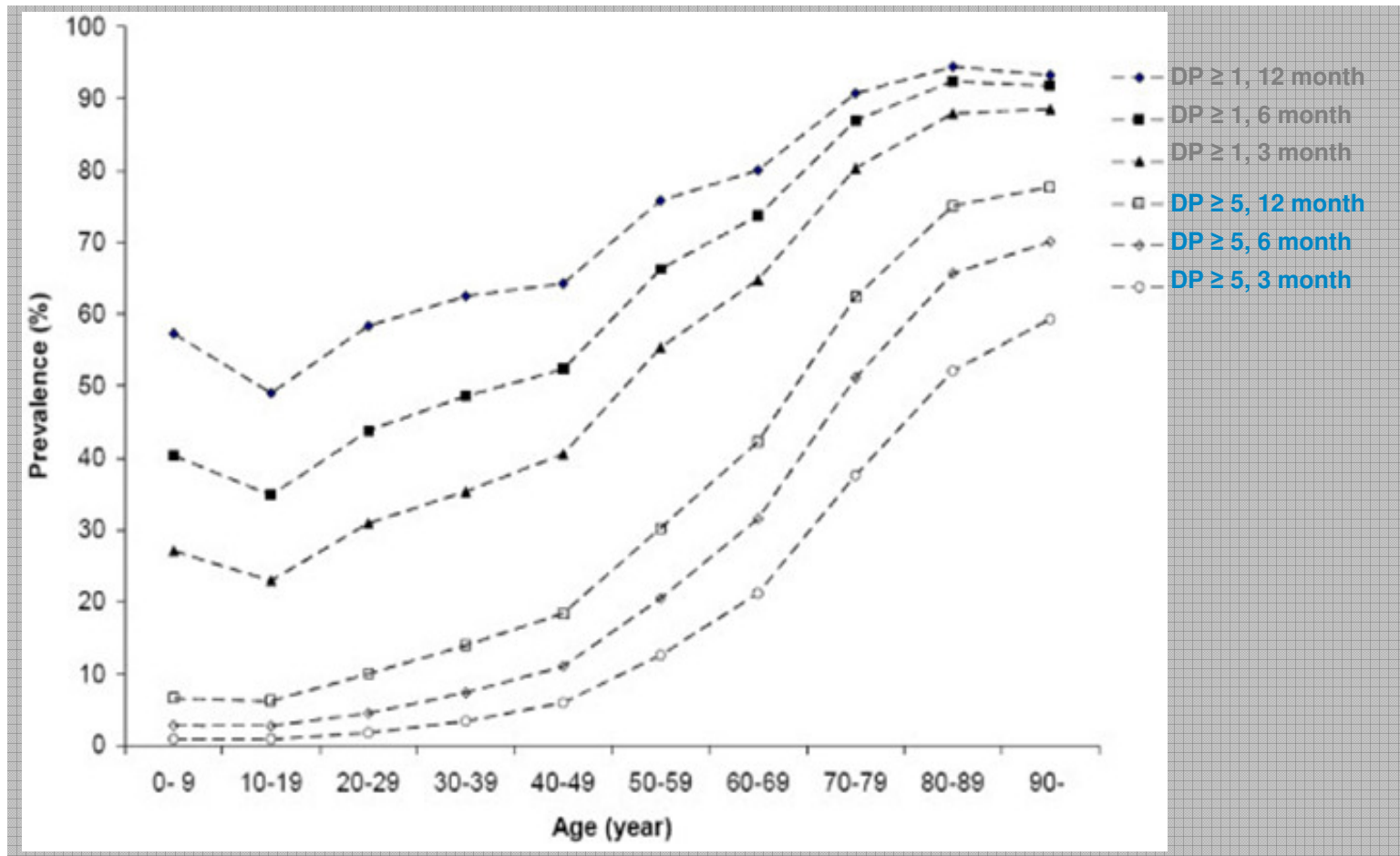


Beispiel Betrachtungszeiträume

Dispensed drugs and multiple medications in the Swedish population: an individual-based register study.

BMC Clin Pharmacol. 2009 May 27;9:11.

Hovstadius B, Astrand B, Petersson G.



The prevalence of one or more (DP ≥ 1) and five or more (DP ≥ 5) dispensed drugs in a 3-, 6- and 12- month study period. The prevalence (%) of DP ≥ 1 and DP ≥ 5 in a 3-, 6- and 12- month study period in Sweden in 2006. Number of individuals with DP ≥ 1 in the 3-month period = 4,108,730, in the 6-month period = 5,117,817 and in the 12-month period = 6,146,679. Number of individuals with DP ≥ 5 in the 3-month period = 1,031,397, in the 6-month period = 1,569,180 and in the 12-month period = 2,227,152.



OTC und akute Erkrankungen

→ Unterschiedliche Berücksichtigung von OTC und akuten Erkrankungen:*

Berücksichtigung von OTC	35% (11)	davon mit Routinedaten: 18% (2)
Einbezug von akuten Erkrankungen	81% (25)	davon mit Routinedaten: 56% (14)

* 5 Studien ohne Angaben hierzu



Klassifikation der Medikamente

Klassifikation der Medikamente:*

- gemäß ATC-Codes: 52% (16 Studien)
- keine Angaben: 48% (15 Studien)

- keine Angaben zur DDD
- keine Angaben, ob Arzneimittel mit unterschiedlicher Dosis bzw. Darreichungsform getrennt betrachtet wurden in 90% (28 Studien)

* 5 Studien ohne Angaben hierzu



Prävalenzen von Polypharmazie

Studien mit Routinedaten (1)

- 53% der Studien (19) verwenden Routinedaten für die Analyse der Medikation
 - davon 5 Kohortenstudien, 14 Querschnittsstudien
- Unterschiedliche Populationen
 - z.B. Medicare-Berechtigte, Krankenhauspatienten, unterschiedliche Altersgruppen
- Prävalenzen von Polypharmazie:

Median	32%
Mittelwert	31%
Standardabweichung	25,4
Minimum	2%
Maximum	81%

Prävalenzen von Polypharmazie

Studien mit Routinedaten (2)

differenzierte Betrachtung der Prävalenzen von Polypharmazie:

- Unterscheidung zwischen Studien, die eine allgemeine Gesamtpopulation betrachten, Alterseinschränkungen festlegen (z.B. ≥ 65 Jahre) oder Krankenhaus- oder Heimpopulationen betrachten:

	Gesamt- population (5 Studien)	Krankenhaus- population (2 Studien)	Alters- einschränkung (6 Studien)	Alterseinschränkung und Krankenhaus- bzw. Heimpopulation (6 Studien)
Median	10%	27%	48%	59%
Mittelwert	10%	27%	47%	54%
Standard- abweichung	9,1	29,3	30,3	9,5
Minimum	2%	6%	9%	39%
Maximum	24%	47%	81%	62%



Prävalenzen von Polypharmazie

Studien mit Primärdaten (1)

- 47% der Studien (17) erheben Daten zur Medikamenteneinnahme durch Primärerhebungen (Interviews, Fragebögen)
 - davon 2 Kohortenstudien, 15 Querschnittsstudien
- Unterschiedliche Populationen
 - Zufallsstichprobe, Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen, Patienten von Hausarztpraxen, Bewohner von Pflegeheimen, unterschiedliche Altersgruppen
- Prävalenzen von Polypharmazie:

Median	33%
Mittelwert	36%
Standardabweichung	14,8
Minimum	19%
Maximum	72%

Prävalenzen von Polypharmazie Studien mit Primärdaten (2)

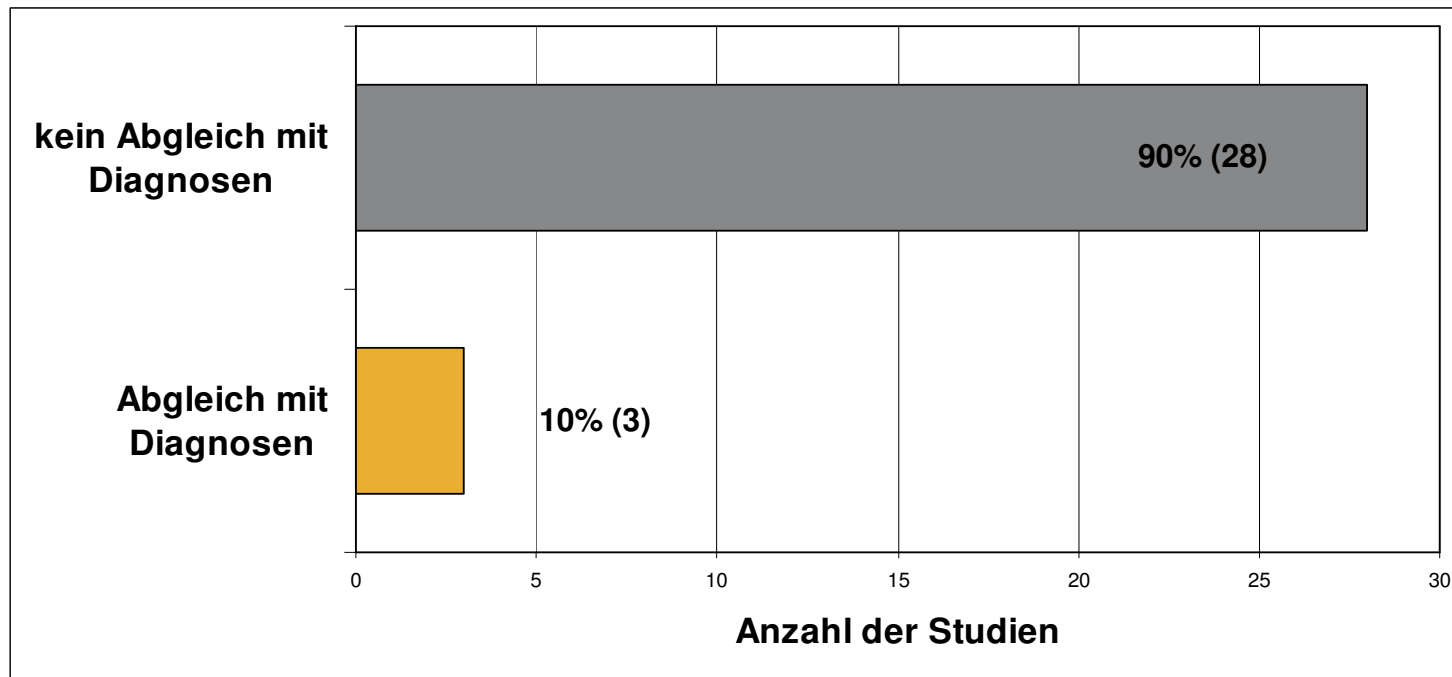
- Validierung der Patientenaussagen zur Medikamenteneinnahme zur Vermeidung eines Recall-Bias:
 - Mitbringen der Medikamente
 - Mitbringen der Verordnungslisten
 - Befragung von Angehörigen, Ärzten

Validierung	keine Validierung	keine Angabe
53% (9)	29% (5)	18% (3)

Angemessenheit der Medikation

Unterschiedliche Berücksichtigung der Angemessenheit der Medikation:*

- Teilweise Abgleich von Medikamenten mit Diagnosen
- Teilweise Berücksichtigung von Potentially Inappropriate Medication (PIM)



* 5 Studien ohne Angaben hierzu

Schlussfolgerungen

- Polypharmazie wird meistens als die gleichzeitige Einnahme von ≥ 5 Medikamenten definiert.
- Kumulative Polypharmazie (Medikamenteneinnahme binnen eines Zeitraums) innerhalb von 3 Monaten wird am meisten untersucht.
- Die eingenommene Tagesdosis wird kaum berücksichtigt bzw. berichtet.
- Die Unangemessenheit der Medikation findet bei der Untersuchung von Polypharmazie bislang kaum Berücksichtigung.