

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Zentrum für Psychosoziale Medizin
Institut und Poliklinik für Medizinische Psychologie

Direktor der Einrichtung
Prof. Dr. med. Dr. phil. Martin Härter

Verbesserung der Risikokommunikation bei älteren Patienten mit einem erhöhten Risiko eines Langzeitkonsums von Benzodiazepi- nen und Z-Substanzen

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades Dr. rer. biol. hum.
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

vorgelegt von:

Aliaksandra Mokhar
aus Pinsk (Belarus)

Hamburg, 2019

Ich widme diese Arbeit meinem Verlobten Patrick. Ich bin dir mehr als dankbar für alles.

Angenommen von der Medizinischen Fakultät am: 18.03.2019

Veröffentlicht mit Genehmigung der medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. Dr. Martin Härter

Prüfungsausschuss, 2. Gutachter/in: PD Dr. Uwe Vertheim

Inhaltsverzeichnis

1.1	Einleitung	6
1.1.1	Einnahme von Benzodiazepinen (BZD) und Z-Substanzen	6
1.1.2	Gründe der Langzeiteinnahme von BZD und Z-Substanzen	6
1.1.3	Vermeidung der Langzeiteinnahme von BZD und Z-Substanzen	8
1.1.4	Patientenzentrierung als Basis zur Veränderung der Langzeiteinnahme	9
1.2	Ziele und Fragestellungen	11
1.3	Kurzdarstellung der Publikationen	13
1.3.1	Publikation 1 – Systematische Literaturübersicht von patientenzentrierten Interventionen zur Reduktion von BZD und Z-Substanzen	13
1.3.2	Publikation 2 – Querschnittsstudie zur Erfassung von Gründen und Motiven der Einnahme von BZD und Z-Substanzen	16
1.3.3	Publikation 3 – Analyse von Prädiktoren der Langzeiteinnahme von BZD und Z-Substanzen	19
1.3.4	Publikation 4 – Qualitative semistrukturierte Interviews zur Entwicklung von Empfehlungen zur Verbesserung der Behandlung älterer Patienten mit Langzeiteinnahme von BZD und Z-Substanzen	21
1.4	Zusammenfassende Diskussion	24
1.4.1	Methodische Aspekte	30
1.4.2	Schlussfolgerung und Ausblick	32
2	Abkürzungsverzeichnis	34
3	Literaturverzeichnis	35
4	Publikationen in der Originalversion	42
5	Zusammenfassung auf Deutsch und auf Englisch	119
6	Erklärung des Eigenanteils an den Publikationen	121
7	Danksagung	123
8	Lebenslauf	124
9	Eidesstattliche Erklärung	126

Um die Darstellung in der vorliegenden Arbeit möglichst einfach und verständlich zu halten, wird im Folgenden bei Personenbenennungen durchgängig die männliche Form verwendet, gemeint sind jedoch jeweils alle Geschlechter.

1.1 Einleitung

1.1.1 Einnahme von Benzodiazepinen (BZD) und Z-Substanzen

Benzodiazepine (BZD) und Z-Substanzen (selektive Benzodiazepin-Rezeptoragonisten wie Zolpidem und Zopiclon) sind hochwirksame, verschreibungspflichtige Medikamente, die insbesondere zur Behandlung von Schlafstörungen und Angstzuständen eingesetzt werden (1, 2). Die empfohlene Dauer des kurzfristigen Einsatzes dieser Medikamentengruppe liegt laut nationalen und internationalen Empfehlungen bei höchstens vier Wochen. Die Gabe sollte ausschließlich in medizinisch begründeten Einzelfällen über einen längeren Zeitraum andauern (3, 4). Obwohl in den Leitlinien eine klare Empfehlung formuliert wurde, werden diese Medikamente weltweit abweichend und über einen längeren Zeitraum verschrieben (5, 6). Nach Überschreiten der empfohlenen Einnahmedauer erhöhen sich jedoch Risiken und Nebenwirkungen deutlich. So ist beispielsweise von einer starken Toleranz- und Abhängigkeitsentwicklung auszugehen (7, 8).

In Deutschland sind schätzungsweise 1,2 Millionen Menschen benzodiazepinabhängig (9). Dabei ist eine überdurchschnittliche Zunahme der Häufigkeit von Abhängigkeiten mit steigendem Alter zu beobachten. Eine solche Dauereinnahme der Präparate hat Nebenwirkungen im Alltag zur Folge (6), wie dem Risiko des Auftretens von akuten Verwirrheitszuständen und Gedächtnisstörungen (10, 11), einer eingeschränkten Fahrtüchtigkeit, die zu einem Anstieg von Verkehrsunfällen führt (12), oder dem hohen Risiko von Stürzen und Hüftfrakturen, welche die Morbiditäts- und Mortalitätsraten erhöhen (13). Der risikoreiche Langzeitgebrauch von BZD und Z-Substanzen wird weltweit in der Gesundheitsversorgung diskutiert (14-16), insbesondere der Gebrauch bei älteren Menschen (9). Dabei sind gerade diese aufgrund der altersbedingten physiologischen Veränderungen besonders gefährdet (17-19). So wird z. B. durch die muskelrelaxierende Wirkung der BZD und Z-Substanzen die Gangsicherheit beeinträchtigt. Dies erhöht die Sturzgefahr für die Betroffenen, mit vielfach gravierenden Folgen (20, 21). Häufig kommt es auch zu negativen Auswirkungen auf kognitive und affektive Verarbeitungsprozesse, in Form von Konzentrations- und Gedächtnisstörungen sowie depressiven Verstimmungen (22, 23). Neue Studien weisen darauf hin, dass diese negativen Veränderungen sogar eine lange Zeit nach dem Absetzen der Medikamente fortbestehen können (24, 25). Wie in aktuellen epidemiologischen Studien nachgewiesen wurde, kann die Langzeiteinnahme sogar mit einer dementiellen Entwicklung einhergehen (26, 27).

1.1.2 Gründe der Langzeiteinnahme von BZD und Z-Substanzen

Der Langzeitgebrauch von BZD und Z-Substanzen kann u. a. durch eine Vielzahl von soziodemographischen und individuellen gesundheitlichen Aspekten von Verbrauchern

erklärt werden (28-31). Beispielsweise haben Zandstra et al. (2002) herausgefunden, dass die Langzeitnutzer von BZD tendenziell (a) älter waren, (b) eine komplexe Vorgeschichte bezüglich der psychischen Gesundheitsprobleme hatten, für die sie eine Behandlung erhalten hatten, (c) mehr Psychopharmaka einnahmen, (d) eine höhere fachärztliche Behandlungshäufigkeit aufwiesen, (e) mehr chronische Diagnosen (Diabetes, Asthma, chronisch obstruktive Lungenerkrankung, Hypertonie, schwere Hauterkrankung) hatten und (f) über einen schlechteren wahrgenommenen allgemeinen Gesundheitszustand berichteten (28).

BZD und Z-Substanzen werden häufig in psychisch belastenden Lebenssituationen verordnet, wobei die Aufklärung über die Wirkungen und Risiken der Einnahme oftmals vernachlässigt wird. Viele Patienten, denen eine Dauermedikation mit BZD verordnet wurde, werden von ihren Ärzten nicht ausreichend über die Gefahren informiert (32). Da BZD und Z-Substanzen grundsätzlich gut verträglich sind und eine gute Wirkung zeigen, führt ihre Einnahme meist zu einer raschen Symptomreduktion. Bei einer Vielzahl von Patienten wird daher eine Einnahmeroutine mit leicht steigender oder sogar keiner steigenden Dosierung eingeleitet, die dann über Jahre hinweg andauert (33). In der Literatur wird das Phänomen als Niedrigdosis-Abhängigkeit beschrieben (33). Werden diese Medikamente nach langanhaltender Einnahme (bei dann vorhandener Toleranzentwicklung bzw. bei Niedrigdosis-Abhängigkeit) abrupt abgesetzt, treten typische Entzugsserscheinungen auf. Es kommt unter Umständen zu einer Steigerung des Erregungsniveaus (Angst, Unruhe) und zu Schlafstörungen. Zusätzlich können Wahrnehmungsstörungen bis hin zu Psychosen auftreten, die viele Charakteristika der ursprünglich zu behandelnden Symptome aufweisen, weshalb die ursprüngliche Medikation fortgesetzt wird (34). Ärzte räumen gleichzeitig einen Mangel an Erfahrungen im Umgang mit Patienten ein, die an Schlafproblemen und unter Angststörungen sowie psychosomatischen Erkrankungen leiden, wobei effektive Behandlungsstrategien ebenfalls unzureichend bekannt sind (35-37). Der Bedarf an Informationen und die daraus resultierenden Unsicherheiten im therapeutischen Handeln bestehen trotz des Wissens, dass BZD und Z-Substanzen in den meisten Langzeiteinnahmefällen erfolgreich abgesetzt werden können, ungeachtet des Alters der Patienten (32, 38-41). Die Kombination aus Patienten mit multiplen komorbiden Beschwerden und Ärzten, die diese Präparate als wirkungsvoll ansehen und keine Notwendigkeit erkennen, die Risiken der Langzeiteinnahme zu besprechen, führt dazu, dass Folgerezepte routinemäßig ausgestellt werden. Absetzversuche werden in der Regel nicht angedacht, da sie seitens der Ärzte als zeitintensiv und als weniger nutzbringend im Vergleich zur weiteren Gabe von BZD und Z-Substanzen wahrgenommen werden (42). Dabei wird die Bereitschaft der Patienten, einen Absetzversuch zu

unternehmen, von den Behandlern zumeist unterschätzt (42). Zudem zeigt eine wissenschaftliche Studie von Curran et al. signifikant positive Effekte des Absetzens von BZD, wobei über 70-jährige Patienten kaum an Lebensqualität einbüßen (40). In einer weiteren Studie von Belleville und Morin wird ebenso eine deutliche Symptomreduktion nachgewiesen. Folgen des Absetzens der BZD-Präparate sind weniger schwere Schlafstörungen und Angstzustände, eine positive Wahrnehmung der eigenen Gesundheit und eine höhere Selbstwirksamkeit (43). Eine gute Arzt-Patienten-Beziehung, klare und verständliche Informationen und ein übersichtlicher, schrittweiser Plan zur Dosisreduktion beeinflussten das erfolgreiche Absetzen dabei signifikant. Qualitative Studien zeigen weiterhin, dass Patienten die mangelnde Aufklärung über Risiken der Langzeiteinnahme von BZD oder Z-Substanzen und das Fehlen alternativer Behandlungsmöglichkeiten kritisierten (36, 44). Die Langzeitkonsumenten haben zudem Angst, ohne diese Medikamente könnten die Symptome zurückkehren, und es fehlt ihnen an Informationen darüber, wie die Einnahme von BZD oder Z-Substanzen beendet werden kann (45).

1.1.3 Vermeidung der Langzeiteinnahme von BZD und Z-Substanzen

Informationen für Patienten, das evidenzbasierte Wissen des Behandelnden und die Arzt-Patienten-Kommunikation spielen eine bedeutende Rolle bei der Langzeiteinnahme von BZD und Z-Substanzen. Eine effektive Option zur Optimierung des Arzt-Patienten-Gesprächs im Sinne der Risikokommunikation ist das Konzept der partizipativen Entscheidungsfindung (PEF) (46). Dabei beziehen Ärzte mit entsprechenden Gesprächs- und Handlungskompetenzen Patienten mit deren Wünschen und individuellen Präferenzen aktiv in den Entscheidungsprozess ein. Mögliche Ergebnisse sind eine Reduktion bzw. völlige Vermeidung einer potenziell inadäquaten oder wenig nutzbringenden Medikation (47, 48).

Der Einsatz von Informationsbroschüren, begleitet von kurzen Patientengesprächen, führt bei älteren Patienten zum besseren Verständnis der Anwendung von BZD und Z-Substanzen. So kann eine signifikante Absenkung des Konsums dieser Medikamente erreicht werden (49). Informationsmaterial wie Broschüren ermutigt viele Patienten bereits hinreichend, den behandelnden Arzt zu konsultieren und mit ihm gemeinsam eine signifikante Reduktion einzuleiten (39). Tannenbaum et al. haben den Effekt einer Informationsbroschüre im Rahmen einer randomisierten Studie erforscht. 27 % der Patienten in der Interventionsgruppe hatten nach sechs Monaten die BZD-Einnahme beendet, im Vergleich zu nur 5 % in der Kontrollgruppe (50). Die Forscher schlussfolgern, dass eine evidenzbasierte Informationsbroschüre eine sichere und effektive Methode zur positiven Beeinflussung des Einnahmeverhaltens darstellt.

Forschungsergebnisse zeigen auch, dass die Umsetzung des Konzepts mit weiteren positiven Effekten einhergeht. So wird durch die partizipative Gesprächsführung u. a. das Wissen der Patienten gesteigert, sie entwickeln realistischere Erwartungen in Bezug auf die Erkrankung, sind zufriedener mit der Behandlungsentscheidung und zeigen eine bessere Adhärenz hinsichtlich der Behandlungsziele (51, 52). Zudem führen Patienteninformationen dazu, dass Entscheidungskonflikte zwischen den Behandelnden und ihren Patienten verringert werden (53). Allerdings sind spezifische Kommunikationsfähigkeiten und Kompetenzen sowie evidenzbasiertes Wissen der Ärzte relevant zur Erreichung der gewünschten Behandlungsergebnisse. Ärztliche Kommunikationsfähigkeiten können durch entsprechende Schulungsmaßnahmen verbessert werden (54, 55). Bodenheimer und Kollegen zeigen in ihrer Studie, dass durch einen therapiebegleitenden interaktiven Austausch zwischen Arzt und Patient und die Anleitung des Patienten zum medikamentösen Therapieansatz signifikante Fortschritte in der Reduktion der Langzeitmedikation erzielt werden können (56). Eine besondere Bedeutung kommt der Effektivität des aktiven Austauschs der Behandelnden untereinander, der Beachtung der Verschreibungsrichtlinien in der geriatrischen Versorgung und der Berücksichtigung alternativer Behandlungsoptionen zu (57). Eine systematische Übersichtsarbeit zeigt auf, dass durch an die Ärzte gerichtete Aufklärungsarbeit und Erinnerungsinformationen an den Arzt die Arzt-Patienten-Beziehung begünstigen und die medizinische Versorgung der Senioren verbessern (58). Dabei ist festgestellt worden, dass Strategien, die gleichzeitig auf mehrere Ebenen der Versorgung abzielen (Gesundheitspersonal, behandelnde Ärzte, Apotheker, Pflegepersonal), eine höhere Effektivität aufweisen (58). Die Verbindung von Strategien zur Verbesserung der Kommunikationsfähigkeiten seitens der Behandelnden und zur Förderung der Patientenbeteiligung im Behandlungsprozess eröffnet Chancen zur Optimierung der Gesundheitsversorgung (57, 58).

1.1.4 Patientenzentrierung als Basis zur Veränderung der Langzeiteinnahme

Die aktive Teilnahme der Patienten an den Entscheidungsprozessen und die Verbesserung der Kommunikation im Arzt-Patienten-Kontakt sind die Grundlage des Konzepts einer patientenzentrierten Versorgung (englisch: *patient-centered care*). Der patientenzentrierte Behandlungsansatz hat in den letzten Jahren an Bedeutung gewonnen. Er berücksichtigt die individuellen Perspektiven und Bedürfnisse des Patienten besser, hilft dem Patienten, fundierte Entscheidungen zu treffen, und fördert die Beziehung zwischen Patient und Behandler, anstatt einen rein biomedizinischen Ansatz zu verfolgen (59-61). Das Konzept berücksichtigt die wesentlichen Facetten der Gesundheitsversorgung, beginnend bei strukturellen und organisatorischen Aspekten. Es hat einen expliziten Fokus

auf den Patienten und ihren Behandelnden als den Hauptakteuren der Gesundheitsversorgung. Deren Fähigkeiten und förderungswürdige Strategien bilden den Kern des Konzeptes. Dabei ist es nicht die primäre Pflicht des Behandelnden, eine lokalisierbare Erkrankung zu behandeln. Vielmehr soll er seinen Patienten ganzheitlich betrachten und dessen Wünsche, Präferenzen und individuelle Umstände berücksichtigen (62).

Das integrative Modell von Scholl et al. fasst die essentiellen Dimensionen der patientenzentrierten Versorgung zusammen (63, 64) (Abbildung 1).

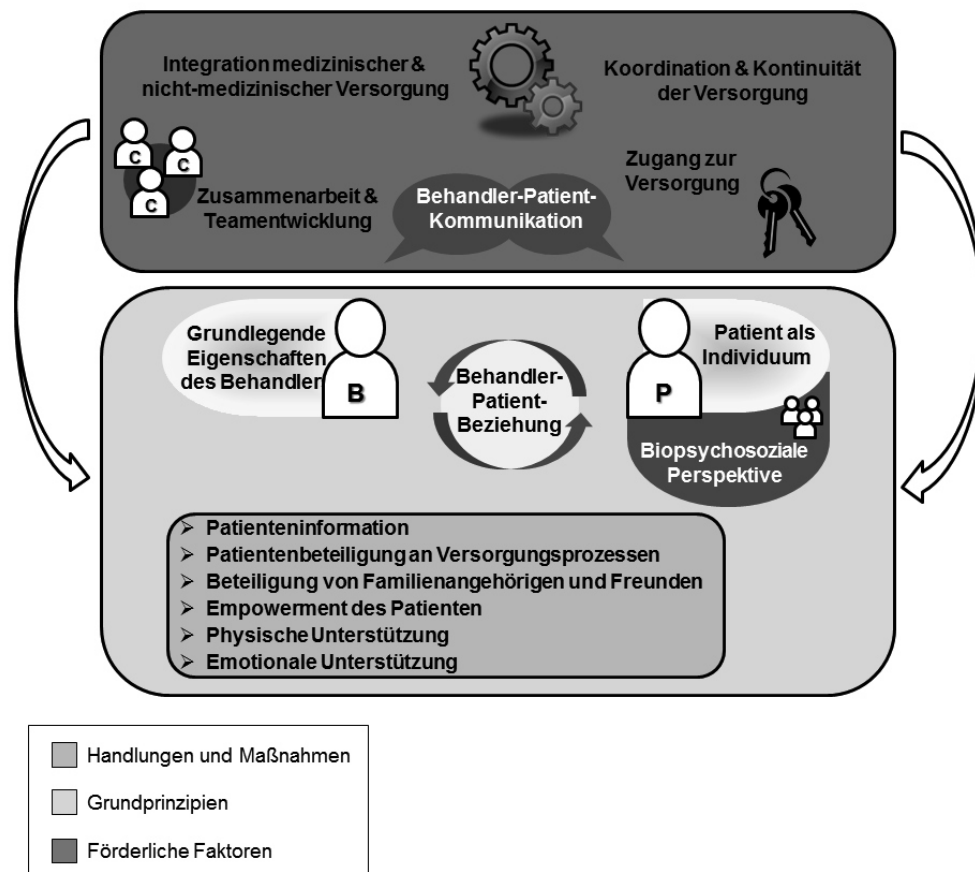


Abbildung 1: Integratives Modell der Patientenzentrierung nach Scholl et al., 2014 (63)

Im Rahmen dieses Modells wurden 15 Dimensionen abgeleitet: grundlegende Eigenschaften des Behandelnden, Behandler-Patienten-Beziehung, Patient als Individuum, biopsychosoziale Perspektive, Behandler-Patienten-Kommunikation, Integration medizinischer und nichtmedizinischer Versorgung, Zusammenarbeit und Teamentwicklung, Zugang zur Versorgung, Koordination und Kontinuität der Versorgung, Patienteninformation, Patientenbeteiligung an Versorgungsprozessen, Beteiligung von Familienangehörigen und Freunden, Empowerment des Patienten, physische Unterstützung, emotionale Unterstützung. Diese 15 Dimensionen wurden anschließend in drei Bereiche eingeteilt: 1) Grundprinzipien, 2) förderliche Faktoren, 3) Handlungen und Maßnahmen. In weiterer Forschung wurden neben der Behandlung des Patienten als einzigartigen Individuums die Beteiligung des Patienten an seiner eigenen Therapie, die Stärkung des Patienten,

Patienteninformationen und die Kommunikation zwischen Arzt und Patient als die relevantesten Aspekte bewertet (65). Dabei sind kommunikative Fähigkeiten des behandelnden Arztes zwingend erforderlich, um dem Patienten zuzuhören, seine Fragen verständlich zu beantworten, seine Wünsche zu akzeptieren und eine gemeinsame Entscheidung über die Behandlung zu treffen. Abgesehen von den Dimensionen hinsichtlich der Fähigkeiten der Ärzte gibt es Faktoren, die sich auf patientenzentrierte Aktivitäten beziehen. Ziel ist hierbei, Informationen bereitzustellen und die Patienten durch die Nutzung von Informationsressourcen und -instrumenten besser zu informieren. Die Patienten benötigen Informationen zu den Behandlungsoptionen, die ihnen helfen, sich auf ein Gespräch mit ihrem Behandler vorzubereiten, in diesem gezielte Fragen zu stellen und eine bestmögliche Behandlung für sich selbst zu wählen.

Eine Übersichtsarbeit von McMillan et al. zeigt einen signifikanten Einfluss patientenzentrierter Interventionen auf die Patientenzufriedenheit und die positive Wahrnehmung der Versorgungsqualität auf (66). Dabei wurden Maßnahmen untersucht, die beispielsweise auf Befähigung von Patienten, insbesondere auf die Inanspruchnahme einer Gesundheitsberatung, abzielen oder sich auf die Schulung der Behandler zur Steigerung aktiver Patientenbeteiligung fokussieren. Auch in Bezug auf eine Vermeidung bzw. Reduktion des Gebrauchs von BZD und Z-Substanzen sind Strategien für eine Verbesserung der Patientenbeteiligung sinnvoll, wie z. B. durch eine Verbesserung der kommunikativen Fähigkeiten auf Seiten der Ärzte oder eine Verbesserung der Informiertheit auf Seiten der Patienten (67). Das Ziel dieser Arbeit besteht in der Untersuchung spezifischer Faktoren verbunden mit der Langzeiteinnahme von BZD und Z-Substanzen bei älteren Patienten und in der Überprüfung des Einflusses patientenzentrierter Interventionen in diesem Zusammenhang.

1.2 Ziele und Fragestellungen

Die vorliegende kumulative Dissertation befasst sich mit der übergeordneten Fragestellung zum Zusammenhang der patientenzentrierten Gesundheitsversorgung und insbesondere der partizipativen Risikokommunikation bei der Langzeiteinnahme von BZD und Z-Substanzen. Im Folgenden werden die Ziele der vorliegenden Dissertation dargelegt.

- I. Es soll eine systematische Bestandsaufnahme von Interventionen zur Reduktion des Langzeitkonsums von BZD und Z-Substanzen durch patientenzentrierte Maßnahmen erfolgen.
- II. Weiterhin sollen die Erkenntnisse zu spezifischen Gründen und Ursachen für die Langzeiteinnahme von BZD und Z-Substanzen im Alter erweitert werden.

- III. Darüber hinaus soll eine Analyse von patientenseitigen Prädiktoren für eine leitlinienabweichende Langzeiteinnahme von BZD und Z-Substanzen erfolgen.
- IV. Zuletzt soll die Langzeiteinnahme von BZD und Z-Substanzen aus verschiedenen Perspektiven (Patienten, Ärzte, Pflegepersonal, Apotheker) beschrieben werden, um die versorgungsspezifischen Schwierigkeiten zu ergründen.

Im Detail widmen sich die vier in die Dissertation einbezogenen Publikationen jeweils unterschiedlichen Fragestellungen.

Fragestellung I: Erstellung eines systematischen Überblicks wissenschaftlicher patientenzentrierter Interventionen für Patienten und/oder Behandler zur Reduktion der Langzeiteinnahme von BZD und Z-Substanzen:

- a. Welche patientenzentrierten Interventionen gerichtet an Patienten und/oder Behandler existieren zur Reduktion des Langzeitkonsums von BZD und Z-Substanzen?
- b. Wie ist die Qualität der identifizierten Studien einzuschätzen?
- c. Welche patientenzentrierten Maßnahmen weisen eine gute Wirksamkeit auf?

Fragestellung II: Identifikation der Ursachen und persönlichen Gründe von älteren Patienten für die Langzeiteinnahme von BZD und Z-Substanzen:

- a. Welche Gründe und Ursachen zur Langzeiteinnahme von BZD und Z-Substanzen werden von Patienten berichtet?
- b. Welche persönlichen Faktoren wirken bei der Langzeiteinnahme von BZD und Z-Substanzen aufrechterhaltend?

Fragestellung III: Differenzierte Beschreibung der Patientengruppe mit erhöhtem Risiko für die Langzeiteinnahme von BZD und Z-Substanzen:

- a. Welche soziodemographischen Merkmale sind mit dem Langzeitkonsum von BZD und Z-Substanzen assoziiert?
- b. Welche psychischen Symptome sind mit dem Langzeitkonsum von BZD und Z-Substanzen assoziiert?

Fragestellung IV: Analyse der beteiligten Personen am Prozess der Langzeitverschreibung von BZD und Z-Substanzen:

- a. Wie wird die Langzeiteinnahme von BZD und Z-Substanzen aus der Perspektive von Patienten, Ärzten, Apothekern und Pflegekräften wahrgenommen und bewertet?

- b. Welche Lösungsvorschläge gibt es zur Reduktion der Langzeiteinnahme von BZD und Z-Substanzen?

1.3 Kurzdarstellung der Publikationen

1.3.1 Publikation 1 – Systematische Literaturübersicht von patientenzentrierten Interventionen zur Reduktion von BZD und Z-Substanzen

Referenz: **I. Mokhar A**, Topp J, Härter M, Schulz H, Kuhn S, Verthein U, Dirmaier J. (2018). Patient-centered care interventions to reduce the inappropriate prescription and use of benzodiazepines and z-drugs: a systematic review. *PeerJ* 6:e5535 <https://doi.org/10.7717/peerj.5535>.

Einleitung und Ziel der Studie (Fragestellung I)

BZD und Z-Substanzen sind hochwirksame Medikamente und werden weltweit in großen Mengen verschrieben. Sowohl internationale wie nationale Leitlinien empfehlen eine Behandlungsdauer von maximal vier Wochen, da die langfristige BZD- und Z-Substanzen-Behandlung mit einer Steigerung der Nebenwirkungen und Gesundheitsrisiken verbunden ist. Erfahrungsgemäß stellt sich eine Medikamententoleranz und -abhängigkeit ein. Um eine leitlinienabweichende Langzeiteinnahme dieser Medikamente zu verhindern, liegen bereits eine Reihe unterschiedlicher Ansätze vor. Einer dieser Ansätze ist die patientenzentrierte Versorgung mit dem Ziel, die problematische Einnahme von BZD und Z-Substanzen zu reduzieren sowie unangemessene Verschreibungen zu verhindern. Die hier vorliegende systematische Übersichtsarbeit stellt die verfügbaren Interventionsmöglichkeiten zusammen, die eine patientenzentrierte Behandlung bei leitlinienabweichendem Einsatz von BZD und Z-Substanzen nutzen soll. Anschließend wird die Wirksamkeit dieser Maßnahmen in Bezug auf die untersuchten Gruppen (Patienten, Gesundheitspersonal oder beide Gruppen zusammen) analysiert.

Methode

Die Basis der Aufarbeitung des systematischen Reviews bildete das PRISMA-Statement. Das systematische Review wurde beim internationalen Register systematischer Übersichtsarbeiten registriert: PROSPERO: CRD42014015616. Zur Studiensuche wurden bis einschließlich Oktober 2014 folgende Datenbanken durchsucht: Medline (via Ovid), EMBASE, PsycINFO, Psynex und Cochrane Library. Dabei wurden folgende Suchbegriffe verwendet: benzodiazepine(s) and/or z-drug(s) and/or anxiolyt*, hypnotic* in combination with information*, communicat*, educat*, support*, system*, aid*, program*, process*,

material*, health intervent*, shared decision*, informed decision*, choice*, and train*. Weiterhin wurden Referenzen der eingeschlossenen Studien nach weiteren relevanten Studien durchsucht und diese in die Analyse einbezogen. Es galten folgende Einschlusskriterien: englische oder deutsche Sprache; Erwachsene ab dem 45. Lebensjahr; ein kontrolliertes Studiendesign; Fokus auf Patienten und/oder Behandler; Art der Intervention: patientenzentrierte Behandlung (im Fokus: informations- und kommunikationsfördernde Strategien); Ziel der Intervention: Reduktion der Langzeiteinnahme oder -verschreibung von BZD und Z-Substanzen. Ausgeschlossen wurden Studien, die schwere psychische Erkrankungen chronischer Natur untersuchten (z. B. Schizophrenie), und Studien, die einen pharmakologischen Effekt von BZD oder Z-Substanzen erforschten. Die Artikel wurden zuerst nach Titel und dann nach Abstract von je zwei aus drei unabhängigen Ratern (der Promovierenden, einer Co-Autorin und einer studentischen Hilfskraft) anhand der definierten Ein- und Ausschlusskriterien geprüft. Differenzen bezüglich einer nicht eindeutigen Bewertung wurden innerhalb des Forschungsteams diskutiert und behoben. Die identifizierten Studien wurden mithilfe eines standardisierten Verfahrens mit der ‚Cochrane Extraction Form‘ analysiert. Zur Überprüfung der Qualität der eingeschlossenen Studien wurde das ‚Cochrane Collaborations‘-Instrument verwendet.

Ergebnisse

Es wurden 7 068 Studien identifiziert und schließlich 20 in das systematische Review einbezogen. Neun Interventionen konzentrierten sich auf Patienten, neun auf das Gesundheitspersonal und zwei auf Patienten und das Gesundheitspersonal gemeinsam. Die Interventionen reichten von einfachen (ein Aufklärungsbrief) bis facettenreichen Ansätzen (mehrtägige Workshops). Patientenzentrierte Maßnahmen in Form von Patienteninformationen verstärkten effektiv die leitliniengerechte Einnahme von BZD und Z-Substanzen. Die aufklärenden Ansätze für das Gesundheitspersonal führten zu widersprüchlichen Ergebnissen. Studien, die eine Patienteninformation und eine weitere Maßnahme für das Gesundheitspersonal (z. B. fachlicher Austausch im Umgang mit schwierigen Fällen oder die Einführung eines Verschreibungsprogramms) kombinierten, führten zu einer signifikanten Verringerung der BZD-Einnahme und -Verschreibung. Die Qualität der Studien reicht von ‚ausreichend‘ bis ‚unzureichend‘.

Diskussion

Es konnten 20 Studien identifiziert und analysiert werden. Patienteninformationen haben laut Studien einen signifikanten Einfluss auf die Einnahmereduktion von BZD und Z-Substanzen bei älteren Patienten. Dabei muss der Weg der Vermittlung der Informatio-

nen nicht zwingend aufwändig sein. Studien zur Verbesserung des Arzt-Patienten-Gesprächs zeigen heterogene Ergebnisse. Sie weisen einerseits auf die Notwendigkeit hin, dem Personal hilfreiche Kommunikationsfähigkeiten zu vermitteln und den Patienten auf das Gespräch vorzubereiten. Andererseits zeigen sie eine Reihe von Schwierigkeiten (Mangel an Zeit, Ressourcen etc.) im klinischen Alltag auf, insbesondere in der praktischen Umsetzung eines neu entwickelten Optimierungsansatzes. Zudem wird ein Bedarf nach Umgang mit altersbezogenen Symptomen und nach ihrer effektiven (alternativen) Behandlung deutlich. Berücksichtigten Studien sowohl Patienten als auch das behandelnde Personal und wurden beide Seiten in eine patientenzentrierte Intervention eingebunden, wurde eine deutliche Verbesserung im Umgang mit den Medikamenten bewirkt.

1.3.2 Publikation 2 – Querschnittsstudie zur Erfassung von Gründen und Motiven der Einnahme von BZD und Z-Substanzen

Referenz: Verthein U, Kuhn S, Holzbach R, **Mokhar A**, Dirmaier J, Härter M, Reimer J. (2018). Ursachen und Hintergründe der Langzeiteinnahme von Benzodiazepinen und Z-Substanzen bei älteren Patienten. *Gesundheitswesen*. Georg Thieme Verlag KG Stuttgart. New York. [https://doi: 10.1055/a-0719-5096](https://doi.org/10.1055/a-0719-5096).

Einleitung und Ziel der Studie (Fragestellung II)

BZD und Z-Substanzen sind hochwirksame verschreibungspflichtige Medikamente, die bei einem bestimmungsmäßigen kurzfristigen Gebrauch sicher und problemlos einsetzbar sind. Eine Langzeiteinnahme ist verbunden mit dem Risiko einer Abhängigkeitsentwicklung und bei älteren Menschen zusätzlich mit einem erhöhten Sturzrisiko und kognitiven Beeinträchtigungen. Das Ziel dieser Studie war es, die Hintergründe eines nicht bestimmungsgemäßen Gebrauchs und die damit verbundenen Risiken und Probleme unter älteren Menschen zu erheben.

Methode

In die Querschnittsstudie wurden 4 000 zufällig ausgewählte Versicherte der AOK Nord-West mit (mindestens) einer BZD- bzw. Z-Substanz-Verschreibung innerhalb der letzten zwölf Monate eingeschlossen. Die Stichprobe wurde nach Alter (50–65 vs. >65 Jahre) und Verschreibungsverhalten (kurz- vs. langfristig) stratifiziert. Zudem wurden durch kooperierende Hamburger Apotheken Patienten mit einem Privatrezept für BZD oder Z-Substanzen zur Teilnahme an der Studie angesprochen. Die Fragebögen wurden von der Versicherung bzw. den Apothekern an die Teilnehmer ausgehändigt. Für die Befragung wurde ein neunseitiger Fragebogen entwickelt. Zum einen umfasste er eine Reihe von soziodemographischen Fragen zu Alter, Geschlecht, Familien- und Berufsstand der Befragten sowie Fragen zu deren Pflegebedürftigkeit. Zum anderen wurden Daten zur Medikation ermittelt, welche die Patienten früher eingenommen hatten bzw. aktuell noch einnahmen. Es wurden zudem Gründe für die Medikamenteneinnahme sowie Auskünfte über Beschwerden und Nebenwirkungen erfragt. Ferner wurden weitere standardisierte Skalen und Instrumente integriert, die der Ermittlung der allgemeinen psychischen Verfassung der Befragten dienen: der Kurzfragebogen über Medikamentenmissbrauch (KFM) in seiner ursprünglichen Form bestehend aus zwölf Items (68), der Fragebogen AUDIT-C zum Alkoholkonsum (69), der Fragebogen SF-12 zur Erhebung gesundheitsbezogener Lebensqualität (70), die Kurzversion des Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI-kurz) ((71), dessen deutsche Version (72)), der PHQ-9 zur Messung von Depres-

sivität (73) sowie der GAD-7 zur Erhebung generalisierter Angstsymptomatik (74). Die statistischen Analysen erfolgten mit dem Statistikprogramm SPSS 22 (IBM Corporation 2013). Zunächst wurde eine deskriptive Analyse der Daten durchgeführt. Um die Unterschiede zwischen den Gruppen zu analysieren, wurden der χ^2 -Test für die kategorialen Variablen und der t -Test für die metrischen Variablen verwendet.

Ergebnisse

Die Rücklaufquote der Versicherten der AOK-Nordwest lag bei 11,7 %, was 466 Studienteilnehmern entsprach. Es konnten zudem 43 privatversicherte Patienten über die Apotheken für die Studie gewonnen werden. Nach der Stratifizierung befanden sich in der Gruppe mit angeblich leitliniengerechter Medikamenteneinnahme 169 Personen, die angaben, die Medikamente nicht eingenommen zu haben. Die Analyse der restlichen 340 Fragebögen ergab Folgendes: Das Durchschnittsalter der teilnehmenden Patienten lag bei 72,1 Jahren und 68,5 % von ihnen waren weiblich. Der Vergleich von leitlinienabweichend Einnehmenden ($n=238$) und leitliniengerecht Einnehmenden ($n=102$) zeigte folgende Unterschiede: Leitlinienabweichend Einnehmende waren seltener verheiratet oder in einer Partnerschaft lebend (35 %), seltener beruflich tätig (14 %) und weitaus häufiger pflegebedürftig (29 %). Zudem nahmen sie mehr Z-Substanzen (vorrangig Zopiclon, 42 %) als BZD ein. Die definierte mittlere Tagesdosis (DDD) betrug bei leitlinienabweichender Verschreibung 0,8 ($\pm 0,5$) und unterschied sich zwischen den einzelnen Gruppen nicht wesentlich. Die dominierenden Gründe für die Einnahme von BZD oder Z-Substanzen in beiden Gruppen waren Schlafstörungen (über 70 % in beiden Gruppen). Angstzustände wurden von 27,1 % der Befragten angegeben. Innere Unruhe wurde von 28,6 % der Patienten berichtet. 21,3 % der Patienten führten Depressionen als Grund der BZD- und Z-Substanzen-Einnahme an. Erschöpfungszustände und Überforderungsprobleme wurden von 12,5 bzw. 10,0 % der Patienten genannt. Von allen erhobenen psychischen Zuständen waren die Patienten mit leitliniengerechten Verschreibungen deutlich (und statistisch signifikant) stärker betroffen als jene mit leitlinienabweichenden Verordnungen.

Diskussion

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen, dass die häufigste Ursache der Einnahme von BZD und Z-Substanzen die Schlafstörungssymptomatik ist. Folgen des Medikamentenkonsums sind innere Unruhe, Angstzustände und Depressionen mit Erschöpfungszuständen, wie in früheren Studien ebenfalls festgestellt wurde, wobei all diese Symptome bei den leitliniengerecht Einnehmenden weitaus häufiger auftreten als bei

den leitlinienabweichend Einnehmenden. Das deutet darauf hin, dass die Langzeiteinnahme von BZD und Z-Substanzen nicht zwingend die Ursache dieser psychischen Probleme ist und dass in dieser Risikogruppe verstärkt auf unklare Diagnosen und Symptome geachtet werden sollte, die die Schlafstörungen betreffen. Es stellt sich heraus, dass der Hausarzt bzw. der Allgemeinmediziner für beide Gruppen von Einnehmenden der am intensivsten Verordnende ist. Es ist davon auszugehen, dass die Veränderungen der Verschreibungssituation an dieser Stelle erfolgen sollen. Dabei sollte der Fokus auf dem Entscheidungsprozess zwischen Arzt und Patient zu den Therapien von psychischen Beschwerden wie Schlafstörungen mit bzw. ohne BZD und Z-Substanzen liegen. Gut die Hälfte der die Medikamente leitlinienabweichend Einnehmenden versuchte erfolglos, diese abzusetzen. Die häufigsten Gründe zur Wiederaufnahme der Medikation waren das erneute Auftreten der Beschwerden, die neue Verordnung in einem Krankenhaus, sowie weitere Gründe wie Stress und persönliche Krisensituationen. Das Thematisieren der Sorgen und das klärende Informieren zum Absetzprozess kann in einem Arzt-Patienten-Gespräch womöglich zu einer informierten Entscheidung führen, die risikoreiche Medikation abzusetzen.

1.3.3 Publikation 3 – Analyse von Prädiktoren der Langzeiteinnahme von BZD und Z-Substanzen

Referenz: **Mokhar A**, Tillenburg N, Dirmaier J, Kuhn S, Härter M, Verthein U. (2018). Potentially inappropriate use of benzodiazepines and z-drugs in the older population—analysis of associations between long-term use and patient-related factors. *PeerJ* 6:e4614 <https://doi.org/10.7717/peerj.4614>.

Einleitung und Ziel der Studie (Fragestellung III)

Benzodiazepine (BZD) und Z-Substanzen sind hochwirksame verschreibungspflichtige Medikamente, die bei einem bestimmungsmäßigen kurzfristigen Gebrauch sicher und problemlos einsetzbar sind. Eine inadäquate Einnahme dieser Medikamente ist mit einer Reihe unerwünschter Nebenwirkungen sowie mit dem Risiko einer Abhängigkeitsentwicklung verbunden. Trotz dieses Wissens werden diese Medikamente insbesondere von älteren Menschen häufig leitlinienabweichend, d. h. über längere Zeiträume als 4–6 Wochen, eingenommen. Aus der Forschung ist bekannt, dass eine langfristige Einnahme von BZD und Z-Substanzen im Alter mit einer Vielzahl von psychosozialen Faktoren zusammenhängt. Ziel dieser Untersuchung war es, insbesondere die soziodemographischen und psychischen Aspekte zu ermitteln, die mit einer leitlinienabweichenden Einnahme bei älteren Menschen verbunden sind.

Methode

Die methodischen Grundlagen (Studiendesign, Stichprobe, Messinstrumente, Auswertung) stimmten mit der beschriebenen Vorgehensweise in Publikation 2 überein. Darüber hinaus wurde eine Multikollinearitätsanalyse mittels univariater Statistik (*R*, Person-Produkt-Moment-Korrelationskoeffizient) durchgeführt. Für Effekt-Größen wurde *Cohens d* mit dem Effektgrößenrechner der University of Colorado berechnet (75). Schließlich wurde für die Untersuchung der Prädiktoren eine binäre logistische Regressionsanalyse durchgeführt. Dazu wurde die ‚Einschlussmethode‘ verwendet, um gleichzeitig alle Variablen in einem Modell zu testen.

Ergebnisse

Insgesamt wurden die Daten von 340 Versicherten analysiert. Deren Durchschnittsalter betrug 72,1 Jahre (SD = 14,5) und die von ihnen am häufigsten verwendeten Substanzen waren Zopiclon (38,1 %), Oxazepam (18,1 %) und Lorazepam (13,8 %). Die DDD betrug 0,73 (SD = 0,47). Schlaflosigkeit war der Hauptgrund für die Verschreibung von BZD und Z-Substanzen. Bei psychischen Variablen zeigten die Versicherten mit leitli-

nienabweichender Verschreibung höhere Werte in der problematischen Medikamenteneinnahme (KFM) und der Notwendigkeit der Einnahme (BMQ-N). Die Multikollinearitätsanalyse ergab keine starken Korrelationen zwischen den untersuchten Variablen. Insgesamt zeigte sich, dass Patienten mit leitlinienabweichenden Verschreibungen häufiger arbeitslos waren (86,6 %), und ihr Medikamentengebrauch (KFM: Mittelwert (M) = 1,60) deutete stärker auf eine Langzeiteinnahme mit möglicher Abhängigkeit hin als bei Patienten mit leitliniengerechten Verordnungen (73,5 % Arbeitslosigkeit und KFM: M = 1,46). Der problematische Langzeitgebrauch von BZD und Z-Substanzen war mit Arbeitslosigkeit (Chancenverhältnis (OR) = 2,9, 95%-Konfidenzintervall (CI): 1,2–7,1) und einem allgemein problematischen Medikamentenkonsum (OR = 0,5, 95%-CI: 0,2–1,0) assoziiert. Die weiteren untersuchten Parameter zeigten keinen signifikanten Effekt.

Diskussion

Die leitlinienabweichende Einnahme von Schlaf- und Beruhigungsmitteln ist sowohl mit fehlender beruflicher Beschäftigung als auch mit einer generell problematischen Einstellung zur Einnahme von Medikamenten assoziiert. Ein hier womöglich vorliegender kausaler Zusammenhang zwischen den Ergebnissen wurde in dieser Studie nicht untersucht. Das Ausüben einer Beschäftigung beeinflusst die psychische Gesundheit und die Lebensqualität erheblich, wobei die alltäglichen Ziele und Aufgaben, die Tagesstruktur und die Zugehörigkeit zur Gesellschaft sowie die sozialen Strukturen von großer Bedeutung sind. Mit diesem Ergebnis wird die Notwendigkeit der Auseinandersetzung mit dem Alltag der älteren, berenteten Patienten betont und für den klinischen Alltag die Wahl von patientenzentrierter und nicht symptomorientierter Gesundheitsversorgung unterstützt. Die problematische Einnahme von Medikamenten soll als Warnzeichen für die Verschreibung der BZD und Z-Substanzen dienen. Zudem wurde eine Reihe psychisch relevanter Auffälligkeiten (z. B. Depressionen, Ängste) im gerechneten Modell getestet. Sie stellen keine signifikanten Prädiktoren für den Langzeitgebrauch von BZD und Z-Substanzen dar.

1.3.4 Publikation 4 – Qualitative semistrukturierte Interviews zur Entwicklung von Empfehlungen zur Verbesserung der Behandlung älterer Patienten mit Langzeiteinnahme von BZD und Z-Substanzen

Referenz: **IV. Mokhar A**, Kuhn S, Topp J, Dirmaier J, Härter M, Verthein U. (2018). Long-term use of benzodiazepines and z-drugs: a qualitative study of patients' and health care professionals' perception and possible levers for change. *The British Journal of General Practice Open* (im Druck).

Einleitung und Ziel der Studie (Fragestellung IV)

Obwohl die langfristige Einnahme von BZD und Z-Substanzen mit zahlreichen Risiken verbunden ist, bleiben sie bei der älteren Bevölkerung häufig verordnete Mittel. Die Schwierigkeit der Informationsübermittlung und die fehlende Kommunikation zwischen Patienten und Behandlern fördern das Phänomen. Die Studie zielte darauf ab, die Einstellungen von Patienten, Ärzten, Gesundheits- und Krankenpflegern und Apothekern zur problematischen Langzeitverordnung von BZD und Z-Substanzen zu ergründen, um daraus Empfehlungen zum Umgang mit der Problematik abzuleiten.

Methode

Es wurde ein qualitatives Studiendesign gemäß den Anforderungen der Standardrichtlinien für qualitative Forschung verwendet (76). Insgesamt wurden vier Fokusgruppendifkussionen mit je sechs bis acht Teilnehmern durchgeführt. Ärzte und Apotheker wurden für diese Fokusgruppendifkussionen über eine Ausschreibung bei den jeweiligen Ärzten bzw. Apothekerkammern gewonnen. Das beteiligte Pflegepersonal stammte aus ambulanten Pflegediensten. Die Patienten wurden von den behandelnden Ärzten angesprochen und eingeladen, an der Diskussion teilzunehmen. Interessierte Personen meldeten sich daraufhin bei Mitarbeitern der Studie und erhielten weitere Informationen zu ihrer jeweiligen Fokusgruppe. Die Fokusgruppentreffen dauerten jeweils etwa zwei Stunden. Ärzte, Apotheker und Pflegepersonal erhielten eine ihrer Ausfallzeit entsprechende Aufwandsentschädigung. Die Fragen an die Fokusgruppen wurden vom Forscherteam im Hinblick auf die Fragestellungen der Studie eigenständig entwickelt (77). Der Leitfaden hatte eine semistrukturierte Basis. Alle Interviews wurden mit Zustimmung der Teilnehmer audioakustisch aufgezeichnet und anschließend anonymisiert und wörtlich transkribiert. Die inhaltliche Analyse wurde mit MAXQDA-Software durchgeführt, einem qualitativen Software-Programm (78).

Ergebnisse

Es wurden insgesamt 28 Teilnehmer für vier Fokusgruppen gewonnen. Die Aussagen der Patienten (n = 8) deuteten auf mangelnde Kenntnisse zu Risiken und Nebenwirkungen ihrer Medikation hin. Sie besaßen nur unzureichenden Zugang zu alternativen Behandlungsmethoden und hatten Angst, das Absetzen von BZD oder Z-Substanzen ohne professionelle Begleitung durchzuführen. Generell verhielten sich die Ärzte (n = 7) bei der Verschreibung von BZD und Z-Substanzen vorsichtig. Die psychosozialen Probleme ihrer älteren Patienten erschienen ihnen als komplex, und es fehlte ihnen an Erfahrung und an zeitlichen Ressourcen, um sich damit adäquat auseinanderzusetzen. Das Pflegepersonal (n = 7) fühlte sich für die Verschreibung von Medikamenten einschließlich der daraus resultierenden Folgen nicht verantwortlich. In den durchgeführten Aufklärungsgesprächen der Apotheker (n = 6) konnte eine häufige Ambivalenz bei Patienten festgestellt werden, wenn diese denen der behandelnden Ärzte widersprachen.

Diskussion

Patienten, Ärzte, Pflegepersonal und Apotheker nahmen die mit dem Langzeitgebrauch von BZD und Z-Substanzen verbundenen Risiken unterschiedlich wahr. Alle Gesprächsteilnehmer beschrieben übereinstimmend einen Informationsmangel zu Risiken dieser Medikamentengruppe. Ärzte waren zwar vorsichtig mit der Verschreibung von BZD und Z-Substanzen, hatten aber häufig Probleme, mit altersspezifischen Symptomen umzugehen. Sie empfanden es als wünschenswert und erforderlich, sich weiter über die Medikamente selbst sowie über komplexe Behandlungsfälle und Behandlungsalternativen auszutauschen. Fachspezifisches Wissen und spezielle Fähigkeiten im Umgang mit älteren Patienten erscheinen dringend notwendig. Das kann als Grundlage für Erweiterungen der Fortbildungsmaßnahmen zu geriatrischen Themen sowie zur Kommunikationsfähigkeit mit der Patientengruppe angesehen werden.

Der Bedarf eines Erfahrungsaustausches unter den Berufsgruppen wurde in den Diskussionen deutlich und eine Vernetzung der Versorgungsstrukturen wäre wünschenswert. Die Apotheker wollen die Patienten überzeugen, eine unnötige Medikamenteneinnahme zu unterlassen, und widersprechen damit unter Umständen der Verschreibung des Arztes, was die Patienten verwirren kann. Das kann durch eine interdisziplinäre Verständigung vermieden werden.

Das Pflegepersonal als ausführendes Organ verfügt oft nicht über das nötige Wissen um die Risiken der Medikamenteneinnahme. Beim Einbeziehen der Pflegenden in die indivi-

duelle Versorgung älterer Menschen können Risiken der Langzeiteinnahme von BZD frühzeitig erkannt und beseitigt werden.

Die Patienten berichteten, dass für sie der Einstieg in die Langzeiteinnahme mit schweren und anhaltenden persönlichen Krisen und mit Angstzuständen und Schlafproblemen einherging. Im Rahmen eines Erstgesprächs in einer krisenhaften Lebenssituation sollte auf die Ressourcen des Patienten eingegangen werden und die Möglichkeiten an nicht-medikamentösen Unterstützungsangeboten (z. B. Beratungsstellen, psychologische Maßnahmen) sollten besprochen werden. Zudem beklagten Patienten mangelnde Informationen zu den Risiken und Nebenwirkungen der Medikamente und fehlende Unterstützung seitens der Behandelnden bei deren Absetzen, denn Absetzversuche waren regelmäßig von Angst vor einer Rückkehr der Symptome begleitet. Informationen und die Vorbereitung zum Umgang mit den Entzugsserscheinungen sind daher von großer Bedeutung.

1.4 Zusammenfassende Diskussion

Das übergeordnete Ziel der kumulativen Dissertation ist es, einen Beitrag zum besseren Verständnis der Langzeiteinnahme von BZD und Z-Substanzen bei älteren Menschen und möglichen Verbesserungsansätzen basierend auf dem patientenzentrierten Gesundheitsversorgungsmodell zu leisten.

In der ersten Publikation wird dargestellt, welche Interventionen für Patienten und/oder Behandler zur Reduktion des Langzeitkonsums von BZD und Z-Substanzen existieren. Aus der systematischen Literaturübersicht geht hervor, dass es bereits eine Reihe verschiedener Interventionen zur Reduktion des Konsums von Schlaf- und Beruhigungsmitteln bei älteren Menschen gibt. Der Ansatz der patientenzentrierten Versorgung wurde in den Studien jedoch bisher nicht explizit untersucht. Dennoch zeigen sich in den eingeschlossenen Studien klare Hinweise auf zugrunde liegende Dimensionen, wie die Bedeutung der Patienteninformation, der Arzt-Patienten-Kommunikation und der persönlichen Eigenschaften des Behandlers. Direkt an den Patienten vermittelte Informationen über diese Medikamente, ihre Wirkung und Nebenwirkungen sowie über ihre Risiken führen zu einem signifikant reduzierten Medikamentenverbrauch und in einigen Fällen sogar zur Absetzung der Medikamente. Die Kombination von Patienteninformationen und unterstützenden Maßnahmen für das behandelnde Personal zeigt ebenfalls eine positive Wirkung (79). Diese Ergebnisse stimmen mit früheren Studienergebnissen überein (49, 80). Für die klinische Praxis bedeutet diese Erkenntnis, dass es mit den Patienten insbesondere zu Beginn einer Therapie, aber auch während einer BZD-Behandlung zu Überlegungen über die Vor- und Nachteile und Risiken einer solchen Behandlung kommen sollte. Für die Forschung bedeutet das, dass die Prozesse der Entstehung einer informierten Entscheidung systematisch analysiert und evaluiert werden sollten. Besonders relevant dabei ist die Überprüfung der Wirksamkeit einzelner Faktoren für die Entscheidungsfindung zur Reduktion der Langzeiteinnahme von BZD und Z-Substanzen. Dabei sollen kommunikative bzw. fachliche Kompetenzen der Behandler sowie wesentliche Einflussfaktoren auf Seiten der Patienten (Soziodemographie wie Alter, Zugang zur Gesundheitsversorgung, Einstellung zu Medikamenten usw.) berücksichtigt werden.

Des Weiteren wurde die Qualität der identifizierten Studien analysiert und diese erweist sich als ausreichend bis unzureichend, was die Interpretation der Ergebnisse einschränkt. Dies offenbart den Bedarf an der weiteren Entwicklung von Interventionen und deren systematischer Evaluation zur Sicherstellung der Evidenzbasierung.

Zudem sollte analysiert werden, welche patientenzentrierten Maßnahmen eine gute Wirkung versprechen. In der Literaturübersicht werden mehrere Methoden, wie Patientenbroschüren (50), zur Umsetzung der Patienteninformation dargestellt, wobei es keine

wesentliche Rolle spielt, wie die Umsetzung erfolgt. Es gibt demnach keinen Anlass für eine komplexe und aufwändige Umsetzung der Patienteninformation. Schon durch eine per Post verschickte Broschüre kann eine Veränderung der leitlinienabweichenden Einnahme erreicht werden (50). Da hierzu bereits mannigfache Patienteninformationen in internationalen Fachzeitschriften publiziert sind, sollten diese einer wissenschaftlichen Evaluation unterzogen werden. Zudem sollte die Zuständigkeit zur Ausgabe der Patienteninformation geklärt werden (Hausarzt, Apotheker, Pflegekräfte).

Ein weiterer effektiver Weg, Patienten zu informieren, besteht in einer kurzen Arztkonsultation. Es stellt eine Aufgabe für die zukünftige Forschung dar, Ärzte zur Aufklärung von Patienten zu sensibilisieren und sie zu motivieren, spezifische hilfreiche Strategien wie PEF im Gespräch mit Patienten anzuwenden. Wie aus mehreren Forschungsarbeiten hervorgeht, räumen viele Ärzte ein, wenige Erfahrungen im Umgang mit älteren Patienten zu besitzen (35-37). Die Ergebnisse des Reviews fokussieren diesen Punkt und zeigen, dass ein aktiver fachlicher Erfahrungsaustausch unter den Behandlern zu Verbesserungen der Verschreibungspraktiken hinsichtlich BZD und Z-Substanzen führt. Dieses Phänomen ist aus früheren Studien bekannt (81). Der Ansatz beinhaltet einen Austausch klinischer Erfahrungen, das Erlernen hilfreicher kommunikativer Strategien, die Diskussion und Reflexion klinischer Leitlinien oder den Erfahrungsaustausch über alternative Methoden im Umgang mit altersspezifischen Symptomen. Durch diese Erkenntnis müssen bestehende Maßnahmen evaluiert werden. Zudem kann durch gezielte Anpassung von Fortbildungskonzepten für Behandler ein weiteres Forschungsziel verfolgt werden. Dabei sollen einerseits ein Austausch verschiedener Fachdisziplinen und die Interaktion der Teilnehmer gefördert werden und alternative Behandlungskonzepte vorgestellt und diskutiert werden. Andererseits müssen klinische Personal- und Zeitressourcen berücksichtigt werden und Programme zur Überprüfung der Einnahmen von risikoreichen Medikamenten implementiert werden.

Studien belegen, dass die Chancen auf eine Reduktion der dauerhaften Medikamenteneinnahme desto höher sind, je mehr Wissen und Erfahrung zur Reduktion von Medikamenten vorhanden sind und je besser die Zusammenarbeit des medizinischen Personals ist (82). Als Beispiel schlägt eine Studie von Pérodeau et al. vor, Interventionen zur Reduktion der langfristigen Einnahme von BZD und Z-Substanzen auf Basis der patientenzentrierten Versorgung zu entwickeln (83). Dabei kann die Diskussion über medizinische Fragen hinausgehen und sich auf die individuelle Wahrnehmung des Alterns in der Gesellschaft sowie auf die Einstellung von Familien und Gesundheitsfachkräften zur langfristigen Nutzung von BZD erstrecken (83). Um die Evidenz dieser Empfehlungen nachzuweisen, werden weitere Studien zur Entwicklung und Implementierung von Angeboten

für das Fachpersonal (z. B. Fortbildung, Informationen, Austausch, Kommunikationsschulungen) benötigt.

Weiterhin wurde untersucht, welche Gründe und Ursachen zur Langzeiteinnahme von BZD und Z-Substanzen von Patienten berichtet werden und welche persönlichen Faktoren bei der Langzeiteinnahme von BZD und Z-Substanzen aufrechterhaltend wirken. Die Querschnittsbefragung bietet ein tieferes Verständnis zu den Hintergründen, Motiven und die Medikamenteneinnahme aufrechterhaltenden individuellen Aspekten der Patienten. Die Studie ermöglicht eine Ableitung von Verbesserungsmöglichkeiten einer klinischen Versorgung älterer Menschen. Es zeigt sich, dass der häufigste Grund zur Langzeitverschreibung der BZD und Z-Substanzen eine Schlafstörung ist. Dieses Ergebnis ist bereits aus früheren Forschungsarbeiten bekannt (1, 6, 43, 84). In Bezug auf Insomnien sprechen die Leitlinien eine evidenzbasierte Empfehlung aus, diese im Vordergrund mit nichtmedikamentösen Ansätzen zu behandeln (85). Die Resultate der Erhebung weiterer psychischer Beschwerden wie Angst oder Depression stellen kein Risiko für eine langanhaltende Einnahme von BZD oder Z-Substanzen dar, im Vergleich zu anderen Studien (86, 87). Aus der Versichertenbefragung geht hervor, dass das Absetzen von BZD oder Z-Substanzen oft schwer umzusetzen ist, da die Symptome wieder spürbar werden, ohne die Medikamente ein Unwohlsein auftritt, eine schmerzhaft Erfahrung wie der Verlust eines nahestehenden Menschen verarbeitet wird oder persönlich erlebter Stress steigt. Dies unterstreicht die Notwendigkeit für die klinische Praxis, die Sorgen und Befürchtungen von Patienten hinsichtlich einer Reduktion von Medikamenten in einem Arztgespräch explizit zu erfragen und die Patienten ärztlich mit entsprechenden Informationen und Konsultationen kontinuierlich zu begleiten. Das aktive Einbeziehen des Patienten und das Anleiten zur Reduktion von BZD und Z-Substanzen bedürfen zeitlicher und fachlicher Ressourcen, die in die Versorgungsroutine eingeplant werden müssen. Diese sollte in weiteren Forschungsarbeiten vertieft untersucht werden.

Zudem befürchten Patienten, nach einem Absetzversuch eine neue Verordnung von BZD und Z-Substanzen in einem Krankenhaus zu bekommen. Das ist ein bereits bekanntes Phänomen (88, 89). Es soll daher in Krankenhäusern bei Medikamentenverordnungen explizit nach potenziellen Risiken gefragt werden. Ansonsten können die erfolglosen Absetzversuche bei nicht leitliniengerechter Verschreibung bei Patienten sogar zu der prägenden Überzeugung führen, sie müssten die Medikamente für immer einnehmen, was den ‚Teufelskreis‘ der Langzeiteinnahme aufrechterhalte.

Da die meisten Verschreibungen von BZD und Z-Substanzen durch die Hausarztpraxen und Allgemeinmediziner erfolgen, kann die Verbesserung dort beginnen (90). Die Ergebnisse der Untersuchung weisen darauf hin, dass anderweitige Behandlungsmöglichkei-

ten der Schlafstörungen in die klinische Versorgung einfließen sollen. Die Einführung der Schlafhygieneregeln, ein Herstellen der Entspannungsfähigkeiten, ein professioneller Schlafentzug oder eine alternative, weniger risikoreiche Medikation sind nur wenige Beispiele für wirksame Alternativen zu Schlaf- und Beruhigungsmitteln (43, 50, 91). Insbesondere ältere Menschen sollen mehr Informationen und Unterstützung zur Herstellung gesunder Schlafgewohnheiten erhalten. In zukünftigen Untersuchungen sollen alternative Behandlungen und deren Effekte stärker beachtet werden.

Es wurden soziodemographische Merkmale und psychische Symptome untersucht, die mit dem Langzeitkonsum von BZD und Z-Substanzen assoziiert sind. Die Analyse ermöglichte ein besseres Verständnis von Risikoaspekten der Langzeiteinnahme von BZD und Z-Substanzen. Es wurde festgestellt, dass insbesondere die fehlende berufliche Tätigkeit und eine allgemein inadäquate Einnahme verschiedener Medikamente mit dem Langzeitgebrauch von Schlaf- und Beruhigungsmitteln signifikant assoziiert sind. Das Ergebnis steht im Einklang mit wissenschaftlichen Studien (92-95). Die fehlende berufliche Beschäftigung hat Konsequenzen für die relevanten psychosozialen Funktionen im Leben jedes Individuums. Relevant sind in diesem Zusammenhang die Alltagsstruktur, die Kontakte zu anderen Menschen, das Gefühl des Nützlich-Seins, das Erleben der Selbstwirksamkeit, das Wahrnehmen von Kontrolle und Sinn sowie das Gefühl, ein Teil der Gesellschaft zu sein (96, 97). Die Ursachen für den Mangel an Beschäftigung sind häufig multifaktoriell. Die fehlende berufliche Tätigkeit kann zur Verschlechterung des allgemeinen psychischen und körperlichen Wohlbefindens (98) bis hin zur Entwicklung psychischer Störungen führen. Diese äußern sich wiederum häufig in Insomnie oder Angstzuständen (99, 100). Es kann aber auch eine umgekehrte Wirkung eintreten. Der Konsum von Medikamenten kann als Ursache für die fehlende Möglichkeit, sich beruflich und sozial zu engagieren, angesehen werden (101). Ohne nach einem kausalen Schluss zu suchen, deuten die vorliegenden Ergebnisse darauf hin, dass Patienten in einer Konsultation beim Behandler nach ihrer Alltagsstruktur und ihrem beruflichen Status gefragt werden sollten. Es ist zu Beginn der Symptombehandlung ratsam, die Entstehung von Problemen wie Schlafstörungen oder innerer Unruhe zu reflektieren. Dies sollte stärker im Behandlungsprozess beachtet werden.

Ein weiterer Risikofaktor ist die generell problematische Einnahme von Medikamenten. Sie ist ein aussagekräftiger Prädiktor für eine Langzeiteinnahme von BZD und Z-Substanzen. In einigen Studien zeigte sich ein ähnliches Bild: Der problematische Konsum von Medikamenten korreliert mit leitlinienabweichender Einnahme von BZD und Z-Substanzen (102). Wenn Patienten also in ihrer Krankheitsanamnese mehrere Medikamente auflisten und ihr Konsum auf eine Problematik hindeutet, sollte ein individuell an-

gepasstes Behandlungsgespräch stattfinden. Dabei kann explizit auf die vom Patienten erwarteten Wirkungen und Nebenwirkungen sowie die Risiken eingegangen werden. Durch empathische und patientenzentrierte Kommunikation kann dem Patienten geholfen werden, seine problematische Einstellung zum risikoreichen Medikamentenkonsum zu korrigieren (54, 103). Ein hoher Bedarf an evidenzbasierten Interventionen zur Entwicklung und Implementierung von derartigen Ansätzen ist gegeben (50, 104).

Schlussendlich wurde analysiert, wie die Langzeiteinnahme von BZD und Z-Substanzen aus der Perspektive von Patienten, Ärzten, Apothekern und Pflegekräften wahrgenommen und bewertet wird. Sie arbeitet zudem heraus, welche Lösungsvorschläge zur Reduktion der Langzeiteinnahme von BZD und Z-Substanzen existieren. Um ein besseres Verständnis der Langzeiteinnahme von BZD und Z-Substanzen bei älteren Menschen zu erreichen, ist es erforderlich, das Wissen und die Fähigkeiten der an dem Behandlungsprozess Beteiligten zu untersuchen. Die Erforschung dieser Perspektiven wurde im Rahmen eines qualitativen, explorativen Studiendesigns realisiert. Es wurde deutlich, dass die Förderung der Zusammenarbeit hilfreich wirken kann. Übereinstimmend mit neueren Studien berichteten die Befragten von der Notwendigkeit der Förderung des evidenzbasierten Wissens, des gemeinsamen Erarbeitens von realistischen Problemlösestrategien und der Verbesserung von Kommunikation in den Patientengesprächen. Diese Hinweise sind existentiell für die Bewältigung der Dauerverschreibung von BZD und Z-Substanzen (57). Neuere wissenschaftliche Studien belegen die Kausalität zwischen positiver Arzt-Patienten-Kommunikation und dem Therapieerfolg (105, 106). Der Respekt vor der professionellen Expertise der jeweils anderen Fachdisziplin hilft, in einen interdisziplinären Austausch zu gelangen. Zudem erleichtert das Bewusstsein für patientenorientierte Versorgung und die Offenheit für evidenzbasierte Ansätze die Zusammenarbeit zwischen den verschiedenen Fachspezialisten des Gesundheitswesens (58). Es existieren evidenzbasierte Nachweise, dass der fachliche Informationsaustausch, eine Schulung zur Steigerung der Kommunikationsfertigkeiten und die Förderung der Kooperation innerhalb des medizinischen Personals einen positiven Effekt auf die Reduktion von Dauermedikation haben (91, 107). Eine wissenschaftliche Erforschung konkreter kommunikations- und kooperationsspezifischer Maßnahmen für das Gesundheitspersonal ist von Relevanz. Ärzte, Apotheker und Pflegepersonal deuten in der stattgefundenen Reflexion allgemeine Schwierigkeiten in der Behandlung von älteren Menschen an, was im Einklang mit früheren Forschungsarbeiten steht (108). Es ist unabdingbar, die Facetten der Gesundheitsversorgung der älteren Bevölkerung zu erkunden. Dies sollte in weiterführenden Forschungsarbeiten behandelt werden. Die vorliegende Untersuchung empfiehlt den Beteiligten, sich gegenseitig auf einer Ebene zu informieren und in die

Therapie des Patienten einzubeziehen. Dieser Punkt gewinnt mit der Zeit an Bedeutung, was durch zahlreiche Studien belegt wurde (109, 110). Die Neuausrichtung der Stärkung der interdisziplinären Kooperation im Behandlungsprozess soll wissenschaftlich begleitet werden. Die zukünftige Forschung sollte die Aufmerksamkeit auf die Beschreibung individueller Faktoren des Gesundheitspersonals (z. B. Alter, Berufserfahrung) sowie auf hilfreiche persönliche Einstellungen der Patienten richten. Dies braucht notwendige adaptive Fähigkeiten um mit der fortwährenden Dynamik des Gesundheitssystems Schritt zu halten (111). Zudem sollten im Gesundheitssystem beim Reformieren der Verschreibung von BZD und Z-Substanzen der Patient, sein Wohlbefinden und seine Sicherheit im Fokus stehen (112, 113). Es bedarf weiterer Evidenz, um zu ergründen, welche konkreten Strategien Wirksamkeit entfalten und im spezifischen klinischen Setting (ambulant, Altersheime, im Krankenhaus) umgesetzt werden können.

1.4.1 Methodische Aspekte

Stärken

Die vorliegende Dissertation soll bezüglich der Langzeiteinnahme von BZD und Z-Substanzen durch ältere Menschen dazu beitragen, dass in Forschung und Praxis zur Verbesserung der Situation neue Erkenntnisse Einzug halten. Hierzu wurden qualitative und quantitative Ansätze verwendet und es wurde ein systematisches Literaturreview erarbeitet. Das systematische Literaturreview stellt eine Übersicht von bisher veröffentlichten wissenschaftlichen Studien dar. Diese umfassen patientenorientierte Interventionen zur Verringerung des Langzeitkonsums (Publikation 1). Es wurde zusätzlich zur standardisierten Datenbanksuche eine Referenzanalyse durchgeführt. Somit ist eine vollständige Recherche aller relevanten Interventionen gegeben. Das Review wurde im internationalen Register von systematischen Übersichtsarbeiten veröffentlicht. Zur systematischen Aufbereitung wurde das PRISMA-Statement hinzugezogen (114). In der Querschnittsstudie konnten 340 Fragebögen älterer Versicherter ausgewertet werden. Der Stichprobenumfang ist eine Stärke der Arbeit und entspricht dem Umfang früherer Studien (115). Die Daten erlauben eine umfassende Analyse der Risikogruppe mit dem problematischen Konsum von BZD und Z-Substanzen und liefern Ansatzpunkte zur Entwicklung von Verbesserungsoptionen hinsichtlich der leitlinienabweichenden Verschreibungsroutine (Publikation 2). Zur Vertiefung der Erkenntnisse wurde eine Regressionsanalyse der patientenbezogenen Faktoren und des problematischen Gebrauchs von BZD und Z-Substanzen durchgeführt (Publikation 3).

Die Berücksichtigung eines großen Prädiktorensatzes ist eine weitere Stärke der Arbeit. Die gewonnenen Erkenntnisse zu den Risikofaktoren in der älteren Bevölkerung liefern deutliche Hinweise, dass diese in klinischen Verschreibungssituationen beachtet werden sollten. Die Durchführung der Fokusgruppendifkussionen entspricht den Standards der qualitativen Forschung (77) und gibt tiefere Einblicke zum Erfassen der Situation von älteren Langzeitnutzern aus vier verschiedenen Perspektiven: Patienten, Ärzte, Apotheker und Pflegepersonal (Publikation 4). Dies deutet auf eine hohe Validität der Studie hin. Zudem ist das die erste den Autorinnen bekannte wissenschaftliche Studie, die alle vier Perspektiven analysiert.

Limitationen

Die vorliegende Dissertation beinhaltet einige Einschränkungen, die insbesondere bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden sollen. Die systematische Literaturübersicht umfasst Studien in englischer und deutscher Sprache. In anderen Sprachen veröffentlichte Interventionen konnten nicht berücksichtigt werden. Zudem wurden aus-

schließlich Studien mit kontrolliertem Studiendesign eingeschlossen. Studien, die ein qualitatives Design gewählt haben, wurden ausgeschlossen. Die zugrunde gelegten Dimensionen der patientenzentrierten Versorgung wurden in keiner der Studien explizit definiert, was die Genauigkeit der Interpretation von Ergebnissen einschränkt. Die Studienqualität ist als mäßig bis unzureichend zu bewerten. Das muss ebenfalls bei der Wirksamkeit und Effektivität der Ergebnisse und deren Interpretation beachtet werden. Eine weitere Limitation stellt die Generalisierbarkeit des Ergebnisses dar, der Medikamentengebrauch sei durch den Einsatz von Patienteninformationen zu reduzieren. Dieses Ergebnis sollte mit Vorsicht interpretiert werden, da es möglicherweise für Patienten im hohen Alter, mit kognitiven oder körperlichen Einschränkungen wie Demenz, nicht anwendbar ist.

Eine Querschnittsstudie erlaubt keine kausalen Interpretationen und schränkt zudem die Generalisierbarkeit der Ergebnisse ein, da es sich um eine selektierte Stichprobe handelt. Die Ergebnisse der Befragung liefern lediglich Hinweise auf potenzielle Prädiktoren, deswegen sind Langzeitstudien in diesem Feld notwendig. Zudem wurden weitere wesentliche Faktoren zu weiteren Erkrankungsbildern, zur psychischen Verfassung im Allgemeinen und zur sozialen Situation nicht berücksichtigt. Die Ergebnisse von 340 Fragebogendaten liefern einen Einblick in die Situation der Patienten, beantworten allerdings nicht alle Fragen. Die Teilnehmer der Fokusgruppen haben mutmaßlich durch finanzielle Anreize an der Studie teilgenommen. Dabei kann vom Fehler der Selektion ausgegangen werden. Allerdings wurden die Gründe für die jeweilige Zu- oder Absage nicht erhoben. Zudem wurden keine ausführlichen Daten über die Behandler erhoben (ausschließlich Alter und Beruf wurden erfasst). Zur Standardisierung der Interviews wurde ein Leitfaden für die Moderatoren entwickelt. Allerdings wurde bei Unklarheiten oder Missverständnissen davon abgewichen. Zudem wurden die Gruppen nicht auf ihre soziodemographischen Merkmale untersucht. Dabei ist diese Auskunft zur Interpretation der Aussagen von Befragten maßgeblich. Weitere Forschung ist ferner notwendig, um die Quintessenz der Befunde zu verifizieren.

1.4.2 Schlussfolgerung und Ausblick

Der inadäquate Langzeitgebrauch von BZD und Z-Substanzen bei älteren Patienten stellt ein relevantes Problem für die Gesundheitsversorgung dar. Trotz der über eine Million BZD-abhängigen Menschen in Deutschland ist der Umgang mit der leitlinienabweichenden Einnahme von Schlaf- und Beruhigungsmitteln weit vom optimalen Zustand entfernt. Der Bedarf nach evidenzbasierten Verbesserungen der Versorgungspraxis ist essentiell.

Die Ergebnisse der vorliegenden kumulativen Dissertation geben eine übersichtliche Zusammenfassung der wissenschaftlich entwickelten und evaluierten patientenzentrierten Interventionen zur Senkung der problematischen Langzeiteinnahme von BZD und Z-Substanzen bei älteren Menschen. Es zeigt sich, dass die Patienteninformation, unabhängig von Art und Aufwand der Vermittlung, eine bestmögliche Aussicht auf Erfolg der Verringerung von Medikationsnutzung bietet. Die Behandler getrennt zu fokussieren und sie in ihren Fähigkeiten und ihrem Wissen zu fördern, scheint einen heterogenen Effekt zu haben (116). Die Kombination von patientenseitigen Interventionen (Patienteninformation) und behandlerspezifischen Maßnahmen (Schulungen) hat eine Minimierung der risikoreichen Anwendung der Medikation bewirkt. Dessen ungeachtet ist die Qualität der Studien als unzureichend zu definieren. Es scheint lohnend, Informationsmaterialien für Patienten zu entwickeln sowie entsprechende kommunikative Fortbildungsmaßnahmen für die Behandelnden zu etablieren. Das resultiert im Appell an die Forschung, Studien mit hohen qualitativen Forschungsstandards durchzuführen und zu evaluieren.

Ferner liefert die vorliegende Arbeit neue Hinweise auf die Hintergründe und Motive für eine Langzeiteinnahme von BZD und Z-Substanzen von Seiten der Patienten. Es zeigt sich, dass Zopiclon als häufigste Substanz angegeben wurde; darin spiegelt sich der Trend zum Wechseln von BZD auf die Z-Substanzen wider. Insgesamt war die tägliche Medikamentendosis eher gering und wurde hauptsächlich von Allgemeinärzten verordnet. Hinsichtlich der Entwicklung von neuen Maßnahmen wird auf die Beachtung der Allgemeinpraxen hingewiesen und es ist empfehlenswert, den Fokus auf die Verschreibung von Z-Substanzen zu legen. Der häufigste Grund für die Einnahme von BZD und Z-Substanzen sind Schlafstörungen. Unter Berücksichtigung der Werte des eingesetzten Pittsburgher Schlafindex (PSQI) ergibt sich eine schlechte Schlafqualität, die Dauer des Schlafs ist allerdings für die Populationsgruppe im Normbereich. Es wird zur Behandlung von Schlafproblemen auf die patientenorientierte Gesprächsführung hingewiesen. Im Fokus stehen sollten dabei die Reflexion der Auslöser und aufrechterhaltender Bedingungen hinsichtlich der Schlafschwierigkeiten (z. B. fehlende Alltagsstruktur) sowie die Aufklärung zu Schlafveränderungen und die Einführung der Schlafhygiene. In einem

Arzt-Patienten-Gespräch sollte eine gemeinsame Abwägung stattfinden. Zu Beginn der Therapie sollten nichtpharmakologische Maßnahmen hinzugezogen werden (19). Bei psychischen Störungen wie Depression und Angst erweist sich die Einnahme von BZD und Z-Substanzen als leitliniengerecht. Es wird vermutet, dass bei den psychischen Krisenzuständen die Schlaf- oder Beruhigungsmittel eher als Begleitmedikation eingesetzt werden.

In der Regressionsanalyse wurden zwei signifikante Prädiktoren (der Arbeitslosenstatus und die allgemein problematische Medikamenteneinnahme) für einen leitlinienabweichenden Konsum der BZD und Z-Substanzen festgestellt. Es wird abgeleitet, dass die Arbeit in diesem Kontext in ihrer Funktion als Tagesstrukturierung, Möglichkeit zur sozialen Kontaktaufnahme und Erleben von Selbstwirksamkeit verstanden werden kann (95). Dieser Aspekt ist für die Verschreibung von Medikamenten an Menschen ohne einen beruflichen Funktionsablauf von hoher Relevanz. Mit zunehmendem Alter und der Pensionierung sollten diese Funktionen anderweitig gefördert werden. Zum Umgang mit Medikamenten im Allgemeinen soll der Patient informiert werden und ein festgestellter problematischer Gebrauch soll in ärztlicher Konsultation gesondert besprochen werden. Dabei sind persönliche Bedürfnisse und die Motive von Patienten zu berücksichtigen. Diese Prädiktoren sollen im klinischen Alltag patientenorientiert exploriert und zu Beginn der medikamentösen Therapie konsequent miteinbezogen werden.

Die vorliegende kumulative Dissertation untersuchte verschiedene Perspektiven hinsichtlich der Langzeiteinnahme von BZD und Z-Substanzen. Anhand dessen wird der Bedarf nach Optimierung des Verschreibungsprozesses deutlich. Die Patienten wünschen ausführliche Informationen zu ihren Medikamenten und betonen das Bedürfnis nach Unterstützung beim Absetzen von leitlinienabweichender Einnahme. Ärzte, Apotheker und das Pflegepersonal legen das Interesse an fachlichem Austausch offen. Dieser soll durch gegenseitigen Respekt, Offenheit für alternative Behandlungsmöglichkeiten, Vermittlung weiteren Wissens zur Behandlung geriatrischer Erkrankungen sowie spezifische Kommunikationsfähigkeit zur gemeinsamen Abwägung der Behandlungsmöglichkeiten gefördert werden. In der Zukunft sollen evidenzbasierte Projekte hinsichtlich der dargelegten Erkenntnisse und insbesondere zur Verbesserung der Kommunikation und der Kooperation zwischen Patienten und Behandlern sowie innerhalb der Fachgruppen entwickelt und wissenschaftlich evaluiert werden (117).

2 Abkürzungsverzeichnis

BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BZD	Benzodiazepine
CI	Konfidenzintervall
DDD	Defined Daily Dose (deutsch: definierte mittlere Tagesdosis)
GAD-7	General Anxiety Disorder – 7 Items
M	Mittelwert
OR	Odds-Ratio (Deutsch: Chancenverhältnis)
PEF	Partizipative Entscheidungsfindung
PHQ-9	Depressionsmodul des Patient Health Questionnaire
PRISMA	Preferred Reporting Items in Systematic Reviews and Meta-Analyses
PSQI	Pittsburger Schlafindex
SD	Standardabweichung
SF-12	Short Form Health Survey 12
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
ZIS	Zentrum für Interdisziplinäre Suchtforschung

3 Literaturverzeichnis

1. Holbrook AM, Crowther R, Lotter A, Cheng C, King D. Meta-analysis of benzodiazepine use in the treatment of insomnia. *CMAJ: Canadian Medical Association journal*. 2000;162(2):225-33.
2. Rickels K, Moeller HJ. Benzodiazepines in anxiety disorders: Reassessment of usefulness and safety. *The World Journal of Biological Psychiatry*. 2018;25:1-5.
3. American Geriatrics Society Beers Criteria Update Expert P. American Geriatrics Society updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2012;60(4):616-31.
4. Baldwin D, Aitchison K, Bateson A, Curran H, Davies S, Leonard B, et al. Benzodiazepines: Risks and Benefits. A Reconsideration. 2014. 229-34 p.
5. Lader M. Benzodiazepines revisited--will we ever learn? *Addiction (Abingdon, England)*. 2011;106(12):2086-109.
6. Linden M, Bar T, Helmchen H. Prevalence and appropriateness of psychotropic drug use in old age: results from the Berlin Aging Study (BASE). *International psychogeriatrics*. 2004;16(4):461-80.
7. Janhsen K, Roser P, Hoffmann K. The Problems of Long-Term Treatment With Benzodiazepines and Related Substances: Prescribing Practice, Epidemiology, and the Treatment of Withdrawal. *Deutsches Ärzteblatt International*. 2015;112(1-2):1-7.
8. O'Brien C P. Benzodiazepine use, abuse, and dependence. *The Journal of clinical psychiatry*. 2005;66 Suppl 2:28-33.
9. Soyka M, Queri S, Kufner H, Rosner S. Where are the 1.9 million patients dependent on legal drugs hiding? *Nervenarzt*. 2005;76(1):72-7.
10. Paterniti S, Dufouil C, Alperovitch A. Long-term benzodiazepine use and cognitive decline in the elderly: the Epidemiology of Vascular Aging Study. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 2002;22(3):285-93.
11. Tannenbaum C, Paquette A, Hilmer S, Holroyd-Leduc J, Carnahan R. A systematic review of amnestic and non-amnestic mild cognitive impairment induced by anticholinergic, antihistamine, GABAergic and opioid drugs. *Drugs & aging*. 2012;29(8):639-58.
12. Smink BE, Egberts AC, Lusthof KJ, Uges DR, de Gier JJ. The relationship between benzodiazepine use and traffic accidents: A systematic literature review. *CNS drugs*. 2010;24(8):639-53.
13. Donnelly K, Bracchi R, Hewitt J, Routledge PA, Carter B. Benzodiazepines, Z-drugs and the risk of hip fracture: A systematic review and meta-analysis. *PLOS ONE*. 2017;12(4):e0174730-e.
14. Donoghue J, Lader M. Usage of benzodiazepines: A review 2010. 78-87 p.
15. Wolter DK. Suchtpotenzial und andere Risiken von Benzodiazepinen und Z-Drugs im Alter. *SUCHT*. 2017;63(2):81-97.
16. Gallagher P, Barry P, O'Mahony D. Inappropriate prescribing in the elderly. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*. 2007;32(2):113-21.
17. Olfson M, King M, Schoenbaum M. Benzodiazepine use in the United States. *JAMA psychiatry*. 2015;72(2):136-42.
18. Vaapio S, Puustinen J, Salminen MJ, Vahlberg T, Salonoja M, Lyles A, et al. Symptoms Associated with Long-term Benzodiazepine Use in Elderly Individuals Aged 65 Years and Older: A Longitudinal Descriptive Study. *International Journal of Gerontology*. 2015;9(1):34-9.
19. Markota M, Rummans TA, Bostwick JM, Lapid MI. Benzodiazepine Use in Older Adults: Dangers, Management, and Alternative Therapies. *Mayo Clinic Proceedings*. 2016;91(11):1632-9.

20. Diaz-Gutierrez MJ, Martinez-Cengotitabengoa M, Saez de Adana E, Cano AI, Martinez-Cengotitabengoa MT, Besga A, et al. Relationship between the use of benzodiazepines and falls in older adults: A systematic review. *Maturitas*. 2017;101:17-22.
21. Rossat A, Fantino B, Bongue B, Colvez A, Nitenberg C, Annweiler C, et al. Association between benzodiazepines and recurrent falls: a cross-sectional elderly population-based study. *The journal of nutrition, health & aging*. 2011;15(1):72-7.
22. Bitar R, Dürsteler KM, Rösner S, Grosshans M, Herdener M, Mutschler J. Sucht im Alter. *Praxis*. 2014;103(18):1071-9.
23. Barker MJ, Greenwood KM, Jackson M, Crowe SF. Cognitive effects of long-term benzodiazepine use: a meta-analysis. *CNS drugs*. 2004;18(1):37-48.
24. Barker MJ, Greenwood KM, Jackson M, Crowe SF. Persistence of cognitive effects after withdrawal from long-term benzodiazepine use: a meta-analysis. *Archives of clinical neuropsychology : the official journal of the National Academy of Neuropsychologists*. 2004;19(3):437-54.
25. Paterniti S, Dufouil C, Alperovitch A. Long-term benzodiazepine use and cognitive decline in the elderly: the Epidemiology of Vascular Aging Study. *Journal of Clinical Psychopharmacol*. 2002;22(3):285-93.
26. Billioti de Gage S, Begaud B, Bazin F, Verdoux H, Dartigues JF, Peres K, et al. Benzodiazepine use and risk of dementia: prospective population based study. *British Medical Journal (Clinical research ed)*. 2012;345:e6231.
27. Gallacher J, Elwood P, Pickering J, Bayer A, Fish M, Ben-Shlomo Y. Benzodiazepine use and risk of dementia: evidence from the Caerphilly Prospective Study (CaPS). *Journal of epidemiology and community health*. 2012;66(10):869-73.
28. Zandstra SM, Furer JW, van de Lisdonk EH, Bor JHJ, Zitman FG, van Weel C. Differences in health status between long-term and short-term benzodiazepine users. *The British journal of general practice: the journal of the Royal College of General Practitioners*. 2002;52(483):805-8.
29. Jorm AF, Grayson D, Creasey H, Waite L, Broe GA. Long-term benzodiazepine use by elderly people living in the community. *Australian and New Zealand journal of public health*. 2000;24(1):7-10.
30. Cheng JS, Huang WF, Lin KM, Shih YT. Characteristics associated with benzodiazepine usage in elderly outpatients in Taiwan. *International journal of geriatric psychiatry*. 2008;23(6):618-24.
31. Liu GG, Christensen DB. The continuing challenge of inappropriate prescribing in the elderly: an update of the evidence. *Journal of the American Pharmaceutical Association (Washington,DC : 1996)*. 2002;42(6):847-57.
32. Iliffe S, Curran HV, Collins R, Yuen Kee SC, Fletcher S, Woods B. Attitudes to long-term use of benzodiazepine hypnotics by older people in general practice: findings from interviews with service users and providers. *Aging & Mental Health*. 2004;8(3):242-8.
33. Holzbach R. [Benzodiazepine: long term use and addiction]. *Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie*. 2010;78(7):425-31, quiz 32-4.
34. Förster M, Thomas C. Aspekte der Substanzabhängigkeit im Alter aus geriatrisch-gerontopsychiatrischer Sicht. *Suchttherapie*. 2009;10(01):12-6.
35. Sirdifield C, Anthierens S, Creupelandt H, Chipchase SY, Christiaens T, Siriwardena AN. General practitioners' experiences and perceptions of benzodiazepine prescribing: systematic review and meta-synthesis. *BMC Family Practice*. 2013;14(1):191.
36. Anthierens S, Habraken H, Petrovic M, Deveugele M, De Maeseneer J, Christiaens T. First benzodiazepine prescriptions. Qualitative study of patients' perspectives. *Canadian family physician*. 2007;53(7):1200-1.
37. Šubelj M, Vidmar G, Švab V. Prescription of benzodiazepines in Slovenian family medicine: a qualitative study. *Wiener klinische Wochenschrift*. 2010;122(15):474-8.

38. Cormack MA, Sweeney KG, Hughes-Jones H, Foot GA. Evaluation of an easy, cost-effective strategy for cutting benzodiazepine use in general practice. *British Journal of General Practice*. 1994;44(378):5-8.
39. Heather N, Bowie A, Ashton H, McAvoy B, Spencer I, Brodie J, et al. Randomised controlled trial of two brief interventions against long-term benzodiazepine use: outcome of intervention. *Addiction Research & Theory*. 2004;12(2):141-54.
40. Curran HV, Collins R, Fletcher S, Kee SC, Woods B, Iliffe S. Older adults and withdrawal from benzodiazepine hypnotics in general practice: effects on cognitive function, sleep, mood and quality of life. *Psychological medicine*. 2003;33(7):1223-37.
41. Vorma H, Naukkarinen H, Sarna S, Kuoppasalmi K. Long-term outcome after benzodiazepine withdrawal treatment in subjects with complicated dependence. *Drug and alcohol dependence*. 2003;70(3):309-14.
42. Cook JM, Marshall R, Masci C, Coyne JC. Physicians' Perspectives on Prescribing Benzodiazepines for Older Adults: A Qualitative Study. *Journal of General Internal Medicine*. 2007;22(3):303-7.
43. Belleville G, Morin CM. Hypnotic discontinuation in chronic insomnia: impact of psychological distress, readiness to change, and self-efficacy. *Health psychology : official journal of the Division of Health Psychology, American Psychological Association*. 2008;27(2):239-48.
44. Parr JM, Kavanagh DJ, Young RM, McCafferty K. Views of general practitioners and benzodiazepine users on benzodiazepines: a qualitative analysis. *Social science & medicine (1982)*. 2006;62(5):1237-49.
45. Fang SY, Chen CY, Chang IS, Wu EC, Chang CM, Lin KM. Predictors of the incidence and discontinuation of long-term use of benzodiazepines: a population-based study. *Drug and alcohol dependence*. 2009;104(1-2):140-6.
46. Charles C, Gafni A, Whelan T. Shared decision-making in the medical encounter: what does it mean? (or it takes at least two to tango). *Social science & medicine (1982)*. 1997;44(5):681-92.
47. Ostini R, Jackson C, Hegney D, Tett SE. How Is Medication Prescribing Ceased? A Systematic Review. *Medical Care*. 2011;49(1):24-36.
48. Legare F, Turcotte S, Stacey D, Ratte S, Kryworuchko J, Graham ID. Patients' perceptions of sharing in decisions: a systematic review of interventions to enhance shared decision making in routine clinical practice. *The patient*. 2012;5(1):1-19.
49. Mugunthan K, McGuire T, Glasziou P. Minimal interventions to decrease long-term use of benzodiazepines in primary care: a systematic review and meta-analysis. *The British journal of general practice : the journal of the Royal College of General Practitioners*. 2011;61(590):e573-8.
50. Tannenbaum C, Martin P, Tamblyn R, Benedetti A, Ahmed S. Reduction of inappropriate benzodiazepine prescriptions among older adults through direct patient education: The empower cluster randomized trial. *JAMA Internal Medicine*. 2014;174(6):890-8.
51. Loh A, Simon D, Wills CE, Kriston L, Niebling W, Harter M. The effects of a shared decision-making intervention in primary care of depression: a cluster-randomized controlled trial. *Patient Education and Counseling*. 2007;67(3):324-32.
52. Joosten EA, DeFuentes-Merillas L, de Weert GH, Sensky T, van der Staak CP, de Jong CA. Systematic review of the effects of shared decision-making on patient satisfaction, treatment adherence and health status. *Psychotherapy and psychosomatics*. 2008;77(4):219-26.
53. Stacey D, Legare F, Col NF, Bennett CL, Barry MJ, Eden KB, et al. Decision aids for people facing health treatment or screening decisions. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2014(1):Cd001431.

54. Härter M, Müller H, Dirmaier J, Donner-Banzhoff N, Bieber C, Eich W. Patient participation and shared decision making in Germany – history, agents and current transfer to practice. *Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen*. 2011;105(4):263-70.
55. Bieber C, Nicolai J, Hartmann M, Blumenstiel K, Ringel N, Schneider A, et al. Training physicians in shared decision-making—Who can be reached and what is achieved? *Patient Education and Counseling*. 2009;77(1):48-54.
56. Bodenheimer T, Lorig K, Holman H, Grumbach K. Patient self-management of chronic disease in primary care. *Jama*. 2002;288(19):2469-75.
57. Smith AJ, Tett SE. Improving the use of benzodiazepines--is it possible? A non-systematic review of interventions tried in the last 20 years. *BMC health services research*. 2010;10:321.
58. Grimshaw JM, Shirran L, Thomas R, Mowatt G, Fraser C, Bero L, et al. Changing provider behavior: an overview of systematic reviews of interventions. *Medical Care*. 2001;39(8 Suppl 2):Ii2-45.
59. Epstein RM, Street RL, Jr. The values and value of patient-centered care. *Annals of family medicine*. 2011;9(2):100-3.
60. McCormack L, Treiman K, Rupert D, Williams-Piehota P, Nadler E, Arora N, et al. Measuring patient-centered communication in cancer care: A literature review and the development of a systematic approach. 2011. 1085-95 p.
61. Maizes V, Rakel D, Niemiec C. Integrative medicine and patient-centered care. *Explore (New York, NY)*. 2009;5(5):277-89.
62. Balint E. The possibilities of patient-centered medicine. *The Journal of the Royal College of General Practitioners*. 1969;17(82):269-76.
63. Scholl I, Zill JM, Härter M, Dirmaier J. An Integrative Model of Patient-Centeredness – A Systematic Review and Concept Analysis. *PLOS ONE*. 2014;9(9):e107828.
64. Zill J, Härter M. Patientenzentrierte Versorgung 2017. 149-4 p.
65. Zill JM, Scholl I, Härter M, Dirmaier J. Which Dimensions of Patient-Centeredness Matter? - Results of a Web-Based Expert Delphi Survey. *PLOS ONE*. 2015;10(11):e0141978.
66. McMillan SS, Kendall E, Sav A, King MA, Whitty JA, Kelly F, et al. Patient-centered approaches to health care: a systematic review of randomized controlled trials. *Medical Care Research and Review*. 2013;70(6):567-96.
67. Laisaar-Powell RC, Butow PN, Bu S, Charles C, Gafni A, Lam WW, et al. Physician-patient-companion communication and decision-making: a systematic review of triadic medical consultations. *Patient Education and Counseling*. 2013;91(1):3-13.
68. Watzl H, Rist F, Hoecker W, Miehle K. Entwicklung eines Fragebogens zur Erfassung von Medikamentenmissbrauch bei Suchtpatienten. *Sucht und Psychosomatik*. 1991;Beiträge des 3. Heidelberger Kongresses:123-39.
69. Bush K, Kivlahan DR, McDonell MB, Fihn SD, Bradley KA. The AUDIT alcohol consumption questions (AUDIT-C): an effective brief screening test for problem drinking. Ambulatory Care Quality Improvement Project (ACQUIP). Alcohol Use Disorders Identification Test. *Archives of internal medicine*. 1998;158(16):1789-95.
70. Morfeld M KI, Bullinger M SF-36 Fragebogen zum Gesundheitszustand. 2. ergänzte und überarbeitete Auflage. Göttingen: Hogrefe. 2011.
71. Buysse DJ, Reynolds CF, 3rd, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry research*. 1989;28(2):193-213.
72. Riemann D BJ. Behandlung von Schlafstörungen. Ein psychologisches Gruppenprogramm. Beltz, Weinheim. 1996:94-103.

73. Loewe B ZS, Herzog W. Deutsche Übersetzung und Validierung des „Brief Patient Health Questionnaire (Brief PHQ)“. Englische Originalversion: Spitzer, Kroenke & Williams, 1999. Medizinische Universitätsklinik Heidelberg. 1999.
74. Spitzer RL, Kroenke K, Williams JB, Lowe B. A brief measure for assessing generalized anxiety disorder: the GAD-7. *Archives of internal medicine*. 2006;166(10):1092-7.
75. LA B. Effect Size Calculators (Lee Becker) University of Colorado Colorado Springs: Uccsedu. 1998 <https://www.uccs.edu/lbecker/>.
76. Tong A, Sainsbury P, Craig J. Consolidated criteria for reporting qualitative research (COREQ): a 32-item checklist for interviews and focus groups. *International journal for quality in health care : journal of the International Society for Quality in Health Care*. 2007;19(6):349-57.
77. Helfferich C. Leitfaden- und Experteninterviews. In: Baur N, Blasius J, editors. *Handbuch Methoden der empirischen Sozialforschung*. Wiesbaden: Springer Fachmedien Wiesbaden; 2014. p. 559-74.
78. MAXQDA. Software für qualitative Datenanalyse. Software V, editor Sozialforschung GmbH Berlin, Deutschland. 1989-2016.
79. Sirdifield C, Chipchase SY, Owen S, Siriwardena AN. A Systematic Review and Meta-Synthesis of Patients' Experiences and Perceptions of Seeking and Using Benzodiazepines and Z-Drugs: Towards Safer Prescribing. *The patient*. 2017;10(1):1-15.
80. Hanlon JT, Schmadder KE, Ruby CM, Weinberger M. Suboptimal prescribing in older inpatients and outpatients. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2001;49(2):200-9.
81. Smith AJ, Tett SE. Improving the use of benzodiazepines-Is it possible? A non-systematic review of interventions tried in the last 20 years. *BMC health services research*. 2010;10(1):321.
82. AlRasheed MM, Alhawassi TM, Alanazi A, Aloudah N, Khurshid F, Alsultan M. Knowledge and willingness of physicians about deprescribing among older patients: a qualitative study. *Clinical interventions in aging*. 2018;13:1401-8.
83. Perodeau G, Grenon E, Grenier S, O'Connor K. Systemic model of chronic benzodiazepine use among mature adults. *Aging & mental health*. 2016;20(4):380-90.
84. Windle A, Elliot E, Duszynski K, Moore V. Benzodiazepine prescribing in elderly Australian general practice patients. *Australian and New Zealand journal of public health*. 2007;31(4):379-81.
85. Schutte-Rodin S, Broch L, Buysse D, Dorsey C, Sateia M. Clinical guideline for the evaluation and management of chronic insomnia in adults. *Journal of clinical sleep medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine*. 2008;4(5):487-504.
86. Manthey L, Lohbeck M, Giltay EJ, van Veena T, Zitman FG, Penninx BW. Correlates of benzodiazepine dependence in the Netherlands Study of Depression and Anxiety. *Addiction (Abingdon, England)*. 2012;107(12):2173-82.
87. Voyer P, Landreville P, Moisan J, Tousignant M, Preville M. Insomnia, depression and anxiety disorders and their association with benzodiazepine drug use among the community-dwelling elderly: implications for mental health nursing. *The international journal of psychiatric nursing research*. 2005;10(2):1093-116.
88. Bell CM, Fischer HD, Gill SS, Zagorski B, Sykora K, Wodchis WP, et al. Initiation of benzodiazepines in the elderly after hospitalization. *Journal of general internal medicine*. 2007;22(7):1024-9.
89. Beers MH, Dang J, Hasegawa J, Tamai IY. Influence of hospitalization on drug therapy in the elderly. *Journal of the American Geriatrics Society*. 1989;37(8):679-83.
90. Reeve E, Thompson W, Farrell B. Deprescribing: A narrative review of the evidence and practical recommendations for recognizing opportunities and taking action. *European journal of internal medicine*. 2017;38:3-11.

91. Bourcier E, Korb-Savoldelli V, Hejblum G, Fernandez C, Hindlet P. A systematic review of regulatory and educational interventions to reduce the burden associated with the prescriptions of sedative-hypnotics in adults treated for sleep disorders. *PLOS ONE*. 2018;13(1):e0191211.
92. Magrini N, Vaccheri A, Parma E, D'Alessandro R, Bottoni A, Occhionero M, et al. Use of benzodiazepines in the Italian general population: prevalence, pattern of use and risk factors for use. *European journal of clinical pharmacology*. 1996;50(1):19-25.
93. Veronese A, Garatti M, Cipriani A, Barbui C. Benzodiazepine use in the real world of psychiatric practice: low-dose, long-term drug taking and low rates of treatment discontinuation. *European journal of clinical pharmacology*. 2007;63(9):867-73.
94. Butterworth P, Leach LS, Pirkis J, Kelaher M. Poor mental health influences risk and duration of unemployment: a prospective study. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*. 2012;47(6):1013-21.
95. Perreault M, Touré EH, Perreault N, Caron J. Employment Status and Mental Health: Mediating Roles of Social Support and Coping Strategies. *Psychiatric Quarterly*. 2017;88(3):501-14.
96. Farré L, Fasani F, Mueller H. Feeling useless: the effect of unemployment on mental health in the Great Recession. *IZA Journal of Labor Economics*. 2018;7(1):8.
97. Warr P. Work, unemployment, and mental health. New York, NY, US: Oxford University Press; 1987. xiv, 361-xiv, p.
98. McKee-Ryan F, Song Z, Wanberg CR, Kinicki AJ. Psychological and physical well-being during unemployment: a meta-analytic study. *The Journal of applied psychology*. 2005;90(1):53-76.
99. Maneeton N, Suttajit S, Maneeton B, Likhitsathian S, Eurviyanukul K, Udomratn P, et al. Clinical and socio-demographic correlates of anxious distress in Asian outpatients with major depressive disorder. *Nordic Journal of Psychiatry*. 2017;71(7):503-8.
100. Biddle DJ, Hermens DF, Lallukka T, Aji M, Glozier N. Insomnia symptoms and short sleep duration predict trajectory of mental health symptoms. *Sleep Medicine*. 2018.
101. Dieter H. Unemployment and Substance Use: A Review of the Literature (1990-2010). *Current Drug Abuse Reviews*. 2011;4(1):4-27.
102. Andersen ABT, Frydenberg M. Long-term use of zopiclone, zolpidem and zaleplon among Danish elderly and the association with sociodemographic factors and use of other drugs. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2011;20(4):378-85.
103. Reeve E, Shakib S, Hendrix I, Roberts MS, Wiese MD. Review of deprescribing processes and development of an evidence-based, patient-centred deprescribing process. *British journal of clinical pharmacology*. 2014;78(4):738-47.
104. Reeve E, Ong M, Wu A, Jansen J, Petrovic M, Gnjjidic D. A systematic review of interventions to deprescribe benzodiazepines and other hypnotics among older people. *European journal of clinical pharmacology*. 2017;73(8):927-35.
105. Haskard Zolnieriek KB, DiMatteo MR. Physician Communication and Patient Adherence to Treatment: A Meta-analysis. *Medical care*. 2009;47(8):826-34.
106. Mercer SW, Neumann M, Wirtz M, Fitzpatrick B, Vojt G. General practitioner empathy, patient enablement, and patient-reported outcomes in primary care in an area of high socio-economic deprivation in Scotland--a pilot prospective study using structural equation modeling. *Patient Education and Counseling*. 2008;73(2):240-5.
107. Cool C, Cestac P, McCambridge C, Rouch L, de Souto Barreto P, Rolland Y, et al. Reducing potentially inappropriate drug prescribing in nursing home residents: effectiveness of a geriatric intervention. *British journal of clinical pharmacology*. 2018;84(7):1598-610.
108. Clyne B, Cooper JA, Hughes CM, Fahey T, Smith SM, team obotO-Ss. 'Potentially inappropriate or specifically appropriate?' Qualitative evaluation of general practitioners

- views on prescribing, polypharmacy and potentially inappropriate prescribing in older people. *BMC Family Practice*. 2016;17(1):109.
109. Kaur S, Mitchell G, Vitetta L, Roberts MS. Interventions that can Reduce Inappropriate Prescribing in the Elderly. *Drugs & aging*. 2009;26(12):1013-28.
 110. Pohontsch NJ, Heser K, Loffler A, Haenisch B, Parker D, Luck T, et al. General practitioners' views on (long-term) prescription and use of problematic and potentially inappropriate medication for oldest-old patients-A qualitative interview study with GPs (CIM-TRIAD study). *BMC Family Practice*. 2017;18(1):22.
 111. Lexchin J. Prescribing by Canadian General Practitioners: Review of the English Language Literature 1990. 465-70 p.
 112. Kuntz J, Kouch L, Christian D, Peterson PL, Gruss I. Barriers and Facilitators to the Deprescribing of Nonbenzodiazepine Sedative Medications Among Older Adults. *The Permanente journal*. 2017;22.
 113. Dollman WB, Leblanc VT, Stevens L, O'Connor P J, Roughead EE, Gilbert AL. Achieving a sustained reduction in benzodiazepine use through implementation of an area-wide multi-strategic approach. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*. 2005;30(5):425-32.
 114. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gotzsche PC, Ioannidis JP, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *British Medical Journal (Clinical research ed)*. 2009;339:b2700.
 115. Piantadosi C, Chapman IM, Naganathan V, Hunter P, Cameron ID, Visvanathan R. Recruiting older people at nutritional risk for clinical trials: what have we learned? *BMC Research Notes*. 2015;8(1):151.
 116. Magin P, Tapley A, Dunlop AJ, Davey A, van Driel M, Holliday E, et al. Changes in Australian Early-Career General Practitioners' Benzodiazepine Prescribing: a Longitudinal Analysis. *Journal of General Internal Medicine*. 2018;33(10):1676-84.
 117. Sketris IS, Langille Ingram EM, Lummis HL. Strategic opportunities for effective optimal prescribing and medication management. *The Canadian journal of clinical pharmacology = Journal canadien de pharmacologie clinique*. 2009;16(1):e103-25.

4 Publikationen in der Originalversion

1. **Mokhar A**, Topp J, Härter M, Schulz H, Kuhn S, Verthein U, Dirmaier J. (2018). Patient-centered care interventions to reduce the inappropriate prescription and use of benzodiazepines and z-drugs: a systematic review. *PeerJ* 6:e5535 <https://doi.org/10.7717/peerj.5535>.
2. Verthein U, Kuhn S, Holzbach R, **Mokhar A**, Dirmaier J, Härter M, Reimer J. (2018). Ursachen und Hintergründe der Langzeiteinnahme von Benzodiazepinen und Z-Substanzen bei älteren Patienten. *Gesundheitswesen*. Georg Thieme Verlag KG Stuttgart. New York. <https://doi.org/10.1055/a-0719-5096>
3. **Mokhar A**, Tillenburg N, Dirmaier J, Kuhn S, Härter M, Verthein U. (2018). Potentially inappropriate use of benzodiazepines and z-drugs in the older population—analysis of associations between long-term use and patient-related factors. *PeerJ* 6:e4614 <https://doi.org/10.7717/peerj.4614>.
4. **Mokhar A**, Kuhn S, Topp J, Dirmaier J, Härter M, Verthein U. (2018). Long-term use of benzodiazepines and z-drugs: a qualitative study of patients' and health care professionals' perception and possible levers for change. *The British Journal of General Practice Open* (im Druck).

Patient-centered care interventions to reduce the inappropriate prescription and use of benzodiazepines and z-drugs: a systematic review

Aliaksandra Mokhar¹, Janine Topp², Martin Härter¹, Holger Schulz¹, Silke Kuhn³, Uwe Verthein³ and Jörg Dirmaier¹

¹ Department of Medical Psychology, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany

² Department of Health Services Research in Dermatology and Nursing, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany

³ Department of Psychiatry and Psychotherapy, Center for Interdisciplinary Addiction Research, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany

ABSTRACT

Background: Benzodiazepines (BZDs) and z-drugs are effective drugs, but they are prescribed excessively worldwide. International guidelines recommend a maximum treatment duration of 4 weeks. Although these drugs are effective in the short-term, long-term BZD therapy is associated with considerable adverse effects, the development of tolerance and, finally, addiction. However, there are different interventions in terms of patient-centered care that aim to reduce the use of BZDs and z-drugs as well as assist health care professionals (HCPs) in preventing the inappropriate prescription of BZDs.

Aim: The aim of this systematic review was to identify interventions that promote patient-centered treatments for inappropriate BZD and z-drug use and to analyze their effectiveness in reducing the inappropriate use of these drugs.

Methods: To identify relevant studies, the PubMed, EMBASE, PsycINFO, Psynex, and Cochrane Library databases were searched. Studies with controlled designs focusing on adult patients were included. Trials with chronically or mentally ill patients were excluded if long-term BZD and z-drug use was indicated. Study extraction was performed based on the Cochrane Form for study extraction. To assess the quality of the studies, we used a tool based on the Cochrane Collaboration's tool for assessing the risk of bias in randomized trials.

Results: We identified 7,068 studies and selected 20 for systematic review. Nine interventions focused on patients, nine on HCPs, and two on both patients and HCPs. Intervention types ranged from simple to multifaceted. Patient-centered interventions that provided patient information effectively increased the appropriate use of BZDs. The educational approaches for HCPs that aimed to achieve appropriate prescription reported inconsistent results. The methods that combined informing patients and HCPs led to a significant reduction in BZD use.

Conclusions: This is the first review of studies focused on patient-centered approaches to reducing the inappropriate prescription and use of BZDs and z-drugs. The patient-centered dimension of patient information was responsible for a decrease in BZD and z-drug consumption. Further, in some studies,

Submitted 17 January 2018

Accepted 8 August 2018

Published 8 October 2018

Corresponding author

Aliaksandra Mokhar,
a.mokhar@uke.de

Academic editor

Paul Tulkens

Additional Information and
Declarations can be found on
page 25

DOI 10.7717/peerj.5535

© Copyright

2018 Mokhar et al.

Distributed under

Creative Commons CC-BY 4.0

OPEN ACCESS

the patient-centered dimensions responsible for reducing the prescription and use of BZDs and z-drugs were the clinician's essential characteristics and clinician-patient communication.

Subjects Geriatrics, Pharmacology

Keywords Benzodiazepines, z-drugs, Inappropriate prescription, Long-term use, Older population, Health care professionals, Patient-centered care

INTRODUCTION

Benzodiazepines (BZDs) and z-drugs (BZD derivatives, e.g., zolpidem and zopiclone) are among the most commonly used anxiolytics and hypnotics worldwide (Fassaert et al., 2007; Rogers et al., 2007). While BZD and z-drugs have been demonstrated to be effective in short-term use (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, 2014), their intake is associated with serious adverse effects, including increased risk of cognitive impairments (Barker et al., 2004; McAndrews et al., 2003; Paterniti, Dufouil & Alperovitch, 2002) as well as stumbling and falling, which may result in hip fractures (Takkouche et al., 2007; Zint et al., 2010) as withdrawal symptoms (Rickels et al., 1990). The main serious problem associated with long-term use is the development of tolerance and dependence (Ashton, 2005; Voyer et al., 2009; Zint et al., 2010). The risks and adverse effects of BZDs are of particular relevance to older people. Therefore, the Beers Criteria Update Expert Panel for potentially inappropriate medication use recommends avoiding the prescription of BZDs to patients over the age of 65 years, regardless of their primary disease or symptoms (American Geriatrics Society Beers Criteria Update Expert Panel, 2012). Although guidelines and expert consensus confirm the risks associated with the long-term use of BZD, these drugs are still prescribed frequently (Fassaert et al., 2007; Rogers et al., 2007). Thus, despite increasing awareness of the associated risks, the prevalence of inappropriate use has not declined (Cunningham, Hanley & Morgan, 2010; Huerta et al., 2015).

"Inappropriate" BZD use is defined as BZD use that is associated with a significantly higher risk of adverse effects than treatment with an alternative evidence-based intervention that is equally, if not more, effective (Beers & Ouslander, 1989; Opondo et al., 2012). Different motives have been given for the inappropriate use of BZDs. Patients report that they lack information on alternative pharmacological and nonpharmacological treatment options, the discontinuation of BZDs, and the potentially hazardous effects of inappropriate BZD use (Beers & Ouslander 1989; Fang et al. 2009). Furthermore, regarding the patients perspective, they are often unwilling to discontinue BZD use, as possible physiological and psychological dependencies might be present (Fang et al., 2009; Tannenbaum et al., 2014). Different reasons for the inappropriate prescription of BZDs have been assessed (Anthierens et al., 2007b; Opondo et al., 2012; Voyer et al., 2009). These reasons include lack of knowledge of possible evidence-based alternative treatment options, nonspecific knowledge about BZDs among physicians and other specialists, especially in geriatric care, a lack of clarity about how to appropriately prescribe the drug and difficulties applying medication guidelines to clinical practice (Ashton, 2005; Opondo

et al., 2012). Although physicians report being cautious about initiating BZD treatments, the psychosocial problems of patients are often severe, and the knowledge of how to handle these severe problems using alternative strategies is often limited (*Anthierens et al.*, 2007a; *Parr et al.*, 2006). Given the variety of severe risks and adverse effects, including possible dependency, the high prevalence of BZD use in older people in general and the high number of long-term users in particular, interventions that address this issue need to be identified (*Gould et al.*, 2014; *Oude Voshaar et al.*, 2006; *Smith & Tett*, 2010). To address this need, numerous studies have focused on the difficulties in physician-patient communication and patient information involved in the inappropriate use and prescription of BZDs. These studies have investigated specific interventions that are designed to educate patients, provide patient information material, improve physician-patient communication, or build a relationship between patients and physicians (*Gould et al.*, 2014; *Mugunthan, McGuire & Glasziou*, 2011). These interventions can be considered to fall under the umbrella term patient-centeredness (*Scholl et al.*, 2014; *Zill et al.*, 2015). Patient-centered care is a comprehensive care concept (*Bardes*, 2012). Various definitions have tried to encompass the complexity of this idea (*Scholl et al.* 2014; *Zill et al.* 2015; *Mead & Bower*, 2000). Recently, *Scholl et al.* (2014) merged existing definitions and developed a comprehensive model of patient-centeredness. These researchers defined 15 dimensions of patient-centeredness and, according to expert consensus, isolated the five most relevant dimensions (*Scholl et al.*, 2014). In addition to being treated as a unique individual, the patient's involvement in his or her own care, patient empowerment, patient information, and clinician-patient communication were rated as the most relevant aspects (*Zill et al.*, 2015). The latter dimensions are mainly understood to be the activities of patient-centered care, which has become an international demand for high-quality medicine (*Mead & Bower*, 2000; *Phelan, Stradins & Morrison*, 2001).

An increased emphasis on patient-centeredness could address the causes of inappropriate BZD use and decrease its prevalence by focusing on patients' values. Patients' beliefs, preferences, and information need to play a greater role in the care process. Putting the individual patient rather than his or her disease at the center of the treatment plan has increasingly been advocated, and numerous medical experts recommend the implementation of this strategy in routine care (*Committee on Quality of Health Care in America IoMI*, 2001). Research in various sectors of health care attests to improved care processes as a result of patient-centered approaches. Patients have reported that such approaches restored their satisfaction and self-management abilities and significantly improved their quality of life (*Rathert, Wyrwich & Boren*, 2012).

Research of the physician's perspective describes the need for professional expertise, specific communication skills, and the ability to inform patients based on the evidence-based knowledge presented in guidelines and expert consensus for clinical practice. Some studies have found that good physician-patient communication is associated with important patient health outcomes (*Mercer et al.*, 2008; *Zolnierrek & Dimatteo*, 2009). In addition to dimensions regarding physicians' abilities, there are communication factors related to patient-centered activities where physicians provide

information and better educate patients by sharing specific information and using informational resources and tools (Scholl *et al.*, 2014). Furthermore, recent research indicates that interventions that promote patient-centered care have a positive influence on patient-related outcomes (Dwamena *et al.*, 2012; Mead & Bower, 2002).

The high prevalence of inappropriate BZD use and the possible reasons for this use combined with the knowledge of the general benefits of a patient-centered approach in health care highlight the need to consider a patient-centered approach for patients using BZDs. By focusing on the five most important aspects of patient-centered care, this systematic review aimed to identify patient-centered interventions for reducing the inappropriate prescription and use of BZDs and z-drugs.

METHODS

This systematic review was registered with the International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO): CRD42014015616. The reporting guidelines used for this review were based on the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses statement (Liberati *et al.*, 2009; Moher *et al.*, 2009). A study protocol was not published.

Search strategy

A search was performed using the following databases: Medline (via Ovid), EMBASE, PsycINFO, Psynex, and the Cochrane Library. The following search terms were used: BZD(s) and/or z-drug(s) and/or anxiolyt*, hypnotic* in combination with information*, communicate*, educate*, support*, system*, aid*, program*, process*, material*, health intervent*, shared decision*, informed decision*, choice*, and train*. A sample syntax can be found in the appendix. The search was limited to studies published in English or German. The search began in September 2014 and was completed in October 2014.

Eligibility criteria

Studies were included in this review if they met the following criteria: had a controlled design, assessed middle-aged adults (45 years and older), used interventions focused on users of BZD or z-drugs and/or health care professionals (HCPs) involved in the care process, and had a primary outcome of interest of a reduction in BZD use and/or prescriptions. We excluded case series, review papers, meta-analyses, double publications, experimental research, protocols, and animal research. Moreover, studies were excluded if they focused on children or on chronically or seriously mentally ill patients, that is, if the use of BZDs was indicated (e.g., for severe psychiatric disorders such as schizophrenia). Psychopharmacological studies that examined medication phenomena only with respect to the drugs' effects were also excluded. The types of interventions included were predominantly educational or informational in nature.

As part of our search strategy, we also performed a secondary search consisting of reference tracking for all full text documents included and a consultation of experts in the respective health care fields.

Study selection

First, duplicates were removed. Second, two independent researchers (AM, JT, or EC) screened the selected articles, first by title and then by abstract, for interventions related to the research topic. When the title and abstract were relevant or when eligibility was uncertain, the full text was retrieved. Any uncertainty concerning eligibility was resolved after an assessment of the full text and a discussion within the research team.

Data extraction and quality assessment

The collected data were extracted using a standardized sheet we had developed previously that was based on the Cochrane Extraction Form (*Sambunjak Cumpston & Watts, 2017*). The extraction form includes information about participants' characteristics (age, gender), the treatment setting, inclusion and exclusion criteria, the randomization process, the intervention description, the duration of the intervention, outcomes, follow-ups, results, and significance. The interventions included were classified by the target population: BZD users, HCPs, or both groups. Data were extracted independently by two authors (AM and JT). Additionally, to consider the potential limitations of the studies included, the quality (or risk of bias) of these studies was assessed by two authors (AM and JT) using the Cochrane Collaboration's tool for assessing the risk of bias in randomized trials (*Higgins et al., 2011*). The quality assessment form was based on six dimensions: random sequence generation, allocation concealment, blinding of participants, and personnel, blinding of outcome assessments, incomplete outcome data and selective reporting.

Data analysis

We used a qualitative analysis to synthesize the data extracted from the included studies (*Dixon-Woods et al., 2005*). Intervention approaches were classified into the following categories: those targeting patients, those with HCPs and multifaceted interventions. Furthermore, we subdivided the interventions into three patient-centered categories: physicians' essential characteristics, clinician-patient communication, and patient information. A meta-analysis could not be conducted because the interventions were too heterogeneous.

RESULTS

The review findings are presented in three steps. First, the studies are described and illustrated with charts. Then, they are subdivided into three sets, namely, patients, HCPs, and both groups combined. Next, the findings are described by an analysis of study quality, and then, the results are summarized in terms of patient-centered dimensions.

We identified 7,068 studies through the electronic search and 11 studies through our secondary search strategy. After the removal of duplicates (4,628) and after the screening process, 20 studies remained relevant and met the inclusion criteria (see Fig. 1).

Description of identified studies

All studies were published in English between 1992 and 2014. The interventions were conducted in the UK (four studies), Australia (four studies), the USA (two studies),

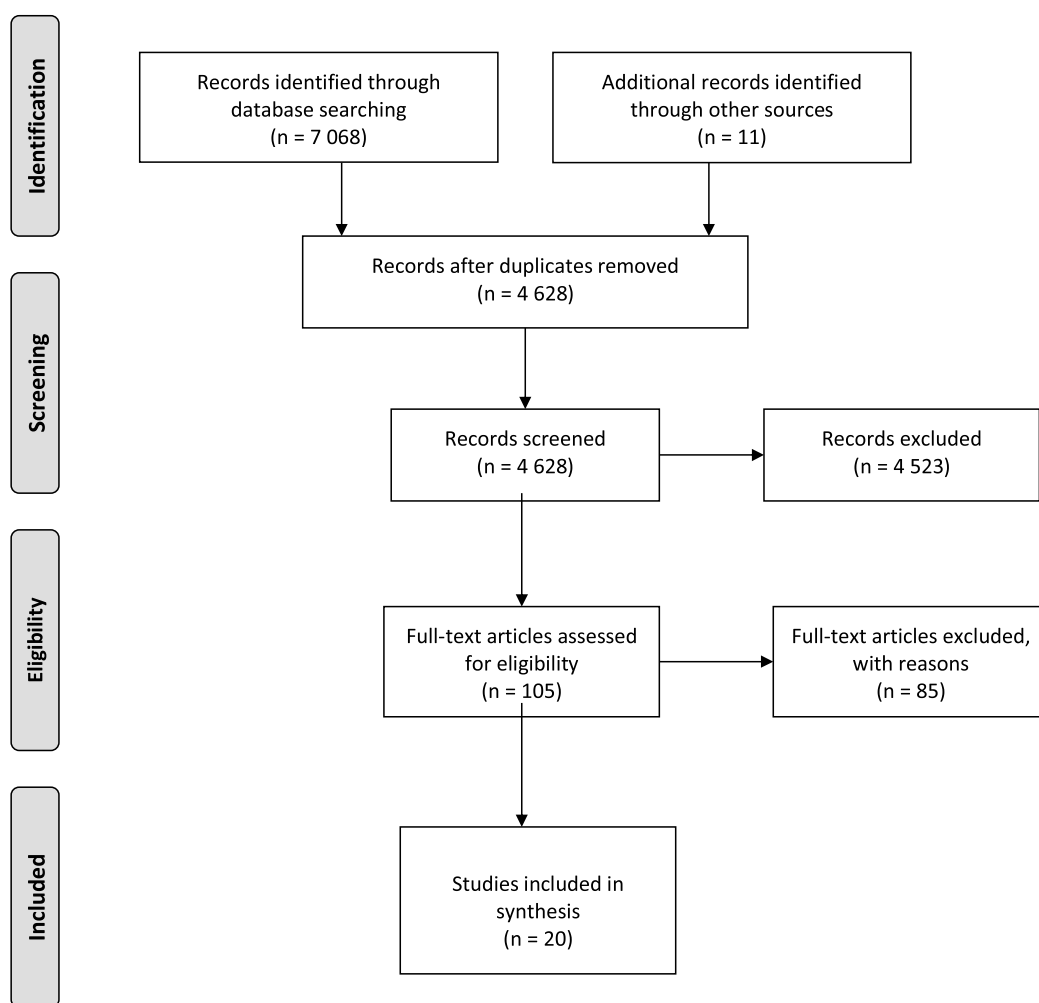


Figure 1 Flow diagram of studies reviewed.

Full-size  DOI: 10.7717/peerj.5535/fig-1

the Netherlands (two studies), Canada (two studies), Spain (three studies), Ireland (one study), Belgium (one study), and Sweden (one study). All studies were based on at least a controlled design. Eight studies used an explicit randomized controlled design, an additional nine used a controlled design (including intervention studies), and four used a cluster-randomized design. The study durations varied between 4 weeks and 29 months, with a mean of 6 months. Furthermore, the studies were conducted in different clinical settings that targeted inpatients, outpatients, community residents, or nursing home residents. The majority of the studies were conducted in general practices (11 studies) and nursing homes (five studies). One study each was carried out in a medical center, a hospital, an outpatient service (Medicaid), and a community pharmacy. While nine studies directly addressed BZD users (long-term, chronic, inappropriate), nine studies focused only on HCPs, specifically general practitioners and nurses. Two studies investigated the effect of interventions on both target patients and HCPs (physicians, nurses, and pharmacists). A systematic overview of relevant information for all interventions is shown in Tables 1–3.

Table 1 Description of included studies: patients.

Reference	Title	Location	Design	Setting	Duration (months)	Sample total <i>n</i>	Sample description: definition, mean age, sex distribution, groups	Intervention	Dimension of patient-centered-care model	Findings
<i>Bashir, King & Ashworth (1994)</i>	Controlled evaluation of brief intervention by general practitioners to reduce chronic use of benzodiazepines	UK	CT	General practices	6	109	Chronic BZDs users, <i>M</i> = 62 years, 61% women intervention group (51) control group (58)	A self-help booklet included general information about benzodiazepine and techniques of coping with fears and anxiety supported with physician's advice	Patient information	Eighteen percent of patients in the intervention group (9/50) had a reduction in benzodiazepine prescribing recorded in the notes compared with 5% of the 55 patients in the control group ($p < 0.05$)
<i>Cormack et al. (1994)</i>	Evaluation of an easy, cost-effective strategy for cutting benzodiazepine use in general practice	UK	CT	General practices	6	209	Long-term regular users of BZDs, <i>M</i> = 69 years, 4:1 women to men letter group (65) letter plus advice group (75) control group (69)	Discontinuation letter asked the patient to reduce or stop the medication gradually and provide information about reducing medication and practical suggestions for nonpharmacological coping strategies plus 4-monthly information sheets	Patient information	After 6 months, both intervention groups had reduced their consumption to approximately two thirds of the original intake of benzodiazepines and there was a statistically significant difference between the groups. 18% of those receiving the interventions received no prescriptions at all during the 6 month monitoring period
<i>Gorgels et al. (2005)</i>	Discontinuation of long-term benzodiazepine use by sending a letter to users in family practice: a prospective controlled intervention study	Netherlands	CT	Family practices	6–21	4,416	Long-term BZDs users, <i>M</i> = 68 years, 65–69% women experimental group (2,595) control group (1,821)	Patient information as a discontinuation letter advised to gradually stop benzodiazepine use supported with patient-physician communication, which evaluated actual benzodiazepine use	Patient information	At 6 months a large reduction in benzodiazepine prescription was present of 24% in the experimental group, vs. 5% in the control group. At 21 months again a steady reduction in benzodiazepine prescription of 26% was observed in the experimental group, vs. 9% in the control group, indicating that the short-term gain of the intervention was preserved

(Continued)

Table 1 (continued).

Reference	Title	Location	Design	Setting	Duration (months)	Sample total <i>n</i>	Sample description: definition, mean age, sex distribution, groups	Intervention	Dimension of patient-centered-care model	Findings
<i>Tannenbaum et al. (2014)</i>	Reduction of inappropriate benzodiazepine prescriptions among older adults through direct patient education: The EMPOWER Cluster	Canada	RCT	Community pharmacies	6	303	Long-term BZDs users, <i>M</i> = 75 years, 69% women intervention group (138) control group (155)	Patient information via a personalized booklet comprising a self-assessment component including risks and advice about drug interactions and mentioning evidence, tapering recommendations and therapeutic substitutes as well as knowledge statements and peer champion theories to create cognitive dissonance about the safety of the benzodiazepine intake and augment self-efficacy	Patient information	At 6 months, 27% of the intervention group had discontinued benzodiazepine use compared with 5% of the control group (risk difference, 23% [95%CI, 14–32%]; intracluster correlation, 0.008; number needed to treat, 4). Dose reduction occurred in an additional 11% (95%CI, 6–16%)
<i>Ten Wolde et al. (2008)</i>	Long-term effectiveness of computer-generated tailored patient education on benzodiazepines: a randomized controlled trial	Netherlands	RCT	General practices	12	695	Chronic BZDs users, <i>M</i> = 62.3 years, 68.1 women single tailored letter (163) multiple tailored letter (186) general practitioner letter (159)	Patient information either via two individual tailored letters aiming to reduce the positive outcome expectation of benzodiazepines by bearing in mind benefits of its withdrawal and in this case increasing self-efficacy expectations or a short general practitioner letter that modelled usual care	Patient information	Among participants with the intention to discontinue usage at baseline, both tailored interventions led to high percentages of those who actually discontinued usage (single tailored intervention 51.7%; multiple tailored intervention 35.6%; general practitioner letter 14.5%)
<i>Stewart et al. (2007)</i>	General practitioners reduced benzodiazepine prescriptions in an intervention study: a multilevel application	Netherlands	CT	General practices	12	8,179	Chronic BZDs users, <i>M</i> = 64.63 years, 73.2% women intervention group (19 general practices) control group (128 general practices)	Patient information as a discontinuation letter outlined information about the risks of continuous use of benzodiazepines and recommended their withdrawal by inviting patients to an appointment to discuss this procedure, followed by an information leaflet about BZDs	Patient information and clinician-patient communication	Sending a letter to chronic long-term users of benzodiazepines advising decreasing or stopping benzodiazepine use in general practice resulted in a 16% reduction after 6 months and a 14% reduction after 1 year

Table 1 (continued).

Reference	Title	Location	Design	Setting	Duration (months)	Sample total <i>n</i>	Sample description: definition, mean age, sex distribution, groups	Intervention	Dimension of patient-centered care model	Findings
<i>Heather et al. (2004)</i>	Randomized controlled trial of two brief interventions against long-term benzodiazepine use: outcome of intervention	UK	RCT	General practices	6	284	Long-term BZDs users, <i>M</i> = 69.1 years, 48% females letter group (93) consultation group (98) control group (93)	Patient information via self-help booklet included information about tranquilizers, sleeping tablets and their withdrawal accompanied by a leaflet about sleeping problems and a discontinuation letter which informed about risks and advised to stop the intake, supported with patient-physician communication including general information about benzodiazepines as well as advantages of and guidelines for withdrawal	Patient information and clinician-patient communication	Results showed significantly larger reductions in BZDS consumption in the letter (24% overall) and consultation (22%) groups than the control group (16%) but no significant difference between the two interventions
<i>Vicens et al. (2006)</i>	Withdrawal from long-term benzodiazepine use: randomized trial in family practice	Spain	RCT	Public primary care centers	12	139	Long-term BZDs users, <i>M</i> = 59 years, 82% women intervention group (73) control group (66)	Patient information via physicians' interview given on the first and follow up visits: first visit concentrated mostly on general information about benzodiazepines and their risks/effects, while the follow up visits focused on positive reinforcement of achievements	Patient information and clinician-patient communication	After 12 months, 33 (45.2%) patients in the intervention group and six (9.1%) in the control group had discontinued benzodiazepine use; relative risk = 4.97 (95% confidence interval [CI] = 2.2–11.1), absolute risk reduction = 0.36 (95% CI = 0.22–0.50). Sixteen (21.9%) subjects from the intervention group and 11 (16.7%) controls reduced their initial dose by more than 50%

(Continued)

Table 1 (continued).

Reference	Title	Location	Design	Setting	Duration (months)	Sample total <i>n</i>	Sample description: age, sex definition, mean distribution, groups	Intervention	Dimension of patient-centered-care model	Findings
<i>Vicens et al. (2014)</i>	Comparative efficacy of two interventions to discontinue long-term benzodiazepine use: cluster randomized controlled trial in primary care	Spain	RCT	General practices	12	532	Long-term BZDs users, <i>M</i> = 64 years, 72% women structured intervention (SIF) (191) structured intervention with written instructions (SIW) (168) control group (173)	Educational intervention for patients with fortnightly follow-up visits to support gradual tapering (SIF) and written information material for patients rather than follow-up visits (SIW); patient information via educational interview included an information on benzodiazepine dependence, abstinence and withdrawal symptoms, risks of long-term use and reassurance about reducing medication as well as a self-help leaflet to improve sleep quality	Patient information, clinician-patient communication and essential characteristics of the clinician	At 12 months, 76 of 168 (45%) patients in the SIW group and 86 of 191 (45%) in the SIF group had discontinued benzodiazepine use compared with 26 of 173 (15%) in the control group. Both interventions led to significant reductions in long-term benzodiazepine use in patients without severe comorbidity

Table 2 Description of included studies: health care professionals.

Reference	Title	Location	Design	Setting	Duration	Sample total <i>n</i>	Sample description: definition, mean age, sex distribution, groups	Intervention	Dimension of patient-centered-care model	Findings
<i>Avorn et al. (1992)</i>	A randomized trial of a program to reduce the use of psychoactive drugs in nursing home	USA	RCT	Nursing home	5 months	823	Long-time users of psychoactive drugs and BZDs, not reported intervention group of 6 nursing homes (431) control group of 6 nursing homes (392)	Educational program to improve medical competence based on the principles of “academic detailing,” which focuses on direct patient care, alternatives to psychoactive drugs and recognition of adverse drug reactions face-to-face educational sessions by clinical pharmacists for prescribers and written information material for prescribers	Essential characteristics of the clinician and clinician-patient communication	Significant reduce psychoactive drug use in experimental group than in control (27% vs. 8%, $p = 0.02$). The comparable figures for the discontinuation of long-acting benzodiazepines were 20% vs. 9% (no significant)
<i>Batty et al. (2001)</i>	Investigating intervention strategies to increase the appropriate use of benzodiazepines in elderly medical in-patients	UK	RCT	Hospitals	6–12 months	1,414	Inappropriate BZDs users, $M = 75$ years, not reported verbal intervention (not reported) bulletin intervention (not reported) control group (not reported)	Verbal intervention delivered in an interactive lecture format by a physician and a pharmacist to an audience arranged by the hospital contact. Bulletin intervention involved dissemination of printed material to physicians, pharmacist and nurses involved in the care at the hospital	Essential characteristics of the clinician and clinician-patient communication	Appropriate prescribing following verbal intervention increased substantially from 29% to 44% but this did not achieve statistical significance. There was a reduction in appropriate prescribing following bulletin intervention (42–33%) and no change following control intervention (42–42%)
<i>Berings, Blondeel & Habraken (1994)</i>	The effect of industry-independent drug information on the prescribing of benzodiazepines in general practice	Belgium	RCT	General practices	4 weeks	128	General practitioners, not reported oral and written information (44) written information (43) no information (41)	Educational mail arguing for the rational and short-term prescribing of benzodiazepines, contained specific information regarding the limited effectiveness of long-term benzodiazepine use, risks and different forms of habituation and dependence supported by an independent medical representative whose oral message was congruent with the written materials and who answered any questions	Essential characteristics of the clinician	The absolute reduction in the number of prescribed packages was highest in condition one (oral and written information) with a mean decrease of 24% compared to the baseline. A reduction of 14% was found in physicians of condition two (written information) and of 3% in the control group

(Continued)

Table 2 (continued).

Reference	Title	Location	Design	Setting	Duration	Sample total <i>n</i>	Sample description: definition, mean age, sex distribution, groups	Intervention	Dimension of patient-centered care model	Findings
<i>Midlöv et al. (2006)</i>	Effects of educational outreach visits on prescribing of benzodiazepines and antipsychotic drugs to elderly patients in primary health care in southern Sweden	Sweden	RCT	General practices	12 months	54	Physicians in general practices, not reported (not reported) intervention group (23) control group (31)	Physician's and pharmacist's visits in 2–8 week intervals; the first visit dealt with different causes of confusion in the elderly like medications, infections and other illnesses while discussing associated literature, whereas the second visit focused on the effects and risks of benzodiazepine use with medium or long acting duration of medication action	Essential characteristics of the clinician	One year after the educational outreach visits there were significant decreases in the active group compared to control group in the prescribing of medium- and long-acting BZDs and total BZDs but not so for antipsychotic drugs
<i>Pimlott et al. (2003)</i>	Educating physicians to reduce benzodiazepine use by elderly patients: a randomized controlled trial	Canada	RCT	General practices	12 months	374	General practitioners, <i>M</i> = 50.6/50.7 years, not reported intervention group (168) control group (206)	Feedback packages were mailed that presented bar graphs comparing the prescriber with his or her peers and a hypothetical "best practice" supported by evidence-based educational material	Essential characteristics of the clinician	Although the proportion of long-acting benzodiazepine prescriptions decreased by 0.7% in the intervention group between the baseline period and the end of the intervention period (from 20.3%, or a mean of 29.5 prescriptions, to 19.6%, or a mean of 27.7 prescriptions) and increased by 1.1% in the control group (from 19.8%, or a mean of 26.4 prescriptions, to 20.9%, or a mean of 27.7 prescriptions) (<i>p</i> = 0.036), this difference was not clinically significant

Table 2 (continued).

Reference	Title	Location	Design	Setting	Duration	Sample total <i>n</i>	Sample description: age, sex distribution, groups	Intervention	Dimension of patient-centered-care model	Findings
<i>Pitt et al. (2007)</i>	A Quality Use of Medicines program for general practitioners and older people: a cluster randomized controlled trial	Australia	RCT	General practices	12 months	20 physicians	<i>n</i> = 20 general practitioners in 16 practices with <i>n</i> = 849 patients, older than 65 years intervention group (397) control group (352)	Educational sessions by pharmacists explaining how to conduct medication reviews with emphasis on benzodiazepines, accompanied by written sources of information on prescribing medication; risk assessment contained 31 items assessing risk factors for medication misadventure	Essential characteristics of the clinician	Compared with the control group, participants in the intervention group had increased odds of having an improved medication use composite score (odds ratio [OR], 1.86; 95% CI, 1.21–2.85) at 4-month follow-up but not at 12 months
<i>Roberts et al. (2001)</i>	Outcomes of a randomized controlled trial of a clinical pharmacy intervention in 52 nursing homes	Australia	RCT	Nursing homes	12 months	52 nursing homes	52 nursing homes with <i>n</i> = 3,230 patients, not reported intervention group of 13 nursing homes (905) control group of 39 nursing homes (2,325)	Clinical pharmacy service model based on issues such as drug policy and specific resident problems, together with education and medication review and problem-based educational sessions for nurses addressing basic geriatric pharmacology and some common problems in long-term care medication; review by pharmacists highlighting the potential for adverse drug effects, ceasing one or more drug therapy, non-drug intervention and adverse effect and drug response monitoring	Essential characteristics of the clinician	This intervention resulted in a reduction in drug use with no change in morbidity indices or survival. The use of benzodiazepines was significantly reduced in the intervention group. Overall, drug use in the intervention group was reduced by 14.8% relative to the controls
<i>Smith et al. (1998)</i>	A randomized controlled trial of a drug use review intervention for sedative hypnotic medications	USA	RCT	Medicaid recipients (outpatients)	6 months	189	BZDs users, 55 years and older, 61–63% women intervention group (99) control group (89)	Written information consisted of: a letter describing the drug use and education council guidelines for sedative hypnotic prescribing; a prescriber-specific profile about sedative hypnotic prescribing; a patient profile for each of the prescribers patients identified as over utilizers	Essential characteristics of the clinician	The intervention achieved a statistically significant decrease in targeted drug use, and the amount of reduction is likely to have decreased the risk of fractures associated with benzodiazepine use

(Continued)

Table 2 (continued).

Reference	Title	Location	Design	Setting	Duration	Sample total <i>n</i>	Sample description: definition, mean age, sex distribution, groups	Intervention	Dimension of patient-centered care model	Findings
Smith & Tett (2010)	An intervention to improve benzodiazepine use—a new approach	Australia	CT	General practices (outpatients)	6 months	429 physicians	429 physicians (not reported) intervention group control group (not reported)	Information emails consisted of educational facts relating to benzodiazepines, including information on common side effects, indications, precautions and recommendations regarding prescribing as well as characteristics and alternative non-drug techniques; the website contained links to Australian Department of Health and Ageing websites which provided consumer information on medicines including sleeping tablets	Essential characteristics of the clinician	A significantly smaller number of aged care residents were on benzodiazepines for 6 months or more ($p < 0.05$) after the intervention compared with before

Table 3 Description of included studies: patients and health care professionals.

Reference	Title	Location	Design	Setting	Duration (months)	Sample total n	Sample description: age, sex distribution, mean age, sex distribution, groups	Intervention	Dimension of patient-centered-care model	Findings
<i>Patterson et al. (2010)</i>	An Evaluation of an Adapted U.S. Model of Pharmaceutical Care to Improve Psychoactive Prescribing for Nursing Home Residents in Northern Ireland (Fleetwood Northern Ireland Study)	Ireland	RCT	Nursing homes	12	22 nursing homes	22 nursing homes with $n = 334$ residents, $M = 82.7$, 73% female intervention group (173) control group (161)	12 monthly visits from pharmacist to review prescription records of nursing home residents; collaboration of pharmacists with prescribers and patients to improve prescription patterns; pharmacist's visits assessed the pharmaceutical care needs of each resident to identify potential and actual medication-related problems and reviewed the residents' medication with the aim of optimizing psychoactive prescription	Essential characteristics of the clinician, clinician-patient communication and patient information	The proportion of residents taking inappropriate psychoactive medications at 12 months in the intervention homes (25/128, 19.5%) was much lower than in the control homes (62/124, 50.0%) (odds ratio 50.26, 95% confidence interval 50.14–0.49) after adjustment for clustering within homes
<i>Westbury et al. (2010)</i>	An effective approach to decrease antipsychotic and benzodiazepine use in nursing homes: the RedUse project	Australia	CT	Nursing homes	6	25 nursing homes	25 nursing homes with $n = 1,591$ residents, not reported intervention group 13 nursing homes control group $n = 12$ nursing homes	Consciousness raising two drug use evaluation (DUE) cycles educational sessions promotional materials (newsletters, pamphlets, posters) and educational sessions and materials focused on informing health professionals and participants about risks and modest benefits associated with antipsychotic medications for dementia and benzodiazepines for sleep disturbance and anxiety management in elderly people	Essential characteristics of the clinician, clinician-patient communication and patient information	Over the 6-month trial, there was a significant reduction in the percentage of intervention home residents regularly taking benzodiazepines (31.8–26.9%, $p < 0.005$). For residents taking benzodiazepines at baseline, there were significantly more dose reductions/cessations in intervention homes than in control homes (benzodiazepines: 39.6% vs. 17.6%, $p < 0.0001$)

Table 4 Risk of bias.

Reference	RANDOM sequence generation	Allocation concealment	Blinding of participants and personnel	Blinding of outcome assessment	Incomplete outcome data	Selective reporting
Interventions for patients						
<i>Bashir, King & Ashworth (1994)</i>	N.R.	H	H	U	L	U
<i>Cormack et al. (1994)</i>	N.R.	L	H	U	U	U
<i>Gorgels et al. (2005)</i>	N.R.	H	H	U	L	U
<i>Tannenbaum et al. (2014)</i>	L	L	L	L	L	L
<i>Ten Wolde et al. (2008)</i>	L	L	U	U	H	U
<i>Stewart et al. (2007)</i>	N.R.	H	H	L	U	U
<i>Heather et al. (2004)</i>	L	U	H	L	H	U
<i>Vicens et al. (2006)</i>	L	L	H	U	L	U
<i>Vicens et al. (2014)</i>	L	L	H	L	L	U
Interventions for HCPs						
<i>Avorn et al. (1992)</i>	L	U	U	U	H	U
<i>Batty et al. (2001)</i>	L	U	H	H	U	U
<i>Berings, Blondeel & Habraken (1994)</i>	L	U	H	U	U	U
<i>Midlöv et al. (2006)</i>	L	U	H	U	U	U
<i>Pimlott et al. (2003)</i>	L	U	L	L	U	U
<i>Pit et al. (2007)</i>	L	U	H	L	H	U
<i>Roberts et al. (2001)</i>	L	U	H	U	H	U
<i>Smith et al. (1998)</i>	L	U	H	U	H	U
<i>Smith & Tett (2010)</i>	N.R.	U	H	H	H	U
Interventions for patients and HCPs						
<i>Patterson et al. (2010)</i>	L	L	H	U	L	U
<i>Westbury et al. (2010)</i>	N.R.	H	H	U	U	U

Note:

Rating: L, low risk of bias; H, high risk of bias; U, unclear risk of bias; N.R., no relevance (controlled study design).

Quality assessments

The studies included in this survey differed considerably with respect to methodological quality (*Higgins et al., 2011*). Detailed evaluations for all studies are included in Table 4. Three categories were used to describe assessment quality: low, high, and unclear risk of bias (“yes” signified low risk; “no,” high risk; and “unclear,” all other cases). In a second step, quantitative levels were introduced; to meet the “low risk” level, all items in the question were required to have a low risk of bias. The “high risk” and “unclear” levels needed one item with a high risk of bias or an unclear risk of bias, respectively.

Regarding randomization, six studies were excluded from the assessment because of their study design (controlled trial) (*Bashir, King & Ashworth, 1994; Cormack et al., 1994; Smith & Tett, 2010; Stewart et al., 2007; Westbury et al., 2010*). In the remaining studies, the randomization was described clearly. Regarding allocation, six studies described in detail an allocation that was performed successfully (*Cormack et al., 1994; Patterson et al., 2010; Tannenbaum et al., 2014; Ten Wolde et al., 2008;*

Vicens et al., 2006, 2014). Four studies reported an inappropriate allocation (*Bashir, King & Ashworth, 1994; Gorgels et al., 2005; Stewart et al., 2007; Westbury et al., 2010*). In the remaining studies, the allocation was unclear. Regarding the blinding of participants, only two studies performed this procedure adequately (*Pimlott et al., 2003; Tannenbaum et al., 2014*). Two other studies poorly described how the blinding process was carried out (*Avorn et al., 1992; Ten Wolde et al., 2008*). The remaining seventeen studies did not undertake any blinding of participants. Regarding the blinding of outcomes, six studies clearly blinded outcomes and documented the process well (*Heather et al., 2004; Pimlott et al., 2003; Pit et al., 2007; Stewart et al., 2007; Tannenbaum et al., 2014; Vicens et al., 2014*), two studies examined the outcomes in a nonblinded manner (*Batty et al., 2001; Smith et al., 1998*), and in the remaining 12 studies, it was unclear whether the respective outcomes had been blinded. The careful blinding in most studies may have impacted their results. Regarding incomplete outcome data, six studies were considered satisfactory, with a low probable risk of bias (*Bashir, King & Ashworth, 1994; Gorgels et al., 2005; Tannenbaum et al., 2014; Vicens et al., 2006, 2014*). In seven additional studies, outcome data were considered incomplete, increasing the risk of bias (*Avorn et al., 1992; Heather et al., 2004; Pit et al., 2007; Roberts et al., 2001; Smith & Tett, 2010; Smith et al., 1998; Ten Wolde et al., 2008*). Due to insufficient information, it could not be determined whether all patients in the remaining studies were included in the respective analyses; therefore, the risk of bias was unclear. Regarding selective reporting, only one study was found to have a low risk of bias (*Tannenbaum et al., 2014*). For the remaining studies, it was unclear whether important outcomes had not been produced or had simply not been reported.

In general, study quality was affected by a high risk of bias. Of the 29 studies in question, only one met all six categories to show no risk of bias (*Tannenbaum et al., 2014*). Seven studies were identified as having a low risk of bias in half of the categories, particularly those dealing with randomization and allocation and, to a lesser extent, the blinding of outcomes (*Heather et al., 2004; Patterson et al., 2010; Pimlott et al., 2003; Roberts et al., 2001; Tannenbaum et al., 2014; Vicens et al., 2014*). However, in these studies, the presentation of selective reporting was poor. The remaining 15 studies had a high risk of bias, mainly in the blinding of patients and personnel category. These studies also had poor presentations with respect to the blinding of outcomes and to incomplete data. Although most studies performed randomization well, a high risk of bias was prevalent in all five remaining categories. Thus, the overall quality of these studies, ranging from average to low, needs to be considered when interpreting their results. For the remaining valuation categories, all studies revealed vastly different standards of quality and poor presentation of procedures. If personnel and patients were not blinded, if the measurement processes became apparent, or if the results were not presented properly and completely, the effectiveness of the study in question could be compromised.

Summary of findings

The study results are presented again in terms of group subdivisions (patients, HCPs, both groups combined) and dimensions of patient-centered care. The data analysis

identified three dimensions within the model of patient-centered care: patient information, clinician-patient communication, and essential characteristics of the clinician (Scholl *et al.*, 2014).

Interventions concerning patients

Nine studies focused on patient interventions. Five studies examined the impact of patient information on the reduction of BZD use (Bashir, King & Ashworth, 1994; Cormack *et al.*, 1994; Gorgels *et al.*, 2005; Tannenbaum *et al.*, 2014; Ten Wolde *et al.*, 2008), while the remaining four studies looked at a combination of patient information and extra clinician-patient communication (Heather *et al.*, 2004; Stewart *et al.*, 2007; Vicens *et al.*, 2006, 2014).

Patient information

Bashir, King & Ashworth (1994) demonstrated a short and simple intervention in which general advice from the GP combined with a self-help booklet reduced BZD intake after 6 months among patients who had taken the medication for more than a year. In a randomized controlled trial (RCT), Cormack *et al.* (1994) suggested that a letter containing information on BZDs and advice on how to reduce their intake, followed by 4 monthly information sheets, could reduce the intake of BZDs by approximately 1/3 after 6 months (Cormack *et al.*, 1994). According to the authors, this simple method could significantly decrease intake among older people as well, whereas previous research suggested that such a reduction was harder to achieve. Another RCT with more than 4,000 participants showed that a letter with advice on how to gradually discontinue BZD use, followed by an appointment with the family practitioner to evaluate actual drug use, could significantly reduce participants' BZD intake. A follow-up after 29 months confirmed the effectiveness of this intervention (Gorgels *et al.*, 2005). In a subsequent RCT, Tannenbaum *et al.* (2014) suggested that a personalized eight-page patient-empowerment booklet, based on social constructivist learning and self-efficacy theory, supported the complete cessation of BZD use in older people. An overall reduction in BZD intake was observed 6 months after the intervention (Tannenbaum *et al.*, 2014). Individually tailored interventions delivered to patients either once or three times in a row were effective at discontinuing BZD intake. Moreover, scientists from the Netherlands compared these tailored interventions to a short letter from a general practitioner and found that the former was superior (Ten Wolde *et al.*, 2008).

Patient information and clinician-patient communication

Stewart *et al.* (2007) showed that a letter from a GP with a request to stop or reduce BZD use with their help coupled with a reminder 6 months later for those who had not responded significantly reduced the number of prescriptions per patient per half year. Nearly 150 practices and more than 8,000 patients were included in this study (Stewart *et al.*, 2007). Heather *et al.* (2004) demonstrated how the dissemination of information to patients along with auxiliary educational talks with a GP could lead to a reduction in BZD intake within 12 months. BZD intake among older patients could be

reduced in two ways: via patient information only or via patient information plus supportive communication from a physician. There was no significant difference between the first intervention with information on BZD provided by the GP (combined with a talk) and a second intervention consisting only of a letter signed by the GP. However, significant differences were found in a study that compared routine clinical practice to a treatment that contained standardized advice as well as a tapering-off schedule and biweekly follow-up visits (*Vicens et al., 2006*). At the 12 month follow-up, 45% of patients in the intervention group and 9.1% in the control group had discontinued their BZD use. This study concluded that the intervention was effective in terms of reducing long-term BZD use and was feasible in primary care. *Vicens et al. (2014)* conducted workshops that trained physicians how to interview patients and how to individualize patient information to lead to a gradual tapering of patients' BZD intake. Regardless of whether patient consultations were followed by additional visits or written instructions, there was a reduction in long-term BZD use in patients without severe comorbidities (*Vicens et al., 2014*).

Interventions for health care professionals

Next, we systematically analyzed the studies that employed interventions aimed at HCPs and focused on their essential characteristics and clinician-patient communication as part of the patient-centered care model.

Essential characteristics of the clinician

Berings, Blondeel & Habraken (1994) conducted a study to assess whether oral and written information on BZDs or written information alone would have an effect on industry-independent information related to BZD prescribing among general practitioners. The statistical analysis suggested that the combination of physician contact and written information (24%) was superior to only written information (14%); both interventions together led to a decrease in the prescribing rate (*Berings, Blondeel & Habraken, 1994*). *Midlöv et al. (2006)* examined the effect of outreach visits. Experts visited physicians at private practices twice and provided them with information on confusion in older people and the effects of BZDs as well as other psychotropic drugs on this population (*Midlöv et al., 2006*). One year after the intervention, researchers found a significant decrease (25.8%) in the number of prescriptions of BZD. *Pimlott et al. (2003)* were interested in the effects of regular emails sent to physicians over a 6 month period with 2 month intervals. The email contained confidential profiles of BZD prescription users and educational bulletins (*Pimlott et al., 2003*). Physicians in the control group received educational bulletins related to antihypertension drug prescriptions for older people. The researchers reported a 0.7% decrease in prescribing rates in the intervention group and a 1.1% increase in the control group, but this difference was not significant. An educational program developed by *Pit et al. (2007)* evaluated an intervention complex that consisted of three major parts: educational resources (academic detailing, prescribing information, and feedback), medication risk assessments, and a medication review checklist (*Pit et al., 2007*). However, the intervention group did not show a significant reduction

in the use of BZDs (OR = 0.51; 95%). *Roberts et al. (2001)* designed an approach to improve the quality of medication care among nursing home residents at large. This intervention consisted of three phases: the introduction to stakeholders of a new professional role related to relationship building, the education of nurses, and a medication review by pharmacists with a postgraduate diploma in clinical pharmacology. While the authors did not find a substantial change in morbidity indices or survival rates (primary outcomes), they did detect a significant decrease of 16.6% in BZD intake (14.8% in cumulative drug intake). *Smith et al. (1998)* investigated the effect of an intervention packet mailed to prescribers of BZDs. This package consisted of an intervention letter, a review of drug use, guidelines, and a prescriber-specific profile about the prescription of sedative hypnotics, as well as a patient profile for each of the prescriber's patients who were identified as overutilizers. The researchers determined that this intervention significantly reduced the use of BZDs as a targeted sedative hypnotic medication in the intervention group (27.6%) versus a control group (8.5%). *Smith & Tett (2010)* investigated whether informing HCPs about BZD intake via emails and a website affected the number of BZD prescriptions over a 6-month period (*Smith & Tett, 2010*). After the intervention, there was a significantly smaller number of aged care residents who had used BZDs for 6 months or more ($p < 0.05$) but no significant change in the number of residents taking BZDs or taking BZDs for a long time and no significant change in the quantitative use of BZDs compared to the use among two different control areas (groups).

Essential characteristics of the clinician and clinician-patient communication

Avorn et al. (1992) found a significant reduction in the use of psychoactive drugs (BZD included) among residents at three nursing homes after they implemented a comprehensive educational outreach program ("academic detailing") for HCPs. The reduction in BZD intake was 20% in the intervention group and 9% in the control group, and the patients in the intervention group reported reduced anxiety but more memory loss than the control group. *Batty et al. (2001)* investigated whether an interactive lecture or the dissemination of printed materials to physicians, nurses, and pharmacists would change the prescribing rate of BZDs toward a more appropriate rate for inpatients. Nearly 1,500 inpatients were included in the study. The prescribing rates were handled more appropriately in both intervention groups (intervention group 1: 29–44%; intervention group 2: 42–33%) than in a control group (42–42%), but these differences were not significant.

Interventions for patients and health care professionals

Finally, we identified two studies that employed a multifaceted approach toward both patients and HCPs that involved several dimensions of the patient-centered care model.

Essential characteristics of the clinician, clinician-patient communication, and patient information

Patterson et al. (2010) developed a multifaceted approach that entailed medication reviews by pharmacists over a 12-month period. The pharmacists' visits consisted of

a review of the residents' prescribing information, the use of an algorithm to help prescribers assess the appropriateness of a medication, and individual conversations on improving prescriptions. As a result of the intervention, the proportion of residents taking inappropriate psychoactive medications at 12 months in the intervention group (25/128, 19.5%) was significantly lower ($p < 0.001$) than that in the control group (62/124, 50.0%) (odds ratio 50.26, 95% confidence interval 0.14–0.49) after adjustment for clustering within homes. No differences were observed at 12 months in the fall rate between the intervention group and the control group. Finally, these visits led to significantly lower rates of BZD prescribing and intake in the intervention group. In an RCT, *Westbury et al. (2010)* utilized a strategy from the Reducing Use of Sedatives project. This project involved a multistrategic interdisciplinary intervention for reducing the inappropriate use and promoting the appropriate use of medications that entails educational sessions, academic detailing, and a targeted sedative review. The intervention included raising awareness, two drug use evaluation cycles, educational sessions, promotional materials (newsletters, pamphlets, posters), academic detailing, and a targeted sedative review. This intervention complex led to a significant reduction in intervention home residents regularly taking BZDs (31.8–26.9%, $p < 0.005$) and antipsychotics (20.3–18.6%, $p < 0.05$); there were significantly more dose reductions and cessations in intervention homes than in control homes (BDZ: 39.6% vs. 17.6%, $p < 0.0001$; antipsychotics: 36.9% vs. 20.9%, $p < 0.01$) for residents taking BZDs and antipsychotics at baseline. In summary, the intervention of *Westbury et al. (2010)* led to a significantly higher rate of dosage reductions or cessations in intervention homes than in control homes.

DISCUSSION

This review surveyed twenty interventions aimed at reducing the inappropriate prescription or use of BZDs and z-drugs. All interventions were based on patient-centered dimensions: patient information, clinician-patient communication, and essential characteristics of the clinician. We used the description of the interventions to assign them to the respective three dimensions of the patient-centered care model developed by *Scholl et al. (2014)*. Patient-centered care is a broad concept in health care; this review shows that although there has been a growing focus on interventions that reduce the inappropriate use of BZDs and z-drugs, no study was defined as a patient-centered intervention or specifically measured the effects of such an intervention. Importantly, all included studies used a controlled design, and most showed a positive effect on the inappropriate prescription and use of BZDs and z-drugs for the intervention compared with typical care. There were comparisons between interventions and typical care as well as between interventions and other interventions. The interventions focused on patients showed a greater effect than those focused on HCPs. The studies that included both groups also showed a positive effect. This review suggests that patient-centered interventions that actively target patients, health professionals, or both are better than no intervention at all. Based on the results of this work, the following recommendations can be derived.

First, studies that examined patient information as one important dimension of patient-centered care and focused exclusively on patient-targeted interventions did not indicate a specific way to successfully reduce BZD and z-drug intake. In contrast, it has been shown that there are many methods to provide information that consider the patient's informational needs and preferences. Studies have demonstrated that most educational interventions are more effective with middle-aged participants than with older participants (Mead & Bower, 2002; Meador et al., 1997). However, studies assessing elderly people show more diverse results than those without any age specifications (Mercer et al., 2008); therefore, there is a high probability that the effects of these interventions can also be achieved in older populations. The patient information studies established that providing patients (regardless of age) with information effectively led to the reduction or discontinuation of BZD and z-drug use, and this finding is consistent with previous research (Mugunthan, McGuire & Glasziou, 2011; Voshaar et al., 2006). Providing facts in a comprehensive and well-arranged way, as patient information does, encourages patients to consider reducing or discontinuing the use of the drug (Bodenheimer et al., 2002). Among the interventions that targeted patients, two studies supplemented the provision of patient information through consultations and active support by personnel; these studies also showed a significant reduction in BZD use. Providing patient information encourages patients to discuss these topics with their physician (Harter et al., 2011; Oshima Lee & Emanuel, 2013). Advising patients and discussing the best possible treatments are the main purposes of patient-centered care (Epstein, 2000; Scholl et al., 2014). The findings here emphasize the importance of providing patient information as part of a patient-centered approach (Farmer et al., 2008; Zill et al., 2015).

Second, the majority of the studies that focused on clinician-patient communication and essential characteristics of the clinician (HCPs) investigated interventions for HCPs; only three studies investigated interventions for patients. Studies that focused on patient interventions assessed a combination of patient information and clinician-patient communication and suggested that direct educational interventions and discussions with HCPs effectively reduces or stops inappropriate BZD use. This finding can be explained by the active participation of patients in the care process, as they are provided with all the information they need to make decisions regarding their medication consumption. Interventions targeting HCPs that include a combination of patient information sources (via e-mail, letter) and follow-up personal contact with HCPs provide models of success that may be more likely to be effective in reducing the inappropriate prescription and use of BZDs and z-drugs. This two-way communication is an important method of building practitioner-specific skills and increasing practitioner involvement in the interaction (Rao et al., 2007). Although, we did not explicitly describe and analyze secondary outcomes, in some of these combined studies, the most important results were the absence of symptoms (anxiety, distress, behavior disorders, life quality) as BZD usage was reduced (Avorn et al., 1992). The results were more varied with regard to interventions that concentrated on a set of verbal and nonverbal communication opportunities and skills and a set of attitudes, including those towards the

patients, the HCPs themselves (self-reflection) and the medical competency of the HCPs. While some studies have found that the sole use of informative and educational training with printed educational material, training sessions and/or expert visits had positive effects on prescription rates and/or BZD use, other studies did not find similar results. However, it is possible that with educational efforts, positive changes with respect to the inappropriate prescription and consumption of BZDs can be achieved without disrupting care routines or producing high economic costs (*Grimshaw et al., 2001*). The factors associated with the knowledge and skills of prescribers belong to the most important dimension of patient-centered care. However, there are no conclusions concerning the comparison of effects between the significant studies. Most studies with statistically significant results used interventions that consisted of complex designs and methods, such as combinations of education and active individual exchanges about prescribing practices. These results suggest that an active exchange of knowledge during discussion leads to improvements in prescription habits. The duration of the studies that targeted clinician-patient communication and the specific characteristics of HCPs ranged from 5 to 12 months (one study lasted 4 weeks), suggesting that positive effects need time but will also be long-lasting. However, some of the studies that examined communication specifications or essential characteristics of HCPs did not report significant positive changes in prescription rates or the use of BZDs. A few explanations for these findings were provided (*Batty et al., 2001; Pimlott et al., 2003*), in particular, a focus on only one method of intervention (bulletin information) and a failure to combine several strategies. Furthermore, changes in prescribing habits associated with a long-term therapy (as with BZDs) are more difficult than in cases of acute and nonrecurring therapies, and some patients do not associate their medications with harmful effects. Therefore, more studies are needed that clearly define and describe the patient-centered dimensions of communication and HCP characteristics to allow for explicit comparisons and recommendations for clinical practice.

Third, this review included two multifaceted interventions that addressed patients as well as HCPs and examined three patient-centered dimensions of medical care: the essential characteristics of the clinician (HCP), clinician-patient communication and patient information (*Patterson et al., 2010; Westbury et al., 2010*). These studies demonstrated that inappropriate users who were actively informed about appropriate BZD use were more likely to reduce or discontinue BZD use. In addition, HCPs who were informed and involved in active exchanges improved their prescribing behavior, which is consistent with other reviews (*Grimshaw et al., 2001*). The available evidence indicates that interventions that address both patients and HCPs are effective and have significant positive effects if patient information and HCP education are implemented simultaneously (*Joosten et al., 2008; Loh et al., 2007*). The joint distribution of information and educational resources to both groups stimulates information exchange, which can lead to the cessation of drug use and/or improvements in prescribing behaviors (*Cook et al., 2007; Stewart et al., 2000*). Therefore, it is important to use a combination of strategies, such as updating HCP skills and improving awareness among patients, to help reduce or discontinue BZD and z-drug use. Other studies have found that

interdisciplinary collaborations in medication-care-related interventions also improve drug use outcomes (Zwarenstein, Goldman & Reeves, 2009). However, these results should be interpreted with caution, as only two studies were included in the present analysis.

When analyzing the identified articles, it became clear that general practitioners and nursing homes were attempting to reduce the inappropriate use of BZDs and z-drugs. This finding was particularly true for older people who were being treated on an outpatient basis or by nursing home personnel.

As reported in other published reviews, a number of interventions capable of reducing BZD and z-drug use already exist (Mugunthan, McGuire & Glasziou, 2011; Voshaar et al., 2006). Interventions are more effective than routine care (Parr et al., 2006).

Consistent with previous reviews, interventions that target patients, which are represented under the dimension of patient information, have a positive effect on the reduction of BZD and z-drug use (Mugunthan, McGuire & Glasziou, 2011). A brief intervention in the form of either a letter or a single consultation is an effective strategy to decrease or stop inappropriate medication use without causing adverse consequences (Mugunthan, McGuire & Glasziou, 2011). Most strategies promote patient-centered care by providing information, boosting prescriber proficiency, and strengthening clinician-patient communication. Interventions that target patients and HCPs and use a multifaceted approach may be efficient, as studies of these interventions, in most cases, showed sustained reductions in BZD or z-drug use, consistent with other reviews (Gould et al., 2014). Our review emphasizes that there is a possibility of decreasing the inappropriate prescription and use of BZDs by providing patient-centered skills to providers. Finally, we found that effective interventions for changing clinical practice must target patients as well as HCPs and reflect the perspectives of patient-centered care (Dwamena et al., 2012; Legare et al., 2014).

Due to the heterogeneity of the included studies and their designs, this review did not attempt to compare the studies or make a final general statement. In addition, our findings and conclusions should be reconfirmed through further investigations.

Strengths and limitations

This is the first review of patient-centered care in the field of inappropriate BZD and z-drug usage. A systematic approach yielded a survey of patient-centered care interventions, providing a critical look at the multitude of methods that address different target groups along with their respective effectiveness. The quality of the studies suffered considerably from a lack of specificity. Study protocols were missing in all studies, and it was unclear whether all relevant information had been conveyed. Thus, it is necessary to be cautious when interpreting these results. This review focused on the primary outcome of a reduction in BZD and z-drug use and prescribing, and it did not consider secondary outcomes, such as the patients' general health status (biological factors), social lives (social factors), or mental health status (psychological outcomes). The HCPs were also not analyzed in terms of their duration in the profession or their experience in treating older patients. An assessment of these factors is recommended in further scientific investigations to obtain a complete understanding of the problems

involved in the inappropriate prescription and use of BZDs and z-drugs. Furthermore, one of the limitations is that although patient education seems to be more effective than approaches regarding HCPs, caution must be practiced with regard to generalization. A number of cognitively impaired older patients, especially in nursing homes (e.g., dementia patients), are not able to benefit from educational information. Finally, many studies were conducted using qualitative designs, and many were written in languages other than English; thus, these studies were not included in the current review, though they may also have been relevant. Therefore, future reviews should incorporate additional research designs.

CONCLUSION

The main finding of our systematic review is that patient information and educational strategies for HCPs can effectively lead to the appropriate use and prescription of BZDs. All three examined areas of patient-centered care (patient information, essential characteristics of the clinician, and clinician-patient-communication), alone or in combination, were generally effective at reducing and/or stopping the use of BZDs and z-drugs completely. These results suggest that inappropriate BZD and z-drug users (older adults) require and benefit from in-depth information about appropriate consumption. On the other hand, HCPs require more interventions in which they may communicate their clinical experiences with other groups of caregivers, discuss guidelines, and obtain additional knowledge to optimize their prescribing practices. Although this review focused on a patient-centered approach, it also revealed the limitations of studies that use this method. Before any final conclusions can be drawn, further investigations are needed to reconfirm the findings discussed here.

ACKNOWLEDGEMENTS

We would like to thank Eva Christale for her collaboration in the screening and data extraction processes.

ADDITIONAL INFORMATION AND DECLARATIONS

Funding

The authors received no funding for this work.

Competing Interests

The authors declare that they have no competing interests.

Author Contributions

- Aliaksandra Mokhar conceived and designed the experiments, performed the experiments, analyzed the data, contributed reagents/materials/analysis tools, prepared figures and/or tables, approved the final draft.
- Janine Topp conceived and designed the experiments, performed the experiments, analyzed the data, contributed reagents/materials/analysis tools, prepared figures and/or tables.

- Martin Härter conceived and designed the experiments, authored or reviewed drafts of the paper.
- Holger Schulz conceived and designed the experiments, supervision.
- Silke Kuhn conceived and designed the experiments, authored or reviewed drafts of the paper, supervision.
- Uwe Verthein conceived and designed the experiments, authored or reviewed drafts of the paper.
- Jörg Dirmaier conceived and designed the experiments, performed the experiments, analyzed the data, contributed reagents/materials/analysis tools, authored or reviewed drafts of the paper, approved the final draft.

Data Availability

The following information was supplied regarding data availability:

This article is a systematic review and did not generate any data.

Supplemental Information

Supplemental information for this article can be found online at <http://dx.doi.org/10.7717/peerj.5535#supplemental-information>.

REFERENCES

- American Geriatrics Society Beers Criteria Update Expert Panel. 2012.** American Geriatrics Society Updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *Journal of the American Geriatrics Society* **60(4)**:616–631 DOI 10.1111/j.1532-5415.2012.03923.x.
- Anthierens S, Habraken H, Petrovic M, Christiaens T. 2007a.** The lesser evil? Initiating a benzodiazepine prescription in general practice. *Scandinavian Journal of Primary Health Care* **25(4)**:214–219 DOI 10.1080/02813430701726335.
- Anthierens S, Habraken H, Petrovic M, Deveugele M, De Maeseneer J, Christiaens T. 2007b.** First benzodiazepine prescriptions: qualitative study of patients' perspectives. *Canadian Family Physician* **53(7)**:1200–1201.
- Ashton H. 2005.** The diagnosis and management of benzodiazepine dependence. *Current Opinion in Psychiatry* **18(3)**:249–255 DOI 10.1097/01.yco.0000165594.60434.84.
- Avorn J, Soumerai SB, Everitt DE, Ross-Degnan D, Beers MH, Sherman D, Salem-Schatz SR, David F. 1992.** A randomized trial of a program to reduce the use of psychoactive drugs in nursing homes. *New England Journal of Medicine* **327(3)**:168–173 DOI 10.1056/nejm199207163270306.
- Bardes CL. 2012.** Defining “patient-centered medicine”. *New England Journal of Medicine* **366(9)**:782–783 DOI 10.1056/NEJMp1200070.
- Barker MJ, Greenwood KM, Jackson M, Crowe SF. 2004.** Cognitive effects of long-term benzodiazepine use. *CNS Drugs* **18(1)**:37–48 DOI 10.2165/00023210-200418010-00004.
- Bashir K, King M, Ashworth M. 1994.** Controlled evaluation of brief intervention by general practitioners to reduce chronic use of benzodiazepines. *British Journal of General Practice* **44(386)**:408–412.
- Batty GM, Hooper R, Osborne CA, Jackson SHD. 2001.** Investigating intervention strategies to increase the appropriate use of benzodiazepines in elderly medical in-patients. *British Journal of Clinical Governance* **6(4)**:252–258 DOI 10.1108/14664100110408608.

- Beers MH, Ouslander JG. 1989. Risk factors in geriatric drug prescribing. A practical guide to avoiding problems. *Drugs* 37(1):105–112 DOI 10.2165/00003495-198937010-00008.
- Berings D, Blondeel L, Habraken H. 1994. The effect of industry-independent drug information on the prescribing of benzodiazepines in general practice. *European Journal of Clinical Pharmacology* 46(6):501–505 DOI 10.1007/bf00196105.
- Bodenheimer T, Lorig K, Holman H, Grumbach K. 2002. Patient self-management of chronic disease in primary care. *JAMA* 288(19):2469–2475 DOI 10.1001/jama.288.19.2469.
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. 2014. *Short-and long-term use of benzodiazepines in patients with generalized anxiety disorder: a review of guidelines*. Rapid Response Report: Summary with Critical Appraisal. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.
- Committee on Quality of Health Care in America IoMI. 2001. *Crossing the quality chasm: a new health system for the 21st century*. Washington, D.C.: The National Academies Press. National Academy of Sciences.
- Cook JM, Marshall R, Masci C, Coyne JC. 2007. Physicians' perspectives on prescribing benzodiazepines for older adults: a qualitative study. *Journal of General Internal Medicine* 22(3):303–307 DOI 10.1007/s11606-006-0021-3.
- Cormack MA, Sweeney KG, Hughes-Jones H, Foot GA. 1994. Evaluation of an easy, cost-effective strategy for cutting benzodiazepine use in general practice. *British Journal of General Practice* 44(378):5–8.
- Cunningham CM, Hanley GE, Morgan S. 2010. Patterns in the use of benzodiazepines in British Columbia: examining the impact of increasing research and guideline cautions against long-term use. *Health Policy* 97(2–3):122–129 DOI 10.1016/j.healthpol.2010.03.008.
- Dixon-Woods M, Agarwal S, Jones D, Young B, Sutton A. 2005. Synthesising qualitative and quantitative evidence: a review of possible methods. *Journal of Health Services Research & Policy* 10(1):45–53 DOI 10.1177/135581960501000110.
- Dwamena F, Holmes-Rovner M, Gauden CM, Jorgenson S, Sadigh G, Sikorskii A, Lewin S, Smith RC, Coffey J, Olomu A. 2012. Interventions for providers to promote a patient-centred approach in clinical consultations. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 12:CD003267 DOI 10.1002/14651858.CD003267.
- Epstein RM. 2000. The science of patient-centered care. *Journal of Family Practice* 49(9):805–810.
- Fang SY, Chen CY, Chang IS, Wu EC, Chang CM, Lin KM. 2009. Predictors of the incidence and discontinuation of long-term use of benzodiazepines: a population-based study. *Drug and Alcohol Dependence* 104(1–2):140–146 DOI 10.1016/j.drugalcdep.2009.04.017.
- Farmer AP, Legare F, Turcot L, Grimshaw J, Harvey E, McGowan JL, Wolf F. 2008. Printed educational materials: effects on professional practice and health care outcomes. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 3(3):CD004398 DOI 10.1002/14651858.CD004398.pub2.
- Fassaert T, Dorn T, Spreeuwenberg PM, Van Dongen MCJM, Van Gool CJAW, Yzermans CJ. 2007. Prescription of benzodiazepines in general practice in the context of a man-made disaster: a longitudinal study. *European Journal of Public Health* 17(6):612–617 DOI 10.1093/eurpub/ckm020.
- Gorgels WJM, Oude Voshaar RC, Mol AJJ, Van De Lisdonk EH, Van Balkom AJLM, Van Den Hoogen HJM, Mulder J, Breteler MHM, Zitman FG. 2005. Discontinuation of long-term benzodiazepine use by sending a letter to users in family practice: a prospective controlled intervention study. *Drug and Alcohol Dependence* 78(1):49–56 DOI 10.1016/j.drugalcdep.2004.09.001.

- Gould RL, Coulson MC, Patel N, Highton-Williamson E, Howard RJ. 2014. Interventions for reducing benzodiazepine use in older people: meta-analysis of randomised controlled trials. *British Journal of Psychiatry* 204(2):98–107 DOI 10.1192/bjp.bp.113.126003.
- Grimshaw JM, Shirran L, Thomas R, Mowatt G, Fraser C, Bero L, Grilli R, Harvey E, Oxman A, O'Brien MA. 2001. Changing provider behavior: an overview of systematic reviews of interventions. *Medical Care* 39(8):II-2–II-45 DOI 10.1097/00005650-200108002-00002.
- Harter M, Muller H, Dirmmaier J, Donner-Banzhoff N, Bieber C, Eich W. 2011. Patient participation and shared decision making in Germany—history, agents and current transfer to practice. *Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen* 105(4):263–270 DOI 10.1016/j.zefq.2011.04.002.
- Heather N, Bowie A, Ashton H, McAvoy B, Spencer I, Brodie J, Giddings D. 2004. Randomised controlled trial of two brief interventions against long-term benzodiazepine use: outcome of intervention. *Addiction Research & Theory* 12(2):141–154 DOI 10.1080/1606635310001634528.
- Higgins JPT, Altman DG, Gotzsche PC, Juni P, Moher D, Oxman AD, Savovic J, Schulz KF, Weeks L, Sterne JAC, Cochrane Bias Methods Group, Cochrane Statistical Methods Group. 2011. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *British Medical Journal* 343(2):d5928 DOI 10.1136/bmj.d5928.
- Huerta C, Abbing-Karahagopian V, Requena G, Oliva B, Alvarez Y, Gardarsdottir H, Miret M, Schneider C, Gil M, Souverein PC, De Bruin ML, Slattery J, De Groot MCH, Hesse U, Rottenkolber M, Schmiedl S, Montero D, Bate A, Ruigomez A, Garcia-Rodriguez LA, Johansson S, De Vries F, Schlienger RG, Reynolds RF, Klungel OH, De Abajo FJ. 2015. Exposure to benzodiazepines (anxiolytics, hypnotics and related drugs) in seven European electronic healthcare databases: a cross-national descriptive study from the PROTECT-EU Project. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 25:56–65 DOI 10.1002/pds.3825.
- Joosten EAG, DeFuentes-Merillas L, De Weert GH, Sensky T, Van Der Staak CPF, De Jong CAJ. 2008. Systematic review of the effects of shared decision-making on patient satisfaction, treatment adherence and health status. *Psychotherapy and Psychosomatics* 77(4):219–226 DOI 10.1159/000126073.
- Legare F, Stacey D, Turcotte S, Cossi MJ, Kryworuchko J, Graham ID, Lyddiatt A, Politi MC, Thomson R, Elwyn G, Donner-Banzhoff N. 2014. Interventions for improving the adoption of shared decision making by healthcare professionals. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 9:CD006732 DOI 10.1002/14651858.CD006732.
- Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JPA, Clarke M, Devereaux PJ, Kleijnen J, Moher D. 2009. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *PLOS Medicine* 6(7):e1000100 DOI 10.1371/journal.pmed.1000100.
- Loh A, Simon D, Kriston L, Härter M. 2007. Patientenbeteiligung bei medizinischen Entscheidungen. *Deutsches Ärzteblatt* 104:A1483–A1488.
- McAndrews MP, Weiss RT, Sandor P, Taylor A, Carlen PL, Shapiro CM. 2003. Cognitive effects of long-term benzodiazepine use in older adults. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental* 18(1):51–57 DOI 10.1002/hup.453.
- Mead N, Bower P. 2000. Patient-centredness: a conceptual framework and review of the empirical literature. *Social Science & Medicine* 51(7):1087–1110 DOI 10.1016/S0277-9536(00)00098-8.
- Mead N, Bower P. 2002. Patient-centred consultations and outcomes in primary care: a review of the literature. *Patient Education and Counseling* 48(1):51–61 DOI 10.1016/S0738-3991(02)00099-X.

- Meador KG, Taylor JA, Thapa PB, Fought RL, Ray WA. 1997. Predictors of antipsychotic withdrawal or dose reduction in randomized controlled trial of provider education. *Journal of the American Geriatrics Society* 45(2):207–210 DOI 10.1111/j.1532-5415.1997.tb04509.x.
- Mercer SW, Neumann M, Wirtz M, Fitzpatrick B, Vojt G. 2008. General practitioner empathy, patient enablement, and patient-reported outcomes in primary care in an area of high socio-economic deprivation in Scotland—a pilot prospective study using structural equation modeling. *Patient Education and Counseling* 73(2):240–245 DOI 10.1016/j.pec.2008.07.022.
- Midlöv P, Bondesson A, Eriksson T, Nerbrand C, Hoglund P. 2006. Effects of educational outreach visits on prescribing of benzodiazepines and antipsychotic drugs to elderly patients in primary health care in southern Sweden. *Family Practice* 23(1):60–64 DOI 10.1093/fampra/cmi105.
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. 2009. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *British Medical Journal* 339:b2535 DOI 10.1136/bmj.b2535.
- Mugunthan K, McGuire T, Glasziou P. 2011. Minimal interventions to decrease long-term use of benzodiazepines in primary care: a systematic review and meta-analysis. *British Journal of General Practice* 61(590):e573–e578 DOI 10.3399/bjgp11X593857.
- Opondo D, Eslami S, Visscher S, De Rooij SE, Verheij R, Korevaar JC, Abu-Hanna A. 2012. Inappropriateness of medication prescriptions to elderly patients in the primary care setting: a systematic review. *PLOS ONE* 7(8):e43617 DOI 10.1371/journal.pone.0043617.
- Oshima Lee E, Emanuel EJ. 2013. Shared decision making to improve care and reduce costs. *New England Journal of Medicine* 368(1):6–8 DOI 10.1056/NEJMp1209500.
- Oude Voshaar RC, Gorgels WJM, Mol AJJ, Van Balkom AJLM, Mulder J, Van De Lisdonk EH, Breteler MHM, Zitman FG. 2006. Long-term outcome of two forms of randomised benzodiazepine discontinuation. *British Journal of Psychiatry* 188(2):188–189 DOI 10.1192/bjp.bp.105.012039.
- Parr JM, Kavanagh DJ, Young RM, McCafferty K. 2006. Views of general practitioners and benzodiazepine users on benzodiazepines: a qualitative analysis. *Social Science & Medicine* 62(5):1237–1249 DOI 10.1016/j.socscimed.2005.07.016.
- Paterniti S, Dufouil C, Alperovitch A. 2002. Long-term benzodiazepine use and cognitive decline in the elderly: the epidemiology of vascular aging study. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 22(3):285–293 DOI 10.1097/00004714-200206000-00009.
- Patterson SM, Hughes CM, Crealey G, Cardwell C, Lapane KL. 2010. An evaluation of an adapted U.S. model of pharmaceutical care to improve psychoactive prescribing for nursing home residents in northern ireland (fleetwood northern ireland study). *Journal of the American Geriatrics Society* 58(1):44–53 DOI 10.1111/j.1532-5415.2009.02617.x.
- Phelan M, Stradins L, Morrison S. 2001. Towards a global definition of patient centred care. *Psychiatry* 155:974–976.
- Pimlott NJG, Hux JE, Wilson LM, Kahan M, Li C, Rosser WW. 2003. Educating physicians to reduce benzodiazepine use by elderly patients: a randomized controlled trial. *Canadian Medical Association Journal* 168(7):835–839.
- Pit SW, Byles JE, Henry DA, Holt L, Hansen V, Bowman A. 2007. A quality use of medicines program for general practitioners and older people: a cluster randomised controlled trial. *Medical Journal of Australia* 187(1):23–30.
- Rao JK, Anderson LA, Inui TS, Frankel RM. 2007. Communication interventions make a difference in conversations between physicians and patients: a systematic review of the evidence. *Medical Care* 45(4):340–349 DOI 10.1097/01.mlr.0000254516.04961.d5.

- Rathert C, Wyrwich MD, Boren SA. 2012. Patient-centered care and outcomes: a systematic review of the literature. *Medical Care Research and Review* 70(4):351–379 DOI 10.1177/1077558712465774.
- Rickels K, Schweizer E, Case WG, Greenblatt DJ. 1990. Long-term therapeutic use of benzodiazepines. I. Effects of abrupt discontinuation. *Archives of General Psychiatry* 47(10):899–907 DOI 10.1001/archpsyc.1990.01810220015002.
- Roberts MS, Stokes JA, King MA, Lynne TA, Purdie DM, Glasziou PP, Wilson AJ, McCarthy ST, Brooks GE, De Looze FJ, Del Mar CB. 2001. Outcomes of a randomized controlled trial of clinical pharmacy intervention in 52 nursing homes. *British Journal of Clinical Pharmacology* 51(3):257–265 DOI 10.1046/j.1365-2125.2001.00347.x.
- Rogers A, Pilgrim D, Brennan S, Sulaiman I, Watson G, Chew-Graham C. 2007. Prescribing benzodiazepines in general practice: a new view of an old problem. *Health* 11(2):181–198 DOI 10.1177/1363459307074693.
- Sambunjak D, Cumpston M, Watts C. 2017. Module 4: Selecting studies and collecting data. In: Cochrane Interactive Learning: Conducting an intervention review. Cochrane. Available at <https://training.cochrane.org/interactivelearning/module-4-selecting-studies-and-collecting-data>.
- Scholl I, Zill JM, Harter M, Dirmaier J. 2014. An integrative model of patient-centeredness—a systematic review and concept analysis. *PLOS ONE* 9(9):e107828 DOI 10.1371/journal.pone.0107828.
- Smith AJ, Tett SE. 2010. An intervention to improve benzodiazepine use—a new approach. *Family Practice* 27(3):320–327 DOI 10.1093/fampra/cm007.
- Smith DH, Christensen DB, Stergachis A, Holmes G. 1998. A randomized controlled trial of a drug use review intervention for sedative hypnotic medications. *Medical Care* 36(7):1013–1021 DOI 10.1097/00005650-199807000-00008.
- Stewart M, Brown JB, Donner A, McWhinney IR, Oates J, Weston WW, Jordan J. 2000. The impact of patient-centered care on outcomes. *Journal of Family Practice* 49(9):796–804.
- Stewart R, Niessen WJ, Broer J, Snijders TA, Haaijer-Ruskamp FM, Meyboom-De Jong B. 2007. General practitioners reduced benzodiazepine prescriptions in an intervention study: a multilevel application. *Journal of Clinical Epidemiology* 60(10):1076–1084 DOI 10.1016/j.jclinepi.2006.11.024.
- Takkouche B, Montes-Martinez A, Gill SS, Etminan M. 2007. Psychotropic medications and the risk of fracture: a meta-analysis. *Drug Safety* 30(2):171–184 DOI 10.2165/00002018-200730020-00006.
- Tannenbaum C, Martin P, Tamblyn R, Benedetti A, Ahmed S. 2014. Reduction of inappropriate benzodiazepine prescriptions among older adults through direct patient education: the EMPOWER cluster randomized trial. *JAMA Internal Medicine* 174(6):890–898 DOI 10.1001/jamainternmed.2014.949.
- Ten Wolde GB, Dijkstra A, Van Empelen P, Van Den Hout W, Neven AK, Zitman F. 2008. Long-term effectiveness of computer-generated tailored patient education on benzodiazepines: a randomized controlled trial. *Addiction* 103(4):662–670 DOI 10.1111/j.1360-0443.2008.02141.x.
- Vicens C, Bejarano F, Sempere E, Mateu C, Fiol F, Socias I, Aragonés E, Palop V, Beltran JL, Pinol JL, Lera G, Folch S, Mengual M, Basora J, Esteve M, Llobera J, Roca M, Gili M, Leiva A. 2014. Comparative efficacy of two interventions to discontinue long-term benzodiazepine use: cluster randomised controlled trial in primary care. *British Journal of Psychiatry* 204(6):471–479 DOI 10.1192/bjp.bp.113.134650.

- Vicens C, Fiol F, Llobera J, Campoamor F, Mateu C, Alegret S, Socías I. 2006.** Withdrawal from long-term benzodiazepine use: randomised trial in family practice. *British Journal of General Practice* **56(533)**:958–963.
- Voshaar RCO, Couvée JE, Van Balkom AJLM, Mulder PGH, Zitman FG. 2006.** Strategies for discontinuing long-term benzodiazepine use: meta-analysis. *British Journal of Psychiatry* **189(3)**:213–220 DOI 10.1192/bjp.189.3.213.
- Voyer P, Preville M, Roussel ME, Berbiche D, Beland SG. 2009.** Factors associated with benzodiazepine dependence among community-dwelling seniors. *Journal of Community Health Nursing* **26(3)**:101–113 DOI 10.1080/07370010903034375.
- Westbury J, Jackson S, Gee P, Peterson G. 2010.** An effective approach to decrease antipsychotic and benzodiazepine use in nursing homes: the RedUSE project. *International Psychogeriatrics* **22(1)**:26–36 DOI 10.1017/S1041610209991128.
- Zill JM, Scholl I, Härter M, Dirmaier J. 2015.** Which dimensions of patient-centeredness matter? - Results of a web-based expert delphi survey. *PLOS ONE* **10(11)**:e0141978 DOI 10.1371/journal.pone.0141978.
- Zint K, Haefeli WE, Glynn RJ, Mogun H, Avorn J, Sturmer T. 2010.** Impact of drug interactions, dosage, and duration of therapy on the risk of hip fracture associated with benzodiazepine use in older adults. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* **19(12)**:1248–1255 DOI 10.1002/pds.2031.
- Zolnier KB, Dimatteo MR. 2009.** Physician communication and patient adherence to treatment: a meta-analysis. *Medical Care* **47(8)**:826–834 DOI 10.1097/MLR.0b013e31819a5acc.
- Zwarenstein M, Goldman J, Reeves S. 2009.** Interprofessional collaboration: effects of practice-based interventions on professional practice and healthcare outcomes. *Cochrane Database of Systematic Reviews* **3**:CD000072 DOI 10.1002/14651858.CD000072.pub2.

Ursachen und Hintergründe der Langzeiteinnahme von Benzodiazepinen und Z-Substanzen bei älteren Patienten

Reasons for Long-Term Use of Benzodiazepines and Z-Drugs in Older Patients

Autoren

Uwe Verthein¹, Silke Kuhn¹, Rüdiger Holzbach^{1,2}, Aliaksandra Mokhar³, Jörg Dirmaier³, Martin Härter³, Jens Reimer^{1,4}

Institute

- 1 UKE, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Zentrum für Interdisziplinäre Suchtforschung der Universität Hamburg, Hamburg
- 2 Klinikum Arnsberg, St. Johannes-Hospital, Klinik für Psychiatrie, Psychotherapie und Psychosomatische Medizin, Arnsberg
- 3 UKE, Institut und Poliklinik für Medizinische Psychologie, Hamburg
- 4 Gesundheit Nord Klinikverbund Bremen, Zentrum für Psychosoziale Medizin, Bremen

Schlüsselwörter

Benzodiazepine, Z-Substanzen, Langzeiteinnahme, Niedrigdosisabhängigkeit, ältere Patienten

Key words

Benzodiazepines, Z-drugs, long-term use, older patients, low-dose dependency

Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/a-0719-5096>

Online-Publikation: 2018

Gesundheitswesen

© Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York

ISSN 0941-3790

Korrespondenzadresse

Dr. Uwe Verthein

UKE, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
Zentrum für Interdisziplinäre Suchtforschung
der Universität Hamburg
Martinistraße 52
20246 Hamburg
u.verthein@uke.uni-hamburg.de



Ergänzendes Material finden Sie online unter
<https://doi.org/10.1055/a-0719-5096>

ZUSAMMENFASSUNG

Hintergrund Die Langzeitverordnung von Benzodiazepinen (BZD) und Z-Substanzen ist mit dem Risiko einer Abhängigkeits-

entwicklung verbunden. Bei vielen älteren Patienten kommt es zu einer Langzeiteinnahme, häufig verbunden mit einer Niedrigdosisabhängigkeit ohne Dosissteigerung.

Studienziel Es sollen die Einnahmegründe, Beschwerden bzw. Indikationen und Nebenwirkungen sowie die Verschreibungsumstände unter älteren Patienten, denen innerhalb der letzten 12 Monate BZD oder Z-Substanzen verschrieben wurden, untersucht werden.

Methode 4000 Patienten der AOK-NordWest, stratifiziert nach Altersgruppe (50–65 Jahre; > 65 Jahre) und Einnahmeverhalten (lang bzw. leitlinienabweichend; kurz bzw. leitliniengerecht), wurde ein 9-seitiger Fragebogen zugeschickt. Der Fragebogen enthielt eine ausführliche Liste von BZD und Z-Substanzen, für die angegeben werden sollte, ob man sie früher und/oder aktuell eingenommen hat. Zudem wurden die Gründe und zugrunde liegenden Symptome der Medikamenteneinnahme sowie mögliche Nebenwirkungen und Versuche, die Medikamente auszusetzen, erhoben.

Ergebnisse 466 AOK-Versicherte sendeten den Fragebogen ausgefüllt zurück (Rücklaufquote 11,7 %). Weitere 43 Privatversicherte konnten über Apotheken erreicht werden. 169 Personen, vornehmlich aus der Gruppe mit leitliniengerechten Verschreibungen, gaben an, keine der vorgegebenen Medikamente eingenommen zu haben. Die verbliebenen 340 Patienten sind zu 68,5 % weiblich. Das Durchschnittsalter beträgt 72,1 Jahre. Im Vergleich zwischen Patienten mit leitlinienabweichenden und leitliniengerechten Verschreibungen nehmen Erstere zu einem deutlich größeren Anteil Z-Substanzen ein. Die Tagesdosis nach DDD ist signifikant höher als bei jenen mit leitliniengerechten Verschreibungen, wobei in beiden Patientengruppen die Medikamente durchschnittlich in niedriger Dosis (< 1 DDD) eingenommen werden. Der dominierende Grund für die Einnahme von BZD oder Z-Substanzen ist in beiden Gruppen Schlafstörungen.

Schlussfolgerungen Vor dem Hintergrund der Empfehlungen, BZD und Z-Substanzen nur kurzzeitig bei schweren Schlafstörungen einzusetzen, ist das Ausmaß an Insomnie-Indikationen hoch. Die geringe Dosierung lässt für beide Gruppen auf ein vorsichtiges und kontrolliert durchgeführtes Ordnungsverhalten schließen, wobei sich bei der Mehrheit der Langzeiteinnahmer eine Niedrigdosisabhängigkeit entwickelt haben dürfte. Dies ist offensichtlich mit nur geringem Interven-

tionsbedarf verbunden, da nur sehr wenige Medikamentenabhängige die Angebote der Suchtkrankenhilfe in Anspruch nehmen.

ABSTRACT

Background Long-term use of benzodiazepines (BZD) and Z-drugs is associated with the risk of developing dependency. Many older patients use these drugs for long durations, which is often associated with low-dose dependency without an increase in dose.

Aim The aim of this study is to investigate the reasons, symptoms, and side effects, as well as the prescription conditions among older patients who were prescribed BZD or Z-drugs within the last 12 months.

Methods A 9-page questionnaire was sent to 4,000 patients of the AOK-NordWest, stratified according to age group (50–56 years; >65 years) and intake behavior (long-term use/ guideline incompatible; short-term use/ guideline compatible). Patients provided demographic data and indicated on a comprehensive list of BZD and Z-drugs, which substances they had used or were currently using. In addition, patients were asked about the reasons and underlying symptoms for taking these medications, possible side effects, and previous attempts to discontinue the medications.

Results A total of 466 patients returned completed questionnaires (11.7 %). A further 43 privately insured patients were recruited through pharmacies. 169 patients, mainly from the group with guideline-compatible prescriptions, indicated that they had never taken these medications. The remaining 340 patients were 68.5 % female and the average age was 72.1 years. Compared to patients with guideline-compatible prescriptions, a greater proportion of patients with guideline-incompatible prescriptions were taking Z-drugs. The average daily dose (DDD) consumed was significantly higher than in those with guideline-compatible prescriptions, although on average both patient groups took low doses (< 1 DDD) of the medication. In both groups, the main reason for taking BZD and Z-drugs was sleeping problems.

Conclusions Considering the recommendation that BZD and Z-drugs are to be taken only short-term for sleeping problems, the extent of insomnia indications is high. The low doses suggest a careful and controlled prescription behavior in both groups, with the majority of long-term consumers likely to have developed low-dose dependency. This is associated with only a limited need for intervention, since only few medication-dependent people underwent addiction treatment.

Einleitung

Benzodiazepine (BZD) und Z-Substanzen sind hochwirksame verschreibungspflichtige Medikamente, die bei einem bestimmungsmäßigen kurzfristigen Gebrauch sicher und problemlos einsetzbar sind. Eine Langzeiteinnahme ist demgegenüber mit dem Risiko einer Abhängigkeitsentwicklung und bei älteren Menschen zusätzlich mit einem erhöhten Sturzrisiko und kognitiven Beeinträchtigungen verbunden [1–4]. Zudem wird beiden Substanzarten ein hohes Missbrauchsrisiko zugeschrieben [5, 6]. Deshalb wird national und international empfohlen, BZD nicht länger als 4 Wochen zu verschreiben [7–9]. Kommt es dennoch zu einer Langzeiteinnahme, handelt es sich bei vielen Betroffenen um eine so genannte Niedrigdosisabhängigkeit, bei der die vom Arzt verordnete Dosis mehr oder weniger stabil über eine längere Zeit ohne Dosissteigerung eingenommen wird [10–12]. In der Befragungsstudie von Siwardena et al. [13] unter Patienten aus Allgemeinarztpraxen mit Z-Substanz- oder BZD-Verschreibung beschrieben sich 46 % als abhängig und weitere 11 % als abhängigkeitsgefährdet. Beim Absetzen der BZD oder Z-Substanzen kommt es meistens zu den typischen Entzugserscheinungen wie Unruhe, Ängsten und Schlafproblemen bis hin zu Wahrnehmungsstörungen sowie Delirien und Psychosen [14].

Die Meta-Analyse von Glass et al. [15] zu Wirkungen und Nebenwirkungen der kurzfristigen Behandlung mit Hypnotika bei Menschen ab 60 Jahre zeigte, dass sich Schlafqualität und -dauer verbessern, die Effekte im Vergleich zu Placebo-Behandlungen aber eher gering ausfallen. In Anbetracht der erhöhten Risiken von Nebenwirkungen durch Stürze und kognitive Beeinträchtigungen müsse der Einsatz von BZD und Z-Substanzen sorgfältig abgewo-

gen werden. In der PRISCUS-Liste potenziell inadäquater Medikation für ältere Menschen sind BZD und Z-Substanzen mit mittleren Gefährdungswerten zwischen 1,25 (annähernd „sicher potenziell inadäquat“) und 1,33 (annähernd „potenziell inadäquat“) aufgeführt [16]. Insbesondere das Risiko der Abhängigkeit sei bei dieser Medikamentengruppe besonders zu beachten.

Schätzungen zufolge gibt es in Deutschland 1,4–2,6 Mio. Menschen mit einer Medikamentenabhängigkeit [17–19]. Für die Mehrheit der Betroffenen handelt es sich dabei um Schlaf- bzw. Beruhigungsmittel (BZD und Z-Substanzen) oder opioidhaltige Schmerzmittel [20]. Generell liegt die 12-Monats-Prävalenz von BZD-Verschreibungen für Deutschland bei etwa 5–6 % der Allgemeinbevölkerung [18, 19, 21, 22] und bei bis zu 15 % für ältere Patienten [22, 23]. Ein Problem bei der Abschätzung und Bewertung des Ausmaßes der Medikamentenabhängigkeit besteht darin, dass die für die Verschreibung von psychisch wirksamen Medikamenten besonders relevante Zielgruppe der älteren Menschen ab 65 Jahre in Repräsentativstudien in der Regel nicht berücksichtigt wird. Nach Thürmann [24] liegt der Anteil an Pflegebedürftigen ab 65 Jahren mit Verordnungen von Anxiolytika bei 6 % und von Hypnotika/Sedativa bei 5 %, wobei unter Pflegeheimbewohnern noch höhere Prävalenzen zu finden sind. Generell finden sich unter älteren Patienten besonders viele mit riskanten Langzeitverschreibungen von Sedativa und Hypnotika. Der Anteil an Patienten mit leitlinienabweichenden BZD- oder Z-Substanzverschreibungen unter Hamburger GKV-Versicherten innerhalb eines Jahres erhöht sich von 15,3 % bei den 50–60-Jährigen auf 22,8 % bei den über 80-Jährigen [25].

Die Z-Substanzen erreichen laut Arzneiverordnungs-Report von 2015 unter den verschriebenen Sedativa und Hypnotika einen Marktanteil von 70 %. Seit Mitte der 90er Jahre ist das Verordnungs-

volumen (nach „defined daily doses“, DDDs) von BZD zu Lasten der GKV stetig rückläufig. Seit 2010 gibt es auch bei den Z-Substanzen einen leichten Rückgang der Verschreibungen [26]. Zugleich erhöhten sich jedoch die Verordnungszahlen dieser Substanzen auf Privatrezept [27, 28]. Nach Schätzungen von Apothekern dürften in den westlichen Bundesländern etwa die Hälfte und in den neuen Bundesländern gut drei Viertel aller Z-Substanzen auf Privatrezept verschrieben werden [29].

Im Rahmen der vorliegenden Studie sollten die Einnahmegründe, Beschwerden bzw. Indikationen und Nebenwirkungen sowie die Einnahme- und Verschreibungsumstände unter älteren Patienten untersucht werden, denen innerhalb der letzten 12 Monate BZD oder Z-Substanzen verschrieben wurden. Hierbei wurde gezielt zwischen leitlinienabweichenden und leitliniengerechten Verschreibungen unterschieden, so dass im Rahmen von Gruppenvergleichen Aussagen zu spezifischen Motiven und Einnahmeverhalten unter Patienten mit leitliniengerechten und von Leitlinien abweichenden Langzeiteinnahmen möglich sind.

Methodik

Mindestens 400 gesetzlich versicherte Patienten sowie mindestens 100 Privatversicherte bzw. Personen, die BZD/Z-Substanzen über Privatrezepte erhalten, sollten schriftlich befragt werden. Dabei wurde nach Einnahmeverhalten und Altersgruppen stratifiziert. Eine Gruppengröße von jeweils $N = 100$ wurde als ausreichend erachtet, um kleine bis mittlere Effektstärken bei stetig verteilten Merkmalen ($d \geq 0,30$, $\alpha = 0,05$, Power = 80 %) sowie mittlere Effekte beim Vergleich relativer Häufigkeiten (Diff. $\geq 20\%$, OR $\geq 2,3$) als statistisch signifikant nachzuweisen. Die Identifikation und Stratifizierung von GKV-Patienten wurde unter 4000 Patienten der AOK-NordWest nach Altersgruppe (50–65 Jahre; > 65 Jahre) und Einnahmeverhalten (lang bzw. leitlinienabweichend; kurz bzw. leitliniengerecht) vorgenommen. Die Operationalisierung eines leitlinienabweichenden Einnahmeverhaltens (bzw. der zugrunde liegenden Verschreibung) erfolgte nach aktueller oder bezogen auf das Einnahmeende höchstens ein Jahr zurückliegender, maximal 5 Jahre andauernder Langzeitverordnung. Hierzu mussten mindestens 2 aufeinander folgende BZD/Z-Substanzverschreibungen oder insgesamt mehr als 2 Verschreibungen im letzten Jahr vorliegen. Durch die Begrenzung auf maximal 5 Jahre Einnahmedauer sollte das Risiko reduziert werden, dass sich die Betroffenen nicht mehr ausreichend an Ursachen und Begleitumstände insbesondere zu Beginn der Einnahme und des Übergangs zum nicht-bestimmungsgemäßen Gebrauch erinnern. Als leitliniengerecht wurden Patienten mit bezogen auf das Einnahmeende höchstens ein Jahr zurückliegender einmaliger Verschreibung klassifiziert, wobei im Vorjahr keine Verschreibung erfolgen durfte.

Von der AOK NordWest wurde ein Datensatz aller ihrer Versicherten mit einer BZD/Z-Substanz-Verschreibung entsprechend der vorgegebenen Stratifizierung erstellt. Die Grundgesamtheit der Patienten mit leitlinienabweichenden Verschreibungen zwischen 50 und 65 Jahren (1. Stratum) betrug $N = 7358$, die der älteren Personen ab 66 Jahren (2. Stratum) belief sich auf $N = 22\,844$. Die Grundgesamtheit aller AOK-Versicherten mit leitliniengerechten Verordnungen im zurückliegenden Jahr und einem Alter zwischen 50 und 65 Jahren (3. Stratum) lag bei $N = 4436$, die der älteren

Patienten (4. Stratum) betrug $N = 6490$. Aus jeder dieser Patientenpopulationen wurde eine Zufallsstichprobe von jeweils 1000 Personen gezogen und für die Befragung angeschrieben. Der ausgefüllte Fragebogen konnte in einem beiliegenden frankierten Rückumschlag anonym an das ZIS geschickt werden. Der Einbezug von Patienten mit BZD-Privatverschreibungen erfolgte über Mitarbeiter Hamburger Apotheken, die infrage kommende Patienten direkt ansprachen und den Fragebogen inklusive Rückumschlag aushändigten. Die Apotheker hielten dabei gezielt Ausschau nach Patienten mit langfristigen BZD- oder Z-Substanzverschreibungen. Insofern wurde bei den „Apotheken-Patienten“ davon ausgegangen, dass es sich um leitlinienabweichende Verschreibungen handelte. Die Apotheker wurden im Rahmen von Studien- und Fortbildungsveranstaltungen der Apothekerkammer Hamburg sowie über Ankündigungen im Apothekerblatt und hauseigenen Rundbrief informiert. 16 Apotheken aus dem Großraum Hamburg konnten für die Studie gewonnen werden. Insgesamt 97 Fragebögen wurden nach Anforderung an die teilnehmenden Apotheken ausgegeben. Jede Apotheke erhielt eine Kurzbeschreibung des Projekts und ein persönliches Anschreiben. Als Auswahlkriterium galt es, „Ihnen bekannte Kunden“ bzw. „Patienten, die BZD oder Z-Substanzen auf Privatrezept erhalten“, gezielt für die Teilnahme an der Befragung anzusprechen. Die Stratifizierung und die Befragung durch die AOK sowie bei den Apotheken wurden im Dezember 2014–Januar 2015 durchgeführt; ein Erinnerungsschreiben erfolgte nicht.

Der 9-seitige Fragebogen enthält neben persönlichen Angaben zu Alter, Geschlecht, Lebenssituation und Fragen zur Pflegebedürftigkeit eine ausführliche Liste von BZD und Z-Substanzen, für die angegeben werden sollte, ob man sie früher und/oder aktuell eingenommen hat. Ferner konnten das Medikament, das am längsten eingenommen wurde, sowie dessen Dosis separat genannt werden. Es wurden zudem ausführlich die Gründe bzw. Beschwerden und Symptome erhoben, für die die betreffenden Medikamente genommen wurden. Auch mögliche Nebenwirkungen und Versuche, die Medikamenteneinnahme auszusetzen, sowie die betreffenden Gründe wurden mit dem Fragebogen erfasst. Ferner wurden in den Fragebogen u. a. folgende standardisierte Skalen und Instrumente integriert: der Kurzfragebogen für Medikamentenmissbrauch (KFM) in seiner ursprünglichen Form mit 12 Items [30], der AUDIT-C zum Alkoholkonsum [31], der SF-12 zur Erhebung gesundheitsbezogener Lebensqualität [32], die Kurzversion des Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI-kurz) ([33], Deutsche Version: [34]), der PHQ-9 zur Messung von Depressivität [35] sowie der GAD-7 zur Erhebung generalisierter Angst [36]. Auch körperliche Erkrankungen wurden anhand einer standardisierten Kurzform erhoben. Der Fragebogen wurde hinsichtlich Dauer und Verständlichkeit zuvor bei Mitarbeitern und älteren Angehörigen getestet, wobei keine besonderen Verständnis- und Akzeptanzprobleme auftraten. Lediglich Modifikationen in der Reihenfolge der Fragen und einzelner Items sowie bei der tabellarischen Darstellung zweier Antwortblöcke wurden durchgeführt. Der vollständige Fragebogen ist im Anhang zu dieser Publikation online verfügbar.

In der Auswertung wurden die Patientengruppen mit leitlinienabweichenden Verschreibungen von BZD und Z-Substanzen mit jenen mit leitliniengerechten Verordnungen hinsichtlich Patientencharakteristika, Medikamentenverschreibungen, Einnahmegründen, Nebenwirkungen, Schlafverhalten und problematischem

Medikamentengebrauch verglichen. Die statistische Auswertung der Patientenbefragung erfolgte mit der Software SPSS 22 [37].

Der Untersuchung wurde von der Ethikkommission der Ärztekammer Hamburg am 27.5.2014 das positive Votum erteilt. Das Projekt wurde vom Bundesministerium für Gesundheit finanziell gefördert.

Ergebnisse

Stichprobe

Von 466 AOK-Versicherten liegt ein ausgefüllter Fragebogen vor, womit sich eine Rücklaufquote von 11,7 % ergibt. Die höchste Quote ergab sich unter den jüngeren Patienten mit leitlinienabweichenden Verschreibungen (Stratum 1: 13,1 %), die niedrigste unter den Jüngeren mit leitliniengerechten Verordnungen (Stratum 3: 10,4 %). Bei den älteren Patienten betrug die Rücklaufquote für Stratum 2: 11,4 % und für Stratum 4: 11,7 %. Ferner konnten über die Apotheken weitere 43 privatversicherte Patienten erreicht werden. Diese Teilstichprobe blieb somit unter der angestrebten Größe von 100 Personen. Insgesamt liegen 509 Fragebögen vor. Auf Basis der von der AOK-NordWest gelieferten Informationen ihrer Versicherten mit einer BZD/Z-Substanz-Verschreibung kann die Repräsentativität der durch die Befragung erreichten Teilnehmer geprüft werden. In ► **Abb. 1** sind Grundgesamtheit und Befragungsteilnehmer anhand von Geschlecht und Alter gegenübergestellt. Dabei zeigt sich, dass die für die Befragung erreichten Patienten im Großen und Ganzen der Ausgangspopulation entsprechen. Unter den älteren Patientengruppen (Strata 2 und 4) sind die weiblichen Befragungsteilnehmer um 5–6 Prozentpunkte leicht überrepräsentiert. Hervorzuhebende Altersunterschiede gibt es nur im Stratum 2, der Gruppe der älteren Patienten mit leitlinienabweichenden Verordnungen: Die Befragungsteilnehmer sind im Durchschnitt gut 9 Jahre älter als die AOK-Versicherten.

Fast man die Altersgruppen zusammen, sind die Befragungsteilnehmer mit leitlinienabweichenden Verschreibungen (Strata 1 und 2) im Mittel 72,8 Jahre alt und damit nur um durchschnittlich ein halbes Jahr jünger als die entsprechenden AOK-Versicherten mit einem Durchschnittsalter von insgesamt 73,4 Jahren. Bei den Patienten mit leitliniengerechten Verordnungen verhält es sich ähn-

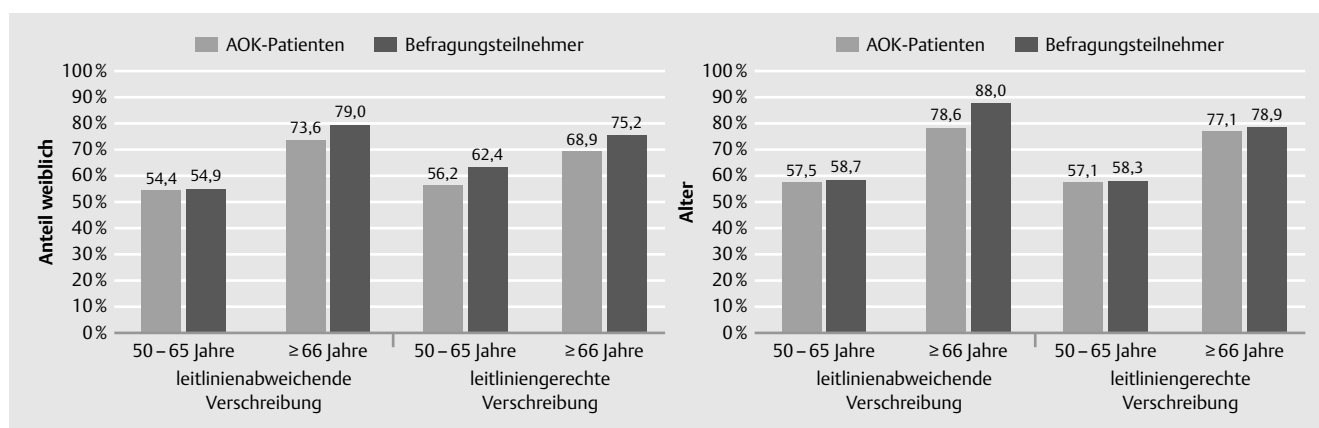
lich: Die Untersuchungsteilnehmer der Strata 3 und 4 sind mit insgesamt 69,1 Jahren im Durchschnitt praktisch gleich alt wie die entsprechende Population der AOK-Versicherten mit 69,0 Jahren.

Für die Ergebnisdarstellung werden die stratifizierten Patientengruppen inklusive der über die Apotheken erreichten Patienten zu 2 Hauptgruppen in leitlinienabweichend vs. leitliniengerecht zusammengefasst. Ferner zeigte sich, dass 169 Personen – vornehmlich aus der Gruppe mit leitliniengerechten und somit selteneren Verschreibungen – nach ihren Angaben keine der vorgegeben Medikamente (weder früher noch aktuell) überhaupt eingenommen haben. Diese Patienten sind im Durchschnitt 2,6 Jahre jünger ($t = -2,0$, $p < 0,05$), leben zu einem größeren Anteil mit ihrem Partner zusammen ($\chi^2 = 9,1$, n.s.) und zu einem etwas geringeren Anteil pflegebedürftig ($\chi^2 = 3,4$, n.s.). In der Geschlechterverteilung und beruflichen Situation bestehen keine relevanten Unterschiede. Da sich ein Zusammenhang zum Verordnungs- bzw. Einnahmeverhalten nicht sinnvoll herstellen lässt, werden diese Personen aus den weiteren inhaltlichen Auswertungen ausgeschlossen. Es ergeben sich somit $N = 340$ Patienten, die zu 70,0 % der Gruppe mit leitlinienabweichenden und zu 30,0 % jener mit leitliniengerechten Verschreibungen zuzuordnen sind.

Charakteristika und Medikamentengebrauch der Patientengruppen

Hinsichtlich ihrer allgemeinen Merkmale sind die Patientengruppen, jeweils gut zwei Drittel Frauen und knapp ein Drittel Männer, weitgehend ähnlich (► **Tab. 1**). Ausnahmen sind der Altersunterschied – die Personen mit leitlinienabweichenden Verschreibungen sind im Durchschnitt 5 Jahre älter – sowie die Arbeitssituation: der Anteil an aktuell Beschäftigten ist unter den Patienten mit leitliniengerechten Verordnungen höher, der der Berenteten niedriger. Die Mehrheit der Befragten ist verheiratet oder verwitwet, etwas mehr als die Hälfte leben in einer Partnerschaft oder eigenen Familie, 7,5 % befinden sich in einem betreuten Wohnverhältnis. Gut ein Viertel ist pflegebedürftig, wobei es sich in über der Hälfte der Fälle um Pflegestufe Eins handelt.

Die zu erwartenden Unterschiede zwischen den beiden Gruppen zeigen sich im Einnahme- und Ordnungsverhalten, aber auch in der Art der Medikamente. Patienten mit leitlinienabweichenden Verschreibungen nehmen zu einem deutlich größeren



► **Abb. 1** Geschlecht (Prozentanteil weiblich, linke Grafik) und Alter (Mittelwert, rechte Grafik) der Befragungsteilnehmer im Vergleich zur Grundgesamtheit der Versicherten der AOK NordWest nach Stratum.

► **Tab. 1** Patientencharakteristika der Befragungsteilnehmer mit Medikamenteneinnahme, Medikamentenart, Tagesdosis, Einnahmeverhalten und Verordnungsart nach Verschreibungstyp.

	leitlinienabweichende Verschreibung	leitliniengerechte Verschreibung	Gesamt ^{a)}
Geschlecht			
weiblich	68,5 %	68,5 %	68,5 %
männlich	31,5 %	31,5 %	31,5 %
Alter, M (SD)	73,7 (15,0)	68,4 (12,7)	72,1 (14,5) * *
Familienstand			
ledig	10,1 %	10,9 %	10,4 %
verheiratet	37,6 %	50,5 %	41,4 %
geschieden	13,9 %	14,9 %	14,2 %
verwitwet	38,4 %	23,8 %	34,0 %
Wohnsituation:			
alleine	35,5 %	36,0 %	35,6 %
mit Partner/Kindern	53,0 %	54,0 %	53,3 %
betreut/Pflegeheim	7,7 %	7,0 %	7,5 %
anderes	3,8 %	3,0 %	3,6 %
Arbeitssituation			* *
erwerbstätig	13,6 %	27,0 %	17,6 %
Hausfrau/-mann	4,3 %	3,0 %	3,9 %
(früh-)berentet	73,6 %	55,0 %	68,1 %
ALG, krank, anderes	8,5 %	15,0 %	10,5 %
Pflegebedürftig	29,4 %	19,4 %	26,4 %
Medikamentenart			* *
nur Z-Substanz	47,9 %	31,4 %	42,9 %
nur BZD	45,8 %	63,7 %	51,2 %
Z-Substanz & BZD	6,3 %	4,9 %	5,9 %
vorrangiges Medikament			* * *
Zopiclon	42,0 %	29,2 %	38,1 %
Oxazepam	17,0 %	20,8 %	18,1 %
Lorazepam	11,6 %	18,8 %	13,8 %
Zolpidem	11,2 %	6,3 %	9,7 %
Diazepam	3,6 %	11,5 %	5,9 %
Bromazepam	1,3 %	8,3 %	3,4 %
anderes	13,4 %	5,2 %	10,9 %
Tagesdosis DDD, M (SD)	0,76 (0,48)	0,62 (0,40)	0,73 (0,47) * b)
Einnahmeverhalten			* * *
täglich	58,7 %	31,3 %	50,6 %
wie verordnet/nach Bedarf	41,3 %	68,7 %	49,4 %
Verschreiber ^{c)}			
niedergelassener Arzt	84,5 %	86,5 %	85,1 %
Krankenhaus/Klinik	7,3 %	15,6 %	9,8 % *
mehrere Ärzte	14,2 %	10,4 %	13,0 %
Fachliche Ausrichtung Arzt ^{c)}			
Hausarzt/Allgemeinarzt	76,1 %	77,6 %	76,5 %
Internist	18,3 %	14,3 %	17,1 %
Psychiater	24,3 %	22,4 %	23,8 %
andere Fachrichtung	6,1 %	11,2 %	7,6 %
Rezeptart			*
Kassenrezept	75,1 %	88,4 %	79,2 %
Privatrezept	14,7 %	9,5 %	13,1 %
Kassen- und Privatrezept	10,1 %	2,1 %	7,7 %
N (%-Anteil)	238 (70,0%)	102 (30,0%)	340 (100,0%)

a) Signifikanz Chi2-/T-Test: * p<0,05, ** p<0,01, *** p<0,001.; b) Gültiges N = 236.; c) Mehrfachangaben möglich.

Anteil Z-Substanzen ein (► **Tab. 1**). Dies trifft auf mehr als die Hälfte dieser Patientengruppe zu (54,2 %), bei den Befragten mit leitliniengerechter Verschreibung überwiegen mit gut zwei Dritteln die BZD (68,6 %). Sowohl Zopiclon als auch Zolpidem werden von den Personen mit leitlinienabweichenden Verschreibungen zu einem größeren Anteil eingenommen. Die standardisierte Tagesdosis nach DDD ist statistisch signifikant höher als bei jenen mit leitliniengerechten Verschreibungen, wobei in beiden Patientengruppen die Medikamente in eher niedriger Dosis, im Durchschnitt mit weniger als einer DDD, eingenommen werden. Der Anteil an Patienten mit einer höheren Tagesdosis als eine DDD liegt insgesamt nur bei 6,4 % (leitlinienabweichend: 7,9 %, leitliniengerecht: 1,7 %). Nur 2 Personen (aus der Gruppe mit leitlinienabweichenden Verschreibungen) erhalten eine Dosis von mehr als 2 DDD.

Unter den Befragten mit leitlinienabweichenden Verschreibungen nimmt die Mehrheit ihre Medikamente täglich ein, bei der anderen Patientengruppe überwiegt der Gebrauch nach jeweiliger Verordnung bzw. nach Bedarf. Dabei werden die Medikamente ganz überwiegend vom niedergelassenen Haus- oder Allgemeinarzt verschrieben, was auf beide Gruppen gleichermaßen zutrifft (► **Tab. 1**). In der Gruppe mit leitliniengerechten Verschreibungen fällt auf, dass anteilig doppelt so viele Patienten wie in der anderen Gruppe ihre aktuelle bzw. letzte Medikation vom Krankenhaus oder aus einer Klinik erhielten. Unterschiede zwischen den Gruppen, wenngleich in geringerem Ausmaß als erwartet, bestehen auch bei der Rezeptart: Ein Viertel der Patienten mit leitlinienabweichenden Verschreibungen bezog die aktuelle bzw. letzte Medikation über Privat Rezept – darunter sogar 10 % zugleich über Privat- und Kassenrezepte. In der anderen Gruppe beträgt der Anteil mit Privat Rezepten nur gut ein Zehntel. Bleiben die über Apotheken erreichten Patienten unberücksichtigt – hier sind es 73,0 % mit Privat- und weitere 13,5 % mit Privat- und Kassenrezept –, bekommen 5,1 % ihre Medikamente auf Privat- und weitere 6,9 % zusätzlich auf Kassenrezept; insgesamt wären es also 12,0 % an Privatverschreibungen. In der Gruppe mit leitlinienabweichenden Verschreibungen

sinkt der Anteil deutlich: 2,8 % unter ihnen beziehen BZD und Z-Substanzen über Privat Rezept und 9,4 % über beide Rezeptarten.

Der Großteil der Patienten nahm innerhalb der letzten 2 Wochen vor der Befragung Schmerzmittel (68,9 %). Dabei bestehen in der Häufigkeit Unterschiede zwischen den Gruppen, die allerdings keine statistische Signifikanz aufweisen: Unter den Personen mit leitlinienabweichenden Verschreibungen greifen 40,6 % regelmäßig (mindestens 3mal pro Woche) zu Schmerzmitteln, in der anderen Gruppe sind es 28,3 %.

Einnahmegründe, Beschwerden und Nebenwirkungen

Der dominierende Grund bzw. die überwiegend zugrunde liegende Symptomatik für die frühere, zu Behandlungsbeginn, oder aktuelle Einnahme von BZD oder Z-Substanzen sind mit mehr als drei Vierteln in beiden Patientengruppen Schlafstörungen (► **Tab. 2**). Psychische Symptome wie Unruhezustände oder Ängste und Panikzustände wurden von jeweils mehr als einem Viertel genannt. Bei gut einem Fünftel der Befragungsteilnehmer waren Depressionen der Grund für die Einnahme von BZD bzw. Z-Substanzen. Erschöpfungszustände und Überforderungsprobleme wurden von 12,5 bzw. 10,0 % der Patienten genannt. Von allen 5 hier aufgeführten psychischen Zuständen waren die Patienten mit leitliniengerechten Verschreibungen deutlich (und statistisch signifikant) stärker betroffen als jene mit leitlinienabweichenden Verordnungen. Dies verweist auf gezielte und kurzzeitige Behandlung psychischer Symptome mit diesen Medikamenten, wobei hier insbesondere BZD zum Einsatz kommen (► **Tab. 1**). Die leitlinienabweichende Dauermedikation, in der Mehrheit durchgeführt mit Z-Substanzen, dient in erster Linie der Behandlung von Schlafstörungen. Aber auch in der Gruppe mit leitlinienabweichenden Verschreibungen traten spezifische psychische Symptome bei bis zu einem Viertel der Patienten auf. Andere Beschwerden wie z. B. Muskelkrämpfe, Erregungszustände, psychogene oder vegetative Störungen wurden seltener als Einnahmegrund genannt. Relevante Unterschiede zwischen den beiden Patientengruppen sind hier nicht erkennbar.

Bei den Patienten mit leitlinienabweichenden Verschreibungen zeigte sich eine Zunahme in der durchschnittlichen Anzahl der Beschwerden im Vergleich zum Beginn der Behandlung (nicht aus **Tab. 2** ersichtlich). Dies betrifft Schlafstörungen und alle psychischen Beschwerden (vgl. [38]).

Nicht alle Befragungsteilnehmer machten Angaben zu typischen mit BZD oder Z-Substanzen verbundenen Nebenwirkungen; von 53 Personen fehlen hierzu die Informationen (15,6 %). Wie sich aus ► **Tab. 3** ergibt, ist die tagsüber vorhandene Müdigkeit die vorrangig genannte Nebenwirkung, was mit dem Haupteinnahmegrund der Schlafstörungen korrespondiert (► **Tab. 2**). Mehr als ein Viertel aller Befragungsteilnehmer litt unter Müdigkeitssymptomen, wobei diese deutlich häufiger bei Patienten mit leitliniengerechter, also nicht vorhandener Dauerverschreibung auftraten (► **Tab. 3**). Knapp ein Fünftel erlebte Konzentrationsprobleme; von etwas weniger Patienten wurden Antriebsminderung und Gedächtnisprobleme genannt. Probleme mit der nachlassenden Wirkung ihrer Medikamente, also der Toleranzentwicklung, hatten 17,5 % der Personen mit leitlinienabweichenden Verschreibungen gegenüber einem Zehntel mit leitliniengerechten Verordnungen. Der Wunsch, die Dosis zu steigern, wurde ebenfalls eher selten genannt. Ande-

► **Tab. 2** Beschwerden und Gründe für die Einnahme von BZD oder Z-Substanzen nach Verschreibungstyp (Mehrfachangaben).

	leitlinienabweichende Verschreibung	leitliniengerechte Verschreibung	Gesamt ^{a)}
Schlafstörungen	78,3 %	75,8 %	77,5 %
allgemeine Unruhe	25,7 %	35,4 %	28,6 % †
Angstzustände/Panik	23,9 %	34,3 %	27,1 % †
Depression	18,3 %	28,3 %	21,3 % *
Erschöpfungszustand	8,3 %	22,2 %	12,5 % ***
Überforderung	7,8 %	15,2 %	10,0 % *
Muskelkrämpfe	10,4 %	6,1 %	9,1 %
Erregungszustand	7,4 %	12,1 %	8,8 %
Psychogene Störungen	7,4 %	9,1 %	7,9 %
vegetative Störungen	4,3 %	7,1 %	5,2 %
Intervention in Krisen	3,9 %	6,1 %	4,6 %
Entzugserscheinungen	1,7 %	2,0 %	1,8 %
epileptische Anfälle	0,9 %	2,0 %	1,2 %
N	230	99	329

a) Signifikanz Chi²-Test: † p<0,10, * p<0,05, ** p<0,01, *** p<0,001.

► **Tab. 3** Nebenwirkungen von BZD oder Z-Substanzen am Beginn oder im Verlauf der Behandlung nach Verschreibungstyp (Mehrfachangaben).

	leitlinienabweichende Verschreibung	leitliniengerechte Verschreibung	Gesamt ^{a)}
Müdigkeit (tagsüber)	24,5 %	34,5 %	27,5 % †
Konzentrationsprobleme	18,0 %	18,4 %	18,1 %
Antriebsminderung	16,0 %	19,5 %	17,1 %
Gedächtnisprobleme	19,0 %	12,6 %	17,1 %
nachlassende Wirkung	17,5 %	10,3 %	15,3 %
Gangstörungen	15,5 %	11,5 %	14,3 %
Interessenlosigkeit	12,0 %	16,1 %	13,2 %
Benommenheit	11,0 %	16,1 %	12,5 %
muskuläre Schwäche	11,0 %	11,5 %	11,1 %
Wunsch, Dosis zu steigern	12,5 %	8,0 %	11,1 %
Kopfschmerzen	8,0 %	14,9 %	10,1 % †
Übelkeit	4,5 %	10,3 %	6,3 % †
verwaschene Sprache	6,0 %	6,9 %	6,3 %
keine Nebenwirkungen	38,5 %	37,9 %	38,3 %
N	200	87	287

^{a)} Signifikanz Chi²-Test: † p<0,10, * p<0,05, ** p<0,01, *** p<0,001.

re Nebenwirkungen wie Gangstörungen, Interessenlosigkeit, Benommenheit oder muskuläre Schwäche traten bei 11,1–14,3 % der Befragungsteilnehmer auf, wobei es nur geringe Unterschiede zwischen den beiden Patientengruppen gibt. Mehr als ein Drittel der befragten Patienten beider Gruppen gaben explizit an, dass keinerlei Nebenwirkungen im Zusammenhang mit der Einnahme von BZD oder Z-Substanzen auftraten.

Auch bei der durchschnittlichen Anzahl von Nebenwirkungen ist in beiden Gruppen eine Zunahme im Behandlungsverlauf zu verzeichnen, die bei den Patienten mit leitlinienabweichenden Verschreibungen stärker ausfällt (nicht aus Tab. 3 ersichtlich). Mit nicht einmal einem Drittel gab nur ein geringer Anteil an, über solche Nebenwirkungen informiert gewesen zu sein (30,0 %). Entsprechend des am häufigsten auftretenden Symptoms ist es die tagsüber vorhandene Müdigkeit, über die ein Fünftel der Befragungsteilnehmer informiert wurde (19,5 %). Mit deutlichem Abstand folgt die nachlassende Wirkung der Medikamente, über die 10,8 % der Patienten aufgeklärt wurden. Insgesamt bestehen in der Informiertheit keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Patientengruppen.

Die Frage, ob und unter welchen Umständen schon einmal versucht wurde, die Medikamente wegzulassen bzw. zu reduzieren, richtete sich vorrangig an Personen mit leitlinienabweichenden Verschreibungen. Es zeigt sich, dass über ein Viertel die Einnahme, sei es auf Eigeninitiative oder ärztlichen Rat, schon mal mit Erfolg abgesetzt oder zumindest reduziert haben (28,1 %). Deutlich mehr Patienten, nämlich gut die Hälfte, haben erfolglos versucht, ihre BZD bzw. Z-Substanzen auszusetzen oder zu reduzieren (► **Tab. 4**). 28,5 % haben bisher nicht probiert, die Medikamenteneinnahme auf eigene Veranlassung zu unterbrechen oder zu beenden.

Unter den Gründen, wieder mit der Medikamenteneinnahme zu beginnen, wurde v. a. das Wiederauftreten der alten Beschwer-

den genannt. Vier Fünftel der Befragten, die Erfahrungen mit Einnahmepausen ihrer Medikation hatten, nannten diesen Grund (► **Tab. 4**). Die inhaltlich verwandte, im weiteren Sinn komplementäre Aussage, dass man sich mit der Einnahme der Medikamente einfach wieder besser gefühlt habe, wird von knapp einem Drittel bejaht. Ein Siebtel der Patienten mit leitlinienabweichenden Verschreibungen hat ihre Medikation im Rahmen eines Klinikaufenthalts wieder verschrieben bekommen. 12,8 % gaben an, dass die Zeit ohne Medikation schwer zu ertragen gewesen sei, was schließlich zur Wiedereinnahme geführt habe. Auch weitere Gründe wie z. B. die Einnahme der Medikation in Krisensituationen oder die Überbrückung von Schlafbeschwerden beim Schichtdienst führten für viele der befragten Patienten dazu, die Medikamente wieder regelmäßig einzunehmen. Entsprechend ihrer Erfahrungen mit Absetzversuchen gaben drei Viertel der Patienten an, dass sie den Eindruck hätten, die Medikamente für immer einnehmen zu müssen.

Hinsichtlich der ebenfalls erhobenen gesundheitlichen Parameter fällt auf, dass zwischen den Patientengruppen keine signifikanten Unterschiede bestehen. Weder in der Prävalenz der aufgeführten körperlichen Erkrankungen, noch in der Ausprägung von Depressivität (nach PHQ-9) oder generalisierter Angst (nach GAD-7) unterscheiden sich die Patientengruppen. Auch das Risiko für eine alkoholbezogene Störung (nach AUDIT-C) ist mit jeweils einem Fünftel gleich verteilt. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität nach SF-12 liegt für beide Gruppen um 36 Punkte in der psychischen und um 42 Punkte in der körperlichen Summenskala, was auf deutliche gesundheitliche Einschränkungen verweist (vgl. [38]).

Schlafverhalten

Die mittlere Schlafdauer aller befragten Patienten liegt bei sechsdreiviertel Stunden (► **Tab. 5**). Diese Schlafdauer entspricht allerdings nicht der Zeit, die die Befragungsteilnehmer im Bett verbringen. Zum einen benötigen sie im Durchschnitt 49 Min, um einzuschlafen, zum anderen liegen zwischen mittlerer Bettgeh- und Aufwachzeit deutlich längere 9 Stunden und 6 Minuten. Selbst abzüglich der Einschlafzeit verbleiben im Schnitt achteinviertel Stunden, was die reine Schlafzeit um eineinhalb Stunden überschreitet. Der Pittsburgher Schlafindex (PSQI-kurz) fällt mit durchschnittlich 1,55 von null bis maximal 3 Punkten relativ hoch aus. Nach dem für den Pittsburgher Schlafqualitätsindex vorgegebenen Cut-off-Wert liegt mit 79 % die große Mehrheit der Patienten in dem Wertebereich, der auf eine schlechte Schlafqualität hinweist [33]. Im Einzelnen zeigt sich, dass gut die Hälfte der Patienten in der Regel schlecht schläft: Sie wachten an mindestens 3 Nächten pro Woche nachts oder zu früh morgens auf, und sie beurteilten subjektiv ihre Schlafqualität insgesamt als ziemlich oder sehr schlecht (► **Tab. 5**). Bezüglich aller genannten Aspekte bestehen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.

Problematischer Medikamentengebrauch

Nach dem Kurzfragebogen für Medikamentenmissbrauch (KFM) [30] kann mehr als der Hälfte aller Patienten ein problematischer Gebrauch mit Medikamenten „attestiert“ werden (► **Tab. 6**). Hier zeigt sich die entsprechende Differenz zwischen den Gruppen: Unter den Personen mit leitlinienabweichenden Verschreibungen ist mit knapp 60 % der Anteil an problematischen Medikamentengebrauchern um 14 % höher als in der anderen Gruppe. Auch be-

► **Tab. 4** Versuche, die Medikamenteneinnahme auszusetzen bzw. zu reduzieren, und Gründe für den Beginn der Einnahme von BZD oder Z-Substanzen nach Einnahmepausen unter Personen mit leitlinienabweichenden Verschreibungen (Mehrfachangaben).

Versuche, auszusetzen bzw. zu reduzieren	leitlinienabweichende Verschreibung
nie probiert, Medikamente wegzulassen	28,5 %
nehme die Medikamente zur Zeit nicht	2,7 %
wollte versuchen wegzulassen, aber Arzt hat abgeraten	4,1 %
auf Eigeninitiative weggelassen mit Erfolg	4,5 %
auf Eigeninitiative probiert wegzulassen ohne Erfolg	35,3 %
auf ärztliches Anraten abgesetzt mit Erfolg	1,4 %
auf ärztliches Anraten probiert abzusetzen ohne Erfolg	7,7 %
auf Eigeninitiative reduziert	17,6 %
auf ärztliches Anraten reduziert	7,2 %
mehrfach abgesetzt, aber wieder eingenommen	21,3 %
Weglassen/Reduktion mit Erfolg (zusammengefasst)	28,1 %
Weglassen/Reduktion ohne Erfolg (zusammengefasst)	52,0 %
N	221
Gründe für Wiedereinnahme	
alte Beschwerden traten wieder auf	80,1 %
mit Medikamenten besser gefühlt	30,1 %
bei Klinikaufenthalt wieder verschrieben bekommen	14,1 %
Zeit ohne Medikamente schwer zu ertragen	12,8 %
auf Anraten des Arztes wieder Einnahme begonnen	4,5 %
sonstige Gründe (z. B. Krisensituation, Schichtdienst)	17,9 %
Medikamenteneinnahme „für immer“	75,9 %
N	156

► **Tab. 5** Schlafverhalten und Schlafqualität nach Pittsburgher Schlafqualitätsindex (PSQI-kurz) nach Verschreibungstyp.

	leitlinienabweichende Verschreibung	leitliniengerechte Verschreibung	Gesamt
Bettgezeit, M	22:15 Uhr	22:09 Uhr	22:13 Uhr
Einschlafdauer in min, M (SD)	47,5 (55,5)	52,3 (48,2)	49,0 (53,3)
Aufwachzeit, M	7:24 Uhr	7:07 Uhr	7:19 Uhr
Schlafdauer, h:min, M (SD)	6:47 (2:08)	6:37 (1:59)	6:44 (2:05)
PSQI Gesamtwert (0–3), M (SD)	1,54 (0,73)	1,59 (0,73)	1,55 (0,73)
PSQI: schlechte Schlafqualität	76,2 %	81,8 %	77,8 %
nächtliches/zu frühes Aufwachen mind. 3mal/Woche	50,0 %	50,5 %	50,2 %
Beurteilung Schlafqualität ziemlich/sehr schlecht	55,2 %	59,4 %	56,5 %
N	235	99	334

► **Tab. 6** Problematischer Medikamentengebrauch anhand des Kurzfragebogens für Medikamentenmissbrauch (KFM, Cut-off-Wert ≥ 5) nach Verschreibungstyp.

	leitlinienabweichende Verschreibung	leitliniengerechte Verschreibung	Gesamt ^{a)}
KFM-Summenwert, M (SD)	5,3 (2,5)	4,1 (2,7)	4,9 (2,6) ***
Problematischer Gebrauch	59,7 %	45,9 %	55,6 % *
N	235	99	334

a) Signifikanz Chi2-/T-Test: † $p < 0,10$, * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$.

züglich des KFM-Summenwerts unterscheiden sich die Gruppen signifikant. Er liegt in der erstgenannten Gruppe im Durchschnitt um 1,2 Punkte (bzw. um 29%) höher als unter jenen mit leitliniengerechten Verschreibungen. Wie oben beschrieben, nimmt die Mehrheit der Patienten auch Schmerzmittel, so dass dieser Zusammenhang nicht allein auf die Einnahme von BZD und Z-Substanzen zurückzuführen sein dürfte.

Diskussion und Schlussfolgerungen

Die Langzeiteinnahme von BZD und Z-Substanzen insbesondere unter älteren Menschen ist verbreitet [22, 23, 25, 39]. Die vorliegende Befragungsstudie verfolgte das Ziel, die Ursachen und Umstände der Langzeiteinnahme von BZD und Z-Substanzen unter älteren Patienten zu untersuchen, wobei ein nach Alter und Ver-

schreibungsverhalten stratifizierter Ansatz der Stichprobenbildung verfolgt wurde. Dies konnte unter aktiver Beteiligung der AOK NordWest realisiert werden. Um vornehmlich Privatversicherte in die Untersuchung einzubeziehen, wurden zusätzlich ältere Patienten über 16 Apotheken rekrutiert.

Mit einem Rücklauf von 466 AOK-Versicherten und 43 über Apotheken erreichte Patienten entstand eine hinreichend ausbalancierte Gruppenteilung, die Vergleichsanalysen zwischen Personen mit leitlinienabweichenden und leitliniengerechten Verschreibungen ermöglichte. In beiden Gruppen sind die 50–65-jährigen sowie die Personen ab 66 Jahren zu etwa gleichen Anteilen vertreten. Im Vergleich zu allen AOK-NordWest-Versicherten mit leitliniengerechten oder leitlinienabweichenden Verschreibungen von BZD oder Z-Substanzen im zurückliegenden Jahr ergibt sich eine annähernd repräsentative Stichprobenauswahl. Die Rücklaufquote von knapp 12 %, die sich über die 4 Strata etwa gleich niedrig darstellt, fällt gering aus. Nach Vorbesprechung mit der AOK NordWest und entsprechenden Erfahrungen aus solchen Befragungen konnte allerdings nur mit einer Antwortrate in dieser Größenordnung gerechnet werden. Die Rekrutierung von älteren Patienten stellt sich generell als große Herausforderung dar [40]. McMurdo et al. [41] verweisen in ihrer Übersichtsarbeit auf die Probleme, ältere Menschen für klinische Studien zu gewinnen, insbesondere wenn Komorbiditäten und multipler Medikamentengebrauch vorliegen. Wenngleich es sich in der vorliegenden Befragung nicht um ein Rekrutierungsprozedere im Rahmen klinischer Studien handelt, dürfte die Problemlage unter den hier adressierten älteren Patienten vergleichbar sein. Auch die teilweise „unbequemen“ Frageinhalte eines kontroversen, mit individuellen Problemen behafteten Themas und die Länge des Fragebogens dürften zu dieser niedrigen Rücklaufquote geführt haben. Schließlich könnten generelle Vorbehalte gegenüber der eigenen Krankenkasse als Absender dieser Befragung den einen oder anderen Patienten von der Teilnahme abgehalten haben, wenngleich der Fragebogen im verschlossenen Umschlag direkt und anonym an das ZIS der Universität Hamburg gesendet wurde. Das angestrebte Rekrutierungsziel von insgesamt 500 Patienten konnte jedoch erreicht werden. Rein epidemiologische Aussagen zur Verschreibung und zum Einnahmeverhalten von BZD und Z-Substanzen unter allen AOK-Versicherten waren ausdrücklich nicht vorgesehen, es ging allein um eine Beschreibung der Hintergründe im Vergleich zwischen Patienten mit leitlinienabweichenden und leitlinienkonformen Verschreibungen.

Die Stichprobenauswahl und Stratifizierung beruhte auf den Rezeptangaben der zurückliegend verordneten Medikamente. Dabei konnte nicht ausgeschlossen werden, dass ein Teil der Befragungsteilnehmer diese Medikamente gar nicht einnahm bzw. sich der Einnahme bestimmter Substanzen nicht bewusst war (wobei auch teilweise das hohe Alter zu berücksichtigen ist). Tatsächlich war dies bei einem Drittel der Patienten der Fall, was als ein zentraler Begleitbefund dieser Studie bewertet werden muss. Da den Informationen von Personen, die angaben, keine BZD oder Z-Substanzen einzunehmen, wenig Relevanz für die Fragestellung zukommen dürfte, wurden diese Personen für weitere Analysen ausgeschlossen. Die Untersuchungsgruppe verringerte sich dadurch auf 340 Personen, wobei kritisch zu bewerten ist, dass sich v. a. die Gruppe mit leitliniengerechten Verschreibungen um mehr als die Hälfte reduzierte. Hier dürften in der Mehrheit Erinnerungseffekte zum

Tragen gekommen sein, da nach den Daten der AOK innerhalb des zurückliegenden Jahres in jedem Fall (mindestens) eine Verschreibung von BZD oder Z-Substanzen stattgefunden hat. Der unerwartet hohe Anteil an „Nicht-Einnehmern“ hat die ausgewogene Stratifizierung negativ beeinflusst; abgesehen vom etwas jüngeren Durchschnittsalter unterscheiden sich die „Nicht-Einnehmer“ hinsichtlich Geschlecht und sozialer Situation aber insgesamt nicht von den in die Untersuchung einbezogenen Patienten.

Zopiclon wurde am häufigsten als vorrangig eingenommene Substanz genannt. Hier spiegelt sich der mittlerweile hohe Stellenwert von Z-Substanzen wider. Dies gilt besonders für Patienten mit leitlinienabweichenden Verschreibungen, für die Zopiclon zu 42 % ihr vorrangig verschriebenes Hypnotikum bzw. Sedativum ist. Auch bei den Personen mit leitliniengerechten Verordnungen steht Zopiclon an erster Stelle. Dieser Gruppe wurden aber BZD wie Oxazepam, Lorazepam und Diazepam zu größeren Anteilen verordnet, insgesamt zu fast zwei Dritteln, was auf eine gezielte (leitlinienkonforme) Symptombehandlung psychischer Beschwerden oder Krisen hindeutet.

Beide Patientengruppen bekamen ihre Medikation in der durchschnittlichen Betrachtung in geringer Dosis; nur sehr wenige erhielten überhaupt eine höhere Dosis als eine DDD. Dies lässt für beide Gruppen auf ein insgesamt vorsichtiges und kontrolliert durchgeführtes Ordnungsverhalten schließen, wobei die Medikamente mehrheitlich vom niedergelassenen Hausarzt verschrieben wurden. Folgt man der Risikoklassifikation für den Gebrauch von BZD und Z-Substanzen der Studie von Verthein et al. [25] unter Hamburger Patienten, entspricht der Anteil von 6,4 % mit höheren Dosierungen als einer DDD bei den hier befragten AOK-Versicherten ziemlich genau dem Anteil der höheren Altersgruppen in der Hamburger Studie. Bei der überwiegenden Mehrheit zeichnen sich die leitlinienabweichenden Verordnungen primär durch eine Überschreitung der empfohlenen Verschreibungsdauer und nicht durch eine zu hohe Dosierung aus. Sollten sich die Kriterien einer Medikamentenabhängigkeit bei einem Teil der Befragungsteilnehmer mit leitlinienabweichenden Verordnungen erfüllen, ist bei der Mehrzahl von einer so genannten Niedrigdosisabhängigkeit auszugehen. Studien konnten zeigen, dass eine (kontinuierliche) Dosissteigerung bei einer Niedrigdosisabhängigkeit nicht zwingend vorhanden sein muss [10, 12]. Andererseits resultiert die zumeist langjährige Erfahrung mit der Einnahme von BZD und Z-Substanzen in einen Gewöhnungs- und teilweise Abhängigkeitsprozess, wonach sich die Mehrheit der Betroffenen ein Leben ohne diese Medikamente nicht mehr vorstellen kann.

Der mit Abstand wichtigste Einnahmegrund von BZD und Z-Substanzen sind Schlafstörungen. Dies gilt für Patienten mit leitlinienabweichenden, also mehrheitlich Langzeitverschreibungen ebenso wie für jene, die ihre Medikamente leitlinienkonform verordnet bekommen. Das Vorherrschen von Insomnien als Hauptverschreibungsgrund gegenüber anderen (psychischen) Beschwerden oder Lebensumständen ist ein zentrales Ergebnis und steht im Einklang mit den Ergebnissen von Siriwardena et al. [13]. Für einen Teil der hier einbezogenen Medikamente, insbesondere die Z-Substanzen, sind Insomnien zwar das Hauptindikationsgebiet. Vor dem Hintergrund des aktuellen Kenntnisstands zum Einsatz von Hypnotika, wonach BZD und BZD-Rezeptoragonisten nur für eine Kurzzeitanwendung bei schwerer Schlafstörung geeignet seien [42], verwun-

dert dennoch das Ausmaß an Insomnie-Indikationen unter den Befragungsteilnehmern. Die schlechte Schlafqualität der Befragungsteilnehmer wird durch den Pittsburgher Schlafindex (PSQI) für beide Patientengruppen bestätigt, die mittlere Schlafdauer dürfte allerdings im Rahmen der allgemeinen Schlafzeit älterer Menschen liegen [43]. Es wird aber auch deutlich, dass ein Großteil der Zeit im Bett ohne Schlaf verbracht wird, was als Hinweis auf Schlafstörungen gedeutet werden kann. Bei vier Fünftel der Patienten konnte eine schlechte Schlafqualität festgestellt werden. Nach den Studien von Wittchen et al. [44] ist bei über 50-Jährigen bei etwa der Hälfte von Schlafstörungen auszugehen, womit diese generell ein weit verbreitetes Phänomen darstellen.

Ein weiteres zentrales Ergebnis besteht in der Erkenntnis, dass bei psychischen Symptomen und Befindlichkeitszuständen zu einem größeren Anteil leitliniengerecht verschrieben wird. Auffallend ist der verbreitete Einsatz von BZD und Z-Substanzen bei Depressionen, Überforderung und Erschöpfungszuständen. V. a. die Depressionen liegen mit gut einem Fünftel von der bestimmungsgemäßen Hauptindikation auftretender Angstsymptome (27 %) und Unruhezustände (29 %) nicht allzu weit entfernt. Dabei könnte es sich in der Mehrheit um Begleitmedikation einer Antidepressiva-Behandlung handeln.

Der Unterschied zwischen den Patientengruppen hinsichtlich eines problematischen Medikamentengebrauchs mag geringer ausfallen als erwartet. Dies dürfte daran liegen, dass mit dem verwendeten Kurzfragebogen (KFM) [30] das Problemausmaß des Medikamentengebrauchs nicht vorrangig an der Einnahmedauer und Verordnungsmenge gemessen wird, sondern an Erlebnis- und Verhaltensweisen sowie Einstellungen und Befindlichkeiten – Bereiche, die nicht zwangsläufig mit dem Ordnungsverhalten assoziiert sind, sondern vielmehr mit den zugrunde liegenden Symptomen und Problemen. Ferner beziehen sich die Fragen des KFM ausdrücklich auf Psychopharmaka und Schmerzmittel. Dennoch wird der stärker ausgeprägte problematische Medikamentengebrauch unter Patienten mit leitlinienabweichenden Verschreibungen deutlich. Allerdings liegt selbst unter den Personen mit leitliniengerechten Verschreibungen der Anteil problematischer Medikamentengebraucher um das 5- bis 6-fache höher als in der (älteren) Allgemeinbevölkerung [45].

Im Rahmen der Studie konnte eine größere Patientengruppe mit BZD- und Z-Substanzverschreibungen, stratifiziert nach Alter und Verschreibungsverhalten, erreicht werden. Der hohe Anteil an Personen ohne Medikamenteneinnahme hätte eventuell durch eine striktere und aktuellere Definition des Verschreibungsverhaltens verringert werden können. Für die Aufteilung nach leitlinienabweichend und leitlinienkonform musste allerdings ein standardisierter Beobachtungszeitraum festgelegt werden. Der Patientenausschluss erfolgte mehrheitlich unter der Gruppe mit leitliniengerechten Verordnungen. Hier ist es wahrscheinlich, dass die Medikamente bewusst nicht eingenommen wurden oder deren (seltener bzw. kürzere) Einnahme nicht erinnert bzw. nicht wahrgenommen wurde.

Weitere Limitationen bestehen in der Anlage als Querschnittsbefragung, auf deren Basis sich Kausalitätsschlüsse nur bedingt ziehen lassen. Die in den Fragebogen vorgegebenen zeitlichen Verlaufsfragen wie z. B. jene, die eine Zunahme der Beschwerden und Nebenwirkungen bei Patienten mit leitlinienabweichenden Verschreibungen zum Ergebnis hatten, dürften stark von Erinnerungs-

und Attributionseffekten beeinflusst sein. Ferner stellte das Ausfüllen des 9-seitigen Fragebogens für einen Teil der älteren Patienten eine Herausforderung dar. Persönliche Interviews würden hier gültigere Informationen erbringen, erhöhen den Aufwand aber beträchtlich.

Die Apotheken-Stichprobe wurde der Patientengruppe mit leitlinienabweichenden Verschreibungen zugeordnet. Hier zeigte sich, dass nicht bei allen über die Apotheken erreichten Patienten, die Privatrezepte einlösten, die Annahme von leitlinienabweichenden Verschreibungen gerechtfertigt war. Da aber die teilnehmenden Apotheker auf die Verschreibungsproblematik mit BZD und Z-Substanzen aufmerksam gemacht worden sind, ist davon auszugehen, dass gezielt Betroffene mit Langzeitverschreibungen auf Privatrezepten für die Befragung angesprochen wurden. Der Einbezug dieser Patientengruppe war vor dem Hintergrund des mit etwa einem Achtel vergleichsweise geringen Anteils von Privatverordnungen unter den AOK-Patienten bedeutsam. Die mittlerweile bekannten hohen Raten an Hypnotikaverordnungen auf Privatrezepten [28, 29] dürften stark unterrepräsentiert sein. Hier könnten selektive Effekte dahin gehend bestehen, dass sich die AOK-Patienten, die zusätzlich Medikamente über Privatrezepte beziehen, nicht zu erkennen geben wollten.

Ein sachgerechter Umgang mit dem Problem der Medikamentenabhängigkeit wird in der Laienpresse in regelmäßigen Abständen thematisiert, meistens eingebettet in die Schilderung von Einzelschicksalen. Aus der Sicht der Suchtkrankenhilfe wird darauf hingewiesen, dass Betroffene ihr Angebot kaum nutzen [46, 47]. Insofern sind Studien, die die Hintergründe, Motive und Symptomkonstellationen auf Seiten der Patienten zum Untersuchungsgegenstand haben, dringend geboten, um zum Verständnis des problematischen Umgangs mit Medikamenten sowie der Medikamentenabhängigkeit beizutragen und lösungsorientierte Ansätze auf den Weg zu bringen [48]. Mögliche Alternativen zur medikamentösen Behandlung von Schlafstörungen, die sich als Hauptursache für die Einnahme von BZD und Z-Substanzen darstellen, sollten insbesondere vor dem Hintergrund der Verbreitung und vielfältigen Ursachen von Insomnien einerseits sowie der offensichtlich ungünstigen Risiko-Nutzen-Relation einer Langzeitbehandlung mit Sedativa und Hypnotika andererseits [15, 16] verstärkt erwogen werden.

Danksagung

Wir bedanken uns bei allen Patientinnen und Patienten, die an der Befragung teilgenommen haben. Ferner danken wir der Apothekerkammer Hamburg, der Ärztekammer Hamburg und der Ärztekammer Westfalen-Lippe für ihre Unterstützung bei der Studien-durchführung. Ein besonderer Dank geht an die AOK NordWest für die professionelle Vorbereitung und Abwicklung der Patientenbefragung. Schließlich möchten wir uns bei unserem Kollegen Philipp Hiller und seinem „D-Team“ bedanken.

Interessenskonflikt

Uwe Verthein erhielt innerhalb der letzten 3 Jahre Vortrags- und Beratungshonorar sowie Reisekostenerstattungen von Mundipharma

GmbH. Jens Reimer erhielt innerhalb der letzten 3 Jahre Vortrags-, Autoren- und Beratungshonorar, Reisekostenerstattungen sowie Forschungsunterstützung von Indivior, Camurus und Mundipharma GmbH. Die anderen Autoren hatten keine Verbindungen i.o.g. Sinne.

Literatur

- [1] Holzbach R. Jahrelange Einnahme von Benzodiazepinen. Wann ein Entzug notwendig ist und wie er gelingt. *MMW Fortschritte der Medizin* 2009; 21: 36–39
- [2] Rossat A, Fantino B, Bongue B et al. Association between benzodiazepines and recurrent falls: a cross-sectional elderly population-based study. *J Nutr Health Aging* 2011; 15: 72–77
- [3] Airagnes G, Pelissolo A, Lavallée M et al. Benzodiazepine Misuse in the Elderly: Risk Factors, Consequences, and Management. *Curr Psychiatry Rep* 2016; 18: 89
- [4] Jacobi L, Petzold T, Hanel A et al. Epidemiologie und Vorhersage des Sturzrisikos von Patienten in der akutstationären Versorgung: Analyse von Routinedaten eines Universitätsklinikums. *Z Evid Fortbild Qual Gesundh wesen (ZEFQ)* 2017; 120: 9–15
- [5] Rush CR, Baker RW, Wright K. Acute behavioral effects and abuse potential of trazodone, zolpidem and triazolam in humans. *Psychopharmacology* 1999; 144: 220–233
- [6] Victorri-Vigneau C, Feuillet F, Wainstein L et al. Pharmacoepidemiological characterisation of zolpidem and zopiclone usage. *Eur J Clin Pharmacol* 2013; 69: 1965–1972
- [7] Bundesärztekammer. Medikamente – schädlicher Gebrauch und Abhängigkeit. Leitfaden für die ärztliche Praxis. Köln: Deutscher Ärzte-Verlag; 2007
- [8] G-BA – Gemeinsamer Bundesausschuss. Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie/AM-RL). Anlage III – Übersicht über Verordnungseinschränkungen und -ausschlüsse in der Arzneimittelversorgung durch die Arzneimittel-Richtlinie und aufgrund anderer Vorschriften 2011
- [9] National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Generalised anxiety disorder and panic disorder in adults: management. Clinical guideline, Published: 26 January 2011. London: NICE; 2011
- [10] Soumerai SB, Simoni-Wastila L, Singer C et al. Lack of relationship between long-term use of benzodiazepines and escalation to high dosages. *Psychiatric Services* 2003; 54: 1006–1011
- [11] Willems IA, Gorgels WJ, Oude Voshaar RC et al. Tolerance to benzodiazepines among long-term users in primary care. *Family Practice* 2013; 30: 404–410
- [12] Kurko TAT, Saastamoinen LK, Tähkää S et al. Long-term use of benzodiazepines: Definitions, prevalence and usage patterns – a systematic review of register-based studies. *European Psychiatry* 2015; 30: 1037–1047
- [13] Siriwardena AN, Qureshi MZ, Dyas JV et al. Magic bullets for insomnia? Patients' use and experiences of newer (Z drugs) versus older (benzodiazepine) hypnotics for sleep problems in primary care. *Br J Gen Pract* 2008; 58: 417–422
- [14] Förster M, Thomas C. Aspekte der Substanzabhängigkeit im Alter aus geriatrisch-gerontopsychiatrischer Sicht. *Suchttherapie* 2009; 10: 12–16
- [15] Glass J, Lanctôt KL, Herrmann N et al. Sedative hypnotics in older people with insomnia: meta-analysis of risks and benefits. *BMJ* 2005; 331: 1169–1173
- [16] Holt S, Schmiedl S, Thürmann PA. Potentially inappropriate medication in the elderly: The PRISCUS list. *Deutsches Ärzteblatt International* 2010; 107: 543–551
- [17] Glaeske G, Hoffmann F. Medikamente 2012 – Psychotrope und andere Arzneimittel mit Missbrauchs- und Abhängigkeitspotenzial. In: Deutsche Hauptstelle für Suchtfragen (Hrsg.). *Jahrbuch Sucht* 2014. Lengerich: Pabst Science Publishers; 2014: 90–111
- [18] Pabst A, Kraus L, Gomes de Matos E et al. Substanzkonsum und substanzbezogene Störungen in Deutschland im Jahr 2012. *Sucht* 2013; 59: 321–331
- [19] Gomes de Matos E, Atzendorf J, Kraus L et al. Substanzkonsum in der Allgemeinbevölkerung in Deutschland. *Sucht* 2016; 62: 271–281
- [20] Glaeske G. Medikamente – Psychotrope und andere Arzneimittel mit Missbrauchs- und Abhängigkeitspotenzial. In: Deutsche Hauptstelle für Suchtfragen (Hrsg.). *Jahrbuch Sucht* 2009. Geesthacht: Neuland; 2009: 72–98
- [21] Demyttenaere K, Bonnewyn A, Bruffaerts R et al. Clinical factors influencing the prescription of antidepressants and benzodiazepines: results from the European study of the epidemiology of mental disorders (ESEMEd). *J Affect Disord* 2008; 110: 84–93
- [22] Buth S, Holzbach R, Rosenkranz M et al. Der Gebrauch von Medikamenten mit Abhängigkeitspotenzial in Deutschland. Eine prospektive Analyse kassenärztlicher Verschreibungen der Jahre 2006 bis 2010. *Bundesgesundheitsblatt* 2017; 60: 865–872
- [23] Glaeske G, Schulze J. Der Einsatz von Benzodiazepinen bei Menschen mit einer Demenzerkrankung. In: Glaeske G, Schickanz C, (Hrsg.). *BARMER GEK Arzneimittelreport* 2013. Siegburg: 2013: 132–141
- [24] Thürmann PA. Einsatz von Psychopharmaka bei Pflegebedürftigen. In: Jacobs K, Kuhmeyer A, Greß S et al., (Hrsg.). *Pflege-Report* 2017. Stuttgart: Schattauer; 2017: 119–130
- [25] Verthein U, Martens MS, Raschke P et al. Langzeitverschreibung von Benzodiazepinen und Non-Benzodiazepinen. *Gesundheitswesen* 2013; 75: 430–437
- [26] Lohse MJ, Müller-Oerlinghausen B. Hypnotika und Sedativa. In: Schwabe U, Paffrath D, (Hrsg.). *Arzneiverordnungs-Report* 2015. Berlin Heidelberg: Springer; 2015: 1091–1106
- [27] Hoffmann F, Glaeske G, Scharffetter W. Zunehmender Hypnotikaverbrauch auf Privatrezepten in Deutschland. *Sucht* 2006; 52: 360–366
- [28] Hoffmann F, Scharffetter W, Glaeske G. Verbrauch von Zolpidem und Zopiclon auf Privatrezepten zwischen 1993 und 2007. *Nervenarzt* 2009; 80: 578–583
- [29] Hoffmann F, Schmiemann G, Windt R. Privat statt Kasse? Einstellungen von Hausärzten und Apothekern zur Verordnung von Hypnotika. *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 2014; 1390: 1153–1158
- [30] Watzl H, Rist F, Höcker W et al. Entwicklung eines Fragebogens zur Erfassung von Medikamentenmissbrauch bei Suchtpatienten. In: Heide M, Lieb H, (Hrsg.). *Sucht und Psychosomatik. Beiträge des 3. Heidelberger Kongresses*. Bonn: Nagel; 1991: 123–139
- [31] Bush K, Kivlahan DR, McDonell MB et al. The AUDIT alcohol consumption questions (AUDIT-C): an effective brief screening test for problem drinking. *Arch Intern Med* 1998; 158: 1789–1795
- [32] Morfeld M, Kirchberger I, Bullinger M. SF-36 Fragebogen zum Gesundheitszustand. 2. ergänzte und überarbeitete Auflage. Göttingen: Hogrefe; 2011
- [33] Buysse DJ, Reynolds CF 3rd, Monk TH et al. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res* 1989; 28: 193–213
- [34] Riemann D, Backhaus J. Behandlung von Schlafstörungen: ein psychologisches Gruppenprogramm. Weinheim: Beltz PVU; 1996
- [35] Löwe B, Spitzer RL, Zipfel S et al. PHQ-D Gesundheitsfragebogen für Patienten. 2. Aufl. Manual. Komplettversion und Kurzform. Karlsruhe: Pfizer; 2002
- [36] Spitzer RL, Kroenke K, Williams JW et al. A brief measure for assessing generalized anxiety disorder: the GAD-7. *Arch Intern Med* 2006; 166: 1092–1097

- [37] IBM Corporation. IBM SPSS Statistics 22 Core-System Benutzerhandbuch. IBM Corp.; 1989 2013
- [38] Verthein U, Kuhn S, Mokhar A et al. Benzodiazepine und Z-Substanzen – Ursachen der Langzeiteinnahme und Konzepte zur Risikoreduktion bei älteren Patientinnen und Patienten. Abschlussbericht. Hamburg: Zentrum für Interdisziplinäre Suchtforschung der Universität Hamburg ZIS; 2016
- [39] Holzbach R, Martens M, Kalke J et al. Zusammenhang zwischen Verschreibungsverhalten der Ärzte und Medikamentenabhängigkeit ihrer Patienten. Bundesgesundheitsblatt 2010; 53: 319–325
- [40] Piantadosi C, Chapman IM, Naganathan V et al. Recruiting older people at nutritional risk for clinical trials: what have we learned? BMC Res Notes 2015; 8: 151
- [41] McMurdo ME, Roberts H, Parker S et al. Improving recruitment of older people to research through good practice. Age Ageing 2011; 40: 659–665
- [42] Nissen C, Frase L, Hajak G et al. Hypnotika – Stand der Forschung. Nervenarzt 2014; 85: 67–76
- [43] Schwarz S, Frölich L, Deuschle M. Schlafstörungen bei älteren Menschen. Ein unterdiagnostiziertes und überbehandeltes Syndrom. Internist 2010; 51: 914–922
- [44] Wittchen HU, Krause P, Höfler M et al. NISAS-2000 – die „Nationwide Insomnia Screening and Awareness Study“ Insomnien und Schlafstörungen in der allgemeinärztlichen Versorgung. Nervenheilkunde 2001; 20: 4–16
- [45] Pabst A, Piontek D, Kraus L et al. Substanzkonsum und substanzbezogene Störungen. Ergebnisse des Epidemiologischen Suchtsurveys 2009. Sucht 2010; 56: 327–336
- [46] Soyka M, Queri S, Küfner H et al. Wo verstecken sich 1,9 Millionen Medikamentenabhängige? Nervenarzt 2005; 76: 72–77
- [47] Drogenbeauftragte der Bundesregierung. Drogen- und Suchtbericht. Mai 2013. Bundesministerium für Gesundheit. Berlin: 2013
- [48] Hoff T, Kuhn U, Kuhn S et al., (Hrsg.). Sucht im Alter – Maßnahmen und Konzepte für die Pflege. Berlin Heidelberg: Springer; 2017

Potentially inappropriate use of benzodiazepines and z-drugs in the older population—analysis of associations between long-term use and patient-related factors

Aliaksandra Mokhar¹, Niklas Tillenburger¹, Jörg Dirmaier¹, Silke Kuhn², Martin Härter¹ and Uwe Verthein²

¹ Department of Medical Psychology, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany

² Center for Interdisciplinary Addiction Research, Department of Psychiatry and Psychotherapy, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany

ABSTRACT

Introduction. The long-term use of benzodiazepines (BZD) and z-drugs in older populations is associated with a variety of sociodemographic and health-related factors. Recent studies reported that long-term BZD and z-drugs use is associated with increased age, female sex, and severe negative psychological (e.g., depression) and somatic (e.g., chronic disease) factors. The current study explores the sociodemographic and health-related factors associated with long-term BZD and z-drugs use in the elderly.

Methods. We conducted a cross-sectional survey among randomly selected patients of one health insurance plan (“AOK North-West”) with BZD and z-drugs prescriptions in the past 12 months. The sample was stratified by appropriate German prescription guidelines (yes vs. no) and age (50–65 vs. >65 years). To examine the association of selected sociodemographic and psychological variables (e.g., sex, employment status, quality of life, depression) with long-term use, a binary logistic regression analysis was conducted.

Results. In total, data from 340 patients were analyzed. The mean age was 72.1 ($SD = 14.5$) years, and the most commonly used substances were zopiclon (38.1%), oxazepam (18.1%), and lorazepam (13.8%). The mean defined daily dose (DDD) was 0.73 ($SD = 0.47$). Insomnia was the main reason for prescribing BZD and z-drugs. The long-term use of BZD and z-drugs was significantly associated with unemployment ($OR = 2.9$, 95% CI [1.2–7.1]) and generally problematic medication use ($OR = 0.5$, 95% CI [0.2–1.0]).

Discussion. Unemployment status and problematic medication use had a significant association with the patient-reported, long-term use of BZD and z-drugs. Divergent prescription patterns might suggest problematic patterns of BZD and z-drugs use. The causal connection between the identified factors and problematic BZD and z-drugs prescription is not discussed in this paper. Nevertheless, employment status and possible evidence of general problematic drug use may be a warning signal to the prescribers of BZD and z-drugs.

Submitted 18 December 2017

Accepted 23 March 2018

Published 22 May 2018

Corresponding author

Aliaksandra Mokhar,
a.mokhar@uke.de

Academic editor

Paul Tulkens

Additional Information and
Declarations can be found on
page 12

DOI 10.7717/peerj.4614

© Copyright
2018 Mokhar et al.

Distributed under
Creative Commons CC-BY 4.0

OPEN ACCESS

Subjects Geriatrics, Pharmacology, Psychiatry and Psychology, Public Health

Keywords z-drugs, Older people, Psychological and sociodemographic factors, Benzodiazepines, Insomnia, Unemployment, Daily structure, Long-term use

INTRODUCTION

Benzodiazepines (BZD) and z-drugs (e.g., zopiclone, zolpidem) are frequently used to treat insomnia and anxiety among elderly patients (Lohse & Müller-Oerlinghausen, 2013; Ashton, 1994). Despite the positive effects of BZD and z-drugs, a variety of negative side effects may occur; these include a risk of falling, cognitive difficulties, abuse and dependence on the drug (Baldwin et al., 2013; Lader, 2011; Cumming & Le Couteur, 2003; Cimolai, 2007). To avoid these negative consequences, international guidelines recommend prescription for acute and short-term treatment only, with “short-term use” not exceeding four weeks; other medical or psychological treatment options should be considered before BZD is chosen (American Psychiatric Association, 1990; Fialova, Topinkova & Gambassi, 2005; Morgenthaler et al., 2007; Joint Formulary Committee, 2010; American Geriatrics Society, 2015). Although the guiding principles of BZD use are clearly defined in clinical practice, long-term use seems to increase with age (Petitjean et al., 2007), leading to a high prevalence rate of long-term users, particularly among the older population (Hogan et al., 2003; Naja et al., 2000; Neutel, 2005; Verthein et al., 2013). A study from Olfson and colleagues shows that the percentage of BZD use increased with age from 2.6% (18–35 years) to 5.4% (36–50 years) to 7.4% (51–64 years) to 8.7% (65–80 years). The proportion of long-term users increased with age from 14.7% (18–35 years) to 31.4% (65–80 years) (Olfson, King & Schoenbaum, 2015). The proportion of German patients using BZD for >6 months increased with age (65–70 years: 12.3%; 71–80 years: 15.5%; 81–90 years: 23.7%; >90 years: 31.6%) (Jacob, Rapp & Kostev, 2017). Recent studies show an increased risk for older women regarding potentially inappropriate use of BZD, indicating a significant difference by sex among older patients (Morgan et al., 2016). Unemployment (Magrini et al., 1996) and female sex (Neutel, 2005; Verthein et al., 2013) are further parameters related to the risks of potentially inadequate BZD or z-drugs intake. In addition to linking patterns of BZD use to demographic, lifestyle and clinical variables, these studies suggest a positive association of long-term BZD use with alcohol consumption, anxiety and psychological stress; exercise was negatively related to chronic use (Nordfjærn et al., 2013). Psychological factors such as anxiety, depression and addiction behavior are associated with problematic misuse use of BZD and z-drugs (Manthey et al., 2012; Kan, Hilberink & Breteler, 2004; Zandstra et al., 2004). In studies looking for association between depressive disorders and the use of BZD, people were more likely to be unemployed, have a history of child abuse, or suffer from comorbid panic disorder and have higher anhedonia scores (Rizvi et al., 2015). When comparing short- and long-term users of BZD, the latter had a more severe history of mental health problems for which they had received more serious treatment, more psychotropic drugs, and more frequent hospital consultations. They were also more likely to suffer from chronic physical illnesses such as diabetes, asthma, chronic obstructive pulmonary disease, hypertension and serious skin disorders (Zandstra et al., 2002).

Furthermore, the potentially inappropriate use of especially high doses of BZD and z-drugs reduced quality of life, social functioning, and has high levels of psychological distress (Lugoboni *et al.*, 2014; Tamburin *et al.*, 2017; Ventegodt & Merrick, 2003).

Many factors are associated with long-term BZD and z-drugs use. These patterns suggest that further analysis could reveal important variables that may lead to broader and more evidence-based risk prevention. Avoiding the long-term use of these drugs could be facilitated by the use of risk indicators (Zandstra *et al.*, 2002). These may produce a decline in long-term BZD use, especially in elderly patients. Consequently, there is great need to understand these patterns and determine the patient-related characteristics associated with long-term BZD use. Awareness of these patient-related factors may lead to adjustments in the care offered to this older population. Therefore, this paper sought to analyze the association between patient characteristics (such as sociodemographic factors or psychological and clinical components) and the long-term use of BZD and z-drugs.

METHODS

The study design is a cross-sectional survey of data sampled from people over the age of 50, all of whom were recipients of BZD or z-drugs prescriptions. The study was carried out as part of the project “Benzodiazepines and z-drugs—concepts for risk reduction among older patients”, sponsored by the Federal Ministry of Health. Data were accessed through the German health insurance AOK North-West. Relevant patient data were stratified by age (50–65 vs. >65 years) and by prescription behavior (short-term versus long-term intake). The risk of patients forgetting the reasons for initial use was reduced by limiting the intake time to a maximum of five years. The last prescription of BZD and z-drugs, whether adhering to guidelines or not, must have occurred within the previous twelve months. Stratification by age was used to help uncover specific causes, symptoms and attendant circumstances likely involved with long-term consumption of BZD and z-drugs among elderly patients. The group stratification was as follows: (1) potentially inappropriate or long-term users (<than four weeks) are patients with two currently consecutive or more than two consecutive prescriptions in the past year (2013–2014); (2) potentially appropriate or short-term (>as four weeks) users were patients with only one prescription in the past year (2013–2014) and no prescriptions in the previous year (2012–2013). Ethical approval was obtained from the board of the medical ethics committee of Hamburg (PV4688).

Procedure

A group size of $N = 100$ was sufficient to substantiate statistically relevant small- to medium-effect sizes with a steady distribution of characteristics ($d \geq .30$, $\alpha = 0.05$, Power = 80%) and medium effects with differences of relative frequency (Diff. $\geq 20\%$, $OR \geq 2, 3$). AOK North-West has 1.4 million insured persons. German insurance police data suggested that approximately 5% of the insured population received prescriptions of BZD or z-drugs within one year and that at least 16% had long-term prescriptions. Elderly patients are overrepresented in this finding. Thus, 11,000 AOK insured members were eligible for the target group of long-term intake, and the total of short-term users was estimated to be approximately 44,000 persons. Based on experience, AOK predicted a feedback rate of 10%.

Based on this, $4 \times 1,000$ patients were contacted (according to the stratification outlined above). Four thousand eligible people, one thousand per stratum, were coincidentally identified through insurance databases and contacted by their insurance company. Over the last several years in Germany, one can observe a trend that may seem at first paradoxical: while the rates of long-term BZD use through government insurance declined, the rates of private prescriptions (in the case of legally insured persons) increased (Hoffmann, Glaeske & Scharffetter, 2006). Thus, it cannot be assumed that the prescriptions have been fundamentally reduced but rather that a shift in the regulations from cash to private prescriptions has occurred. Pharmacists estimate that approximately half of all z-drugs in the western federal states are private prescriptions (Hoffmann, Glaeske & Scharffetter, 2006). Patients who received BZD and z-drugs via private prescription were also included to consider another group potentially affected by long-term use. For this purpose, a Hamburg pharmacist, in the pharmacy proper, asked these patients to participate; another 100 persons were contacted. A personalized and mailed letter invited them to participate in the study. Those who were contacted were asked to complete the questionnaire and to use the anonymous, stamped return envelope, which was sent to the University Medical Center Hamburg-Eppendorf (UKE) research group. To ensure anonymity, participants were reminded throughout not to include any personal information. The respondents did not receive any incentives to participate in the study. The questionnaire survey was run in between December 2014 and February 2015.

Measures

Sociodemographic data included sex, age, family, living and employment status, care dependence, and questions related to BZD and z-drugs. The analysis of psychological factors was based on the following standardized inventory: anxiety via Generalized Anxiety Disorder questionnaire (GAD-7) (Williams, 2014), depression via Patient Health Questionnaire (Lowe et al., 2004; Kroenke & Spitzer, 2002), alcohol use via AUDIT (Bradley et al., 2007; Daeppen et al., 2000), quality of sleep via Pittsburgh Sleep quality Index (PSQI-short) (Buysse et al., 1989; Carpenter & Andrykowski, 1998), beliefs-related medication use via Beliefs about Medicines Questionnaire (BMQ) (Horne, Weinman & Hankins, 1999; Mahler et al., 2012), health-related quality of life via HRQL-SF-12 questionnaire (Cheak-Zamora, Wyrwich & McBride, 2009) and general medication use via a short questionnaire of medication use (Watzl et al., 1991) (German: Kurzfragebogen für Medikamentengebrauch, KFM). The short survey for drug use (KFM) is a validated and standardized 12-item survey used to assess the abuse of sleep-inducing drugs, mood stabilizers and tranquilizing medications. It is often used in research and epidemiological studies on drug use in Germany (Watzl et al., 1991). The BMQ Specific comprises two factors assessing beliefs about the necessity of prescribed medication (Specific-Necessity) and concerns about prescribed medication based on beliefs about the danger of dependence and long-term toxicity and the disruptive effects of medication (Specific-Concern).

Statistical analyses

Descriptive statistics were calculated to present demographic characteristics. Adjustment for missing values was carried out by replacing the value (without imputation), which did

not occur below the specified values. To analyze differences between long- and short-term users, we used χ^2 tests for categorical variables and t -tests for metric variables. To reduce multicollinearity, we used univariate analysis (R , Person-Product-moment correlation coefficient) to examine highly correlated variables and remove one of the pair for the final model. For effect sizes, Cohen's d was calculated with the effect size calculator of the University of Colorado (Becker, 1998). Finally, to examine the association of the selected sociodemographic and psychological variables for long-term use, binary logistic regression analysis was conducted. We used the forward entry method to test all variables in one model. To analyze the variables of this method for content, the threshold values of categorical scale were dichotomized. Nagelkerke's R^2 and the Hosmer-Lemeshow statistic were calculated as a goodness-of-fit measure for the model. All analyses were performed using Statistical Package for the Social Sciences (SPSS).

RESULTS

As outlined above, 4,000 AOK patients were contacted (based on the stratification categories of age and appropriate prescription) and asked to fill out and return a nine-page questionnaire. A total of 466 persons completed the questionnaire, which produced a feedback rate of 11.7%. The response rate was considered to be 12%. Following a preliminary discussion with AKO NordWest, corresponding experiences should only be provided with a certain degree of process depth. In addition, 16 participating pharmacists were able to procure 43 private patients, falling short of the target number of 100. Overall, there were 509 questionnaires completed, and the projected recruitment target of 466 patients was nearly reached. However, only 340 persons were included in the statistical analyses, as 169 individuals, mainly from the group of short-term users, did not record their intake of benzodiazepines or z-drugs. The extent to which missing answers could be attributed to memory lapses, ignorance about the medication or actual non-use of these prescription medications cannot be assessed. Most of the 340 patients were married, lived with partners/children, were unemployed and were not care dependent. The most commonly used substances were zopiclon, oxazepam, and lorazepam (Table 1). The defined daily dose (DDD) was 0.73 on average. The standardized daily dose (DDD) is statistically significantly higher than those with guideline-based prescription rate. In both patients group was the medications taken in a lower dose, on average less than one DDD.

The univariate analysis (Table 1) looks at substantial differences between short-term and long-term users of the medication. It shows that long-term users were significantly older than short-term users. While short-term users were more likely to be married or in a relationship, long-term users were more often divorced or widowed. Furthermore, long-term users were more often divorced or widowed. Furthermore, long-term users were more likely to be unemployed than short-term users were. Short-term users of BZD and z-drugs needed care less often than long-term users did. Finally, long-term users consumed a greater amount z-drugs, while more short-term users took BZD and z-drugs; the DDD is significantly higher among long-term users.

In the next methodic step the univariate analysis was carried out (Table 2). The univariate analysis was conducted to determine the correlations between the analyzed psychological

Table 1 Patient characteristics with medication intake according to prescription type.

Characteristic	Appropriate users	Inappropriate users	Total	Test (<i>df</i>)	<i>p</i>	<i>d/V</i>
Sex				χ^2 (1)	0.991	0.00
Female	68.5%	68.5%	68.5%			
Male	31.5%	31.5%	31.5%			
Age, M (<i>SD</i>)	68.4 (12.7)	73.7 (15.0)	72.1 (14.5) **	<i>t</i> -test (303)	0.004	0.37
Marital status			*	χ^2 (1)	0.027	0.19
Unmarried	49.5%	62.4%	58.6%			
Married	50.5%	37.6%	51.4%			
Living situation				χ^2 (2)	0.919	0.02
With children/partner	54.0%	53.0%	53.3%			
Alone	36.0%	35.5%	35.6%			
Retirement home	10.0%	11.5%	11.1%			
Employment			**	χ^2 (1)	0.004	0.16
Unemployed	73.5%	86.6%	82.6%			
Employed	26.5%	13.4%	17.4%			
Care dependency				χ^2 (1)	0.060	0.10
Yes	19.4%	29.4%	26.4%			
No	80.6%	70.6%	73.6%			
Primary medication			***	χ^2 (17)	0.000	0.00
Zopiclon	29.2%	42.0%	38.1%			
Oxazepam	20.8%	17.0%	18.1%			
Lorazepam	18.8%	11.6%	13.8%			
Zolpidem	6.3%	11.2%	9.7%			
Diazepam	11.5%	3.6%	5.9%			
Bromazepam	8.3%	1.3%	3.4%			
Other	5.2%	13.4%	10.9%			
Defined daily dose DDD, M (<i>SD</i>)	0.62 (0.40)	0.76 (0.48)	0.73 (0.47) *	<i>t</i> -test (212)	0.034	0.31
<i>N</i>	102	238	340			

Notes.

N, number; *df*, degrees of freedom; *d*, effect size; *M*, mean; *SD*, standard deviation; *p*, significance *T*- and χ^2 -Test.

**p* < 0.05.

***p* < 0.01.

****p* < 0.001.

variables. The mean average of PHQ-9 for surveying depression, as well as that of GAD-7 for measuring anxiety, suggest a light to moderate manifestation of the respective symptoms in each group, without a significant difference between the groups. The screening instrument AUDIT-C, which investigates the risks of incurring alcohol-related dysfunctions, suggests a low rate on average in both groups. SF-12 evaluation of health-related quality of life regarding physical state indicates below average statistics for both groups; data in this field are even lower than those concerning mental well-being. Figures from the Pittsburgh sleep quality index suggest poor sleep quality among both groups. The BMQ necessity spectrum, meanwhile, produces a mean average of *M* = 3.3 (*SD* = 1.14) and suggests a significant

Table 2 Univariate analysis of analyzed variables by prescription type.

Variables	Appropriate users	Inappropriate users	Total	df	p	d
GAD-7-score	0,56 (0,87)	0,73 (0,95)	0,68 (0,93)	296	0,164	0,19
PHQ-9-score	1,35 (1,19)	1,34 (1,23)	1,35 (1,22)	331	0,765	0,01
Audit-C-score	1,80 (0,40)	1,81 (0,39)	1,81 (0,39)	328	0,507	0,03
PSQI-score; M (SD)	1,73 (0,73)	1,70 (0,72)	1,71 (0,72)	332	0,872	0,04
KFM-score	1,46 (0,50)	1,60 (0,49)	1,56 (0,50)	327	0,012*	0,28
BMQ-N-score; M (SD)	3,06 (1,24)	3,41 (1,08)	3,31 (1,14)	304	0,008**	0,30
BMQ-C-score; M (SD)	2,48 (1,13)	2,89 (0,99)	2,55 (1,03)	271	0,145	0,39
SF12-P-score; M (SD)	35,96 (11,89)	36,60 (9,60)	36,40 (10,40)	330	0,610	0,06
SF12-M-score; M (SD)	41,62 (11,73)	42,87 (10,03)	42,49 (10,57)	330	0,320	0,11
N	102	238	340			

Notes.

N, number; df, degrees of freedom; d, effect size; M, mean; SD, standard deviation; p, significance T- and χ^2 -Test; PSQI, Pittsburgh Sleep quality Index; PHQ-9, Patient Health Questionnaire; GAD-7, Generalized Anxiety Disorder questionnaire; AUDIT-I, Alcohol Use Disorders Identification Test Consumption; BMQ, Beliefs about Medicines Questionnaire specific; N, necessity; C, concerns; KFM, short questionnaire of medication use; SF12, short version of health related quality of life (HRQL); P, physical; M, mental.

* $p < 0.05$.

** $p < 0.01$.

*** $p < 0.001$.

difference between the groups. This strongly indicates that patients consider BZD and z-drugs intake vital, particularly those belonging to the group of long-term users. In contrast, the chart looking at concerns regarding BZD and z-drugs intake generates a low mean average, which suggests indiscriminate use of the medication. The KFM-Score examined problematically medication intake indicates a differences in the groups to show the significantly accordance between long term users and problematically medication use score.

Table 3 presents an analysis of multi-collinearities through the partial correlations between the variables examined. There is no chance of multi-collinearity if the correlation coefficients are smaller than the value of 0.8 (Schendera, 2014). Overall, no strong correlations of variables were detected. The manifestations of PHQ-9 and GAD-7 show moderate positive correlation, which is comprehensible on a symptom level. Both disorders are frequently co-morbid. Moderately strong negative correlations can be seen between SF-12 mental scale and GAD-7 as well as PHQ-9. This interrelation is understandable, since strong mental quality of life is incompatible with anxiety and depression. Another negative correlation can be found between SF-12 physical scale and need of care. Poor physical quality of life and need of care are comprehensible. Finally, it becomes apparent that people at an advanced age are more likely to be married or in a relationship, as well as working less or retired.

Table 4 presents results from binary logistic model examining the association between potentially inappropriate as a long-term use and sociodemographic as well as psychological variables. For measuring depression and anxiety values as predictors were selected, ranging from zero to mild symptomatology. This was done because the sample analyzed was not clinical and did not show any distinct symptomatology. The model shows that unemployment ($OR = 2.9$, $p = 0.021$) and problematically medication use ($OR = 4.7$, $p = 0.055$) are statistically significantly associated with long-term use. All other of the

Table 3 Pairwise correlations between analyzed variables.

	Age	Sex	MS	LS	ES	CD	GAD-7	PHQ-9	Audit-C	KFM	PSQI	BMQ-N
Age	1											
Sex	−0,238***	1										
MS	−0,263***	−0,272**	1									
LS	0,065	−0,075	−0,571**	1								
ES	0,429***	0,054	−0,171*	−0,118***	1							
CD	0,295***	−0,087	−0,120*	−0,076	0,272***	1						
GAD-7	−0,320**	0,094	−0,070*	−0,018	0,111*	0,021	1					
PHQ-9	−0,165***	0,022	−0,022	0,052	−0,011	−0,093	0,600***	1				
Audit-C	−0,274***	0,24***	−0,215**	0,181***	0,229***	0,219***	0,034	0,108	1			
KFM	−0,041	−0,080	−0,120	0,138	−0,055	−0,057	0,267**	0,401***	0,143*	1		
PSQI	−0,005*	−0,005	−0,070	0,035	−0,084	−0,108	0,436***	0,709***	0,144*	0,346***	1	
BMQ-N	−0,081	0,069	−0,064	−0,089	−0,269*	−0,169**	0,204***	0,279***	0,218***	0,383***	0,288***	1
BMQ-C	−0,149*	0,079	0,112	0,035	−0,118*	0,001	0,346***	0,386**	0,087	0,319***	0,326***	0,447***
SF12-M	−0,200*	−0,050	−0,036	0,002	−0,052	0,029	−0,510***	−0,622***	0,009	−0,345***	−0,491***	−0,282***
SF12-P	−0,467***	0,118*	0,149*	−0,055	0,345***	0,491***	0,014	−0,147*	−0,280***	−0,227***	−0,315***	−0,182***

Notes.

* $p < 0.05$.** $p < 0.01$.*** $p < 0.001$.

MS, marital status; LS, living situation; ES, employment status; CD, care dependency; PSQI, Pittsburgh Sleep quality Index; PHQ-9, Patient Health Questionnaire; BMQ, Beliefs about Medicines Questionnaire; AUDIT-I, Alcohol Use Disorders Identification Test Consumption; BMQ, Beliefs about Medicines Questionnaire specific; N, necessity; C, confidence; SF12, short version of health related quality of life (HRQL); M, mental; P, physical.

Table 4 Associations of potentially inappropriate use of BZD and z-drugs and patient related factors.

Predictors	OR	95% CI		p
Female sex	0.648	0.303	1.386	0.264
Higher age	1.023	0.988	1.060	0.193
Unmarried	2.440	0.905	6.580	0.078
Living alone	2.620	0.707	9.707	0.149
Unemployment	2.898	1.176	7.141	0.021*
Care dependency	1.819	0.651	5.085	0.254
Mild anxiety (GAD-7-score)	0.404	0.086	1.891	0.250
Minor depression (PHQ-9-score)	7.208	1.425	0.282	0.668
Problematically alcohol use (Audit-C-score)	1.579	0.653	3.820	0.311
Problematically medication use (KFM-score)	4.741	2.161	0.985	0.055*
Problematically sleep (PSQI-score)	0.928	0.459	1.876	0.835
Necessity of BZD (BMQ-N-score)	1.259	0.714	1.579	0.204
Concerns about BZD (BMQ-C-score)	1.061	0.714	1.579	0.768
Mental quality of life (SF12-M-score)	1.036	0.991	1.083	0.117
Physical quality of life (SF12-P-score)	1.033	0.992	1.075	0.120

Notes.

Nagelkerke's $R^2 = 0.241$

Hosmer-Lemeshow Goodness-of-Fit Test $\chi^2 = 10.250$, $p = 0.248$

* $p < 0.05$.

** $p < 0.01$.

*** $p < 0.001$.

OR, odds ratio; PSQI, Pittsburgh Sleep quality Index; PHQ-9, Patient Health Questionnaire; GAD-7, Generalized Anxiety Disorder questionnaire; AUDIT-I, Alcohol Use Disorders Identification Test Consumption; BMQ, Beliefs about Medicines Questionnaire specific; N, necessity; C, concerns; KFM, short questionnaire of medication use; SF12, short version of health related quality of life (HRQL); P, physical; M, mental.

analyzed variables were not significantly associated. The total explained variance amounted to 24.1% and the Hosmer-Lemeshow statistic indicates a good fit (Horne, Weinman & Hanks, 1999).

DISCUSSION

In the univariate analysis we found that long term users were older, were more likely to be unmarried and unemployed and used a different primary medication compared with short term-users. Regarding the psychological variables, long-term users had significantly higher scores on BMQ necessity and KFM than short-term users did. The multivariate analysis identified unemployment status and problematic medication use as clear factors of long-term use. All other analyzed independent variables were not significant for a reliable association.

This study did not identify either sex or age as predictors for long-term intake of BZD and z-drugs. This partly contradicts the results of epidemiological studies (Verthein et al., 2013) that analyzed benzodiazepine prescriptions over a prospective period of 12 months within a larger sample consisting of patients of all ages. It can be argued that age is a predictor of long-term use when comparing younger adults with the elderly, but within the group of people over 50 years, age does not seem to influence use. The present research focused on people age 50 and older and was not epidemiological in

nature. Sex as a predictor could not be confirmed in the present study. As in previous research (Verthein *et al.*, 2013; Kan, Hilberink & Breteler, 2004), there were more female users (68.5%) than males in the sample, but there were no differences in their tendencies to use the medication in a long-term manner. Marital and living-situation status were not predictors for long-term intake in our analysis. Long-term intake, as established by KFM, reveals a difference between the groups examined and may serve as a predictor. The questionnaire increased the stratified breakup of the groups. It becomes clear that older people who use BZD and z-drugs for more than four weeks may continue their problematic consumption (not just regarding the time criterion). The attitudes (BMQ) toward medication use reveal that patients consider BZD intake to be vital, a view that is especially prevalent among long-term users of the drug. Meanwhile, the chart looking at concerns about drug consumption produced a low mean average, which allows for the view that indiscriminate use of BZD or z-drugs is widespread. The idea that divergent prescription harbors problematic patterns of drug use, questioning previous treatment methods, is beyond dispute at this point.

The survey at hand used PSQI to collect data about this condition; not surprisingly, both groups—all older patients with short-term intake and those without it—seem to experience sleeping difficulties. This result is consistent with findings from other studies (Poyares *et al.*, 2004; Vaapio *et al.*, 2015; Beland *et al.*, 2010). People are likely to experience sleep disorders, regardless of the length of BZD and z-drugs intake. Earlier studies revealed that nearly every elderly patient reported having at least one symptom of insomnia, while those with medical problems were particularly likely to suffer from symptoms (Foley *et al.*, 2004; Foley *et al.*, 1995). The long-term use of BZD and z-drugs for insomnia seems to be an effective of treating symptoms. The result, however, can be low-dose addiction, which constitutes a new problem. At this point, the benefits of ongoing short-term treatment of symptoms should be weighed against its consequences, namely, drug dependency. The respective pros and cons of treatment should be appraised. Alternative medicinal and non-medicinal treatment options should also be considered. Both doctors and patients should engage in a decision-making process to achieve a shared ideal outcome. Established approaches regarding topics such as medicinal over-prescription are applicable to this field.

Unlike other studies (Manthey *et al.*, 2012; Kan, Hilberink & Breteler, 2004; Morin, Belanger & Bernier, 2004) depression and anxiety were not confirmed as predictors. This survey uses the value “mild depression” when examining patients already suffering from depressive symptoms. It emerges that mild depressive symptomatology increases the likelihood of long-term intake, contradicting studies looking at the correlation between depression and BZD and z-drugs use. These studies focused on specific facets of depression (e.g., diagnosed depression, heavy episodes, comorbid disorder) in combination with equally specific forms of BZD intake (BZD and z-drug addiction). As with depression, the value “mild anxiety” was used for symptoms of anxiety. We assumed that patients taking BZD and z-drugs temporarily to combat a state of anxiety would discontinue the drug after a short while, resulting in fewer symptoms. Patients with long-term intake, however, will continue to deal with symptoms of anxiety. Still, we could not identify mild anxiety as a predictor.

Our results show that unemployment is a significant factor for the long-term use of BZD and z-drugs. It is known that people without employment, daily structure, social contacts and daily goals have a higher risk of developing a mental disorder (*Butterworth et al., 2012; Perreault et al., 2016*). It is also known that problematic substance use increases the likelihood of unemployment and decreases the chance of finding and holding down a job. Conversely, it can be assumed that people use the medication over the long term because they are unable to work for health reasons (*Henkel, 2011*). Research shows that unemployment, on average, has a negative impact on an individual's psychological and physical well-being (*McKee-Ryan et al., 2005*). Knowing this, particularly in the case of the elderly, suggests that attention should be paid to employment and, after the pension, to everyday life activity to maintain a daily structure and social contacts and thereby improve or maintain their well-being and reduce the risk of long-term medication use.

In the present analysis, the quality of life as a parameter does not differ between the groups and, thus, cannot serve as predictor for long-term consumption. This outcome runs counter to previous research (*Gelatti et al., 2006; Gonzalez-Salvador et al., 2000*). Both groups, however, show that mental well-being is considered more important than physical fitness with increased age. The greatest discomfort was observed in items exploring physical ability. The long-term use of BZD and z-drugs affects this area the most, in accordance with previous research (*Gray et al., 2006*). As elderly people are more susceptible to physical infirmity, this result is understandable (*Gnjidic et al., 2009; Berdot et al., 2009*).

CONCLUSION

As no psychological predictors emerge from our analysis, a closer look is needed at the daily routine of older adults, at their employment status, and at their medication use overall. Long-term consumption, perhaps, can be explained but not yet predicted by anxiety, depression, and sleep disorders or poor quality of life. At this point, our results point away from symptoms: daily activities and routine, purposeful performance of a task, and engaging with other people all contribute significantly to the non-problematic consumption of BZD and z-drugs. Further research and clinical discussion should continue from here to find solutions of a systemic nature.

LIMITATIONS

Cross-sectional studies cannot conduct causal tests. The results of this paper should therefore be interpreted with caution. Furthermore, the results of this stratified study do not lend themselves to generalization. They merely provide reference points. Further longitudinal studies should be carried out to address the question of predictive values regarding potentially inappropriate intake of sedatives and hypnotics. Many important factors such as physical well-being, chronic ailments, and additional medication use were not analyzed in this study. Attempts to discontinue the drug were not considered, and the role of the prescriber was excluded.

ADDITIONAL INFORMATION AND DECLARATIONS

Funding

The authors received no funding for this work.

Competing Interests

The authors declare there are no competing interests.

Author Contributions

- Aliaksandra Mokhar conceived and designed the experiments, performed the experiments, analyzed the data, contributed reagents/materials/analysis tools, prepared figures and/or tables, approved the final draft.
- Niklas Tillenburg conceived and designed the experiments, analyzed the data, prepared figures and/or tables, approved the final draft.
- Jörg Dirmaier and Martin Härter conceived and designed the experiments, authored or reviewed drafts of the paper, approved the final draft.
- Silke Kuhn conceived and designed the experiments, performed the experiments, authored or reviewed drafts of the paper, approved the final draft.
- Uwe Verthein conceived and designed the experiments, performed the experiments, analyzed the data, contributed reagents/materials/analysis tools, authored or reviewed drafts of the paper, approved the final draft.

Human Ethics

The following information was supplied relating to ethical approvals (i.e., approving body and any reference numbers):

Ethical approval was obtained from the medical ethics committee of Hamburg (PV4688).

Data Availability

The following information was supplied regarding data availability:

The raw data are provided in [Supplemental Files](#).

Supplemental Information

Supplemental information for this article can be found online at <http://dx.doi.org/10.7717/peerj.4614#supplemental-information>.

REFERENCES

- American Psychiatric Association. 1990.** *Task force on benzodiazepine dependency. Benzodiazepine dependence, toxicity, and abuse.* Washington, D.C.: American Psychiatric Association.
- Ashton H. 1994.** Guidelines for the rational use of benzodiazepines. *Drugs* **48**(1):25–40 DOI 10.2165/00003495-199448010-00004.

- Baldwin DS, Aitchison K, Bateson A, Curran HV, Davies S, Leonard B, Nutt DJ, Stephens DN, Wilson S. 2013.** Benzodiazepines: risks and benefits. A reconsideration. *Journal of Psychopharmacology* **27(11)**:967–971 DOI 10.1177/0269881113503509.
- Becker LA. 1998.** Effect Size Calculators (Lee Becker)—University of Colorado Colorado Springs: Uccs.edu. Available at <http://www.uccs.edu/~lbecker/>.
- Beland SG, Preville M, Dubois MF, Lorrain D, Grenier S, Voyer P, Perodeau G, Moride Y. 2010.** Benzodiazepine use and quality of sleep in the community-dwelling elderly population. *Aging & Mental Health* **14(7)**:843–850 DOI 10.1080/13607861003781833.
- Berdot S, Bertrand M, Dartigues JF, Fourrier A, Tavernier B, Ritchie K, Alperovitch A. 2009.** Inappropriate medication use and risk of falls—a prospective study in a large community-dwelling elderly cohort. *BMC Geriatrics* **9**:30 DOI 10.1186/1471-2318-9-30.
- Bradley KA, DeBenedetti AF, Volk RJ, Williams EC, Frank D, Kivlahan DR. 2007.** AUDIT-C as a brief screen for alcohol misuse in primary care. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research* **31(7)**:1208–1217 DOI 10.1111/j.1530-0277.2007.00403.x.
- Butterworth P, Leach LS, Pirkis J, Kelaher M. 2012.** Poor mental health influences risk and duration of unemployment: a prospective study. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology* **47(6)**:1013–1021 DOI 10.1007/s00127-011-0409-1.
- Busse DJ, Reynolds 3rd CF, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. 1989.** The Pittsburgh sleep quality index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Research* **28(2)**:193–213 DOI 10.1016/0165-1781(89)90047-4.
- Carpenter JS, Andrykowski MA. 1998.** Psychometric evaluation of the Pittsburgh sleep quality index. *Journal of Psychosomatic Research* **45(1)**:5–13 DOI 10.1016/S0022-3999(97)00298-5.
- Cheak-Zamora NC, Wyrwich KW, McBride TD. 2009.** Reliability and validity of the SF-12v2 in the medical expenditure panel survey. *Quality of Life Research : An International Journal of Quality of Life Aspects of Treatment, Care and Rehabilitation* **18(6)**:727–735 DOI 10.1007/s11136-009-9483-1.
- Cimolai N. 2007.** Zopiclone: is it a pharmacologic agent for abuse? *Canadian Family Physician Medecin de Famille Canadien* **53(12)**:2124–2129.
- Cumming RG, Le Couteur DG. 2003.** Benzodiazepines and risk of hip fractures in older people: a review of the evidence. *CNS Drugs* **17(11)**:825–837 DOI 10.2165/00023210-200317110-00004.
- Daepfen JB, Yersin B, Landry U, Pecoud A, Decrey H. 2000.** Reliability and validity of the Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT) imbedded within a general health risk screening questionnaire: results of a survey in 332 primary care patients. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research* **24(5)**:659–665 DOI 10.1111/j.1530-0277.2000.tb02037.x.
- Fialova D, Topinkova E, Gambassi G. 2005.** Potentially inappropriate medication use among elderly home care patients in Europe. *Journal of the American Medical Association* **293(11)**:1348–1358 DOI 10.1001/jama.293.11.1348.

- Foley D, Ancoli-Israel S, Britz P, Walsh J. 2004. Sleep disturbances and chronic disease in older adults: results of the 2003 National Sleep Foundation Sleep in America Survey. *Journal of Psychosomatic Research* 56(5):497–502 DOI 10.1016/j.jpsychores.2004.02.010.
- Foley DJ, Monjan AA, Brown SL, Simonsick EM, Wallace RB, Blazer DG. 1995. Sleep complaints among elderly persons: an epidemiologic study of three communities. *Sleep* 18(6):425–432 DOI 10.1093/sleep/18.6.425.
- Gelatti U, Samani F, Donato F, Covolo L, Mazzaglia G, Cremaschini F, Simon G, Leggieri G, Balestrieri M. 2006. Health-related quality of life in older people using benzodiazepines: a cross-sectional study. *Annali di Igiene: Medicina Preventiva e di Comunita* 18(4):313–326.
- Gnjidic D, Cumming RG, Le Couteur DG, Handelsman DJ, Naganathan V, Abernethy DR, Hilmer SN. 2009. Drug Burden Index and physical function in older Australian men. *British Journal of Clinical Pharmacology* 68(1):97–105 DOI 10.1111/j.1365-2125.2009.03411.x.
- Gonzalez-Salvador T, Lyketsos CG, Baker A, Hovanec L, Roques C, Brandt J, Steele C. 2000. Quality of life in dementia patients in long-term care. *International Journal of Geriatric Psychiatry* 15(2):181–189 DOI 10.1002/(SICI)1099-1166(200002)15:2<181::AID-GPS96>3.0.CO;2-I.
- Gray SL, LaCroix AZ, Hanlon JT, Penninx BWJH, Blough DK, Leveille SG, Artz MB, Guralnik JM, Buchner DM. 2006. Benzodiazepine use and physical disability in community-dwelling older adults. *Journal of the American Geriatrics Society* 54(2):224–230 DOI 10.1111/j.1532-5415.2005.00571.x.
- Henkel D. 2011. Unemployment and substance use: a review of the literature (1990–2010). *Current Drug Abuse Reviews* 4(1):4–27 DOI 10.2174/1874473711104010004.
- Hoffmann F, Glaeske G, Scharffetter W. 2006. Zunehmender Hypnotikaverbrauch auf Privatrezepten in Deutschland. *SUCHT* 52(6):360–366 DOI 10.1024/2006.06.02.
- Hogan DB, Maxwell CJ, Fung TS, Ebly EM. 2003. Canadian study of H, aging prevalence and potential consequences of benzodiazepine use in senior citizens: results from the Canadian Study of Health and Aging. 10(2):72–77.
- Horne R, Weinman J, Hankins M. 1999. The beliefs about medicines questionnaire: the development and evaluation of a new method for assessing the cognitive representation of medication. *Psychology and Health* 14(1):1–24 DOI 10.1080/08870449908407311.
- Jacob L, Rapp MA, Kostev K. 2017. Long-term use of benzodiazepines in older patients in Germany: a retrospective analysis. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology* 7(6–7):191–200 DOI 10.1177/2045125317696454.
- Joint Formulary Committee. 2010. *British National Formulary 60: September 2010*. London: British Medical Journal Publishing Group and Pharmaceutical Press.
- Kan CC, Hilberink SR, Breteler MH. 2004. Determination of the main risk factors for benzodiazepine dependence using a multivariate and multidimensional approach. *Comprehensive Psychiatry* 45(2):88–94 DOI 10.1016/j.comppsy.2003.12.007.

- Kroenke K, Spitzer RL. 2002. The PHQ-9: a new depression diagnostic and severity measure. *Psychiatric Annals* **32**(9):509–515 DOI 10.3928/0048-5713-20020901-06.
- Lader M. 2011. Benzodiazepines revisited—will we ever learn? *Addiction* **106**(12):2086–2109 DOI 10.1111/j.1360-0443.2011.03563.x.
- Lohse MJ, Müller-Oerlinghausen B. 2013. Hypnotika und Sedativa. In: Schwabe U, Paffrath D, eds. *Arzneiverordnungs-Report 2013: Aktuelle Daten, Kosten, Trends und Kommentare*. Berlin: Springer Berlin Heidelberg, 641–655.
- Lowe B, Kroenke K, Herzog W, Grafe K. 2004. Measuring depression outcome with a brief self-report instrument: sensitivity to change of the Patient Health Questionnaire (PHQ-9). *Journal of Affective Disorders* **81**(1):61–66 DOI 10.1016/S0165-0327(03)00198-8.
- Lugoboni F, Mirijello A, Faccini M, Casari R, Cossari A, Musi G, Bissoli G, Quaglio G, Addolorato G. 2014. Quality of life in a cohort of high-dose benzodiazepine dependent patients. *Drug and Alcohol Dependence* **142**:105–109 DOI 10.1016/j.drugalcdep.2014.06.020.
- Magrini N, Vaccheri A, Parma E, D'Alessandro R, Bottoni A, Occhionero M, Montanaro N. 1996. Use of benzodiazepines in the Italian general population: prevalence, pattern of use and risk factors for use. *European Journal of Clinical Pharmacology* **50**(1–2):19–25 DOI 10.1007/s002280050063.
- Mahler C, Hermann K, Horne R, Jank S, Haefeli WE, Szecsenyi J. 2012. Patients' beliefs about medicines in a primary care setting in Germany. *Journal of Evaluation in Clinical Practice* **18**(2):409–413 DOI 10.1111/j.1365-2753.2010.01589.x.
- Manthey L, Lohbeck M, Giltay EJ, Van Veena T, Zitman FG, Penninx BW. 2012. Correlates of benzodiazepine dependence in the Netherlands Study of Depression and Anxiety. *Addiction* **107**(12):2173–2182 DOI 10.1111/j.1360-0443.2012.03975.x.
- McKee-Ryan F, Song Z, Wanberg CR, Kinicki AJ. 2005. Psychological and physical well-being during unemployment: a meta-analytic study. *The Journal of Applied Psychology* **90**(1):53–76 DOI 10.1037/0021-9010.90.1.53.
- Morgan SG, Weymann D, Pratt B, Smolina K, Gladstone EJ, Raymond C, Mintzes B. 2016. Sex differences in the risk of receiving potentially inappropriate prescriptions among older adults. *Age and Ageing* **45**(4):535–542 DOI 10.1093/ageing/afw074.
- Morgenthaler TI, Lee-Chiong T, Alessi C, Friedman L, Aurora RN, Boehlecke B, Brown T, Chesson Jr. AL, Kapur V, Maganti R, Owens J, Pancer J, Swick TJ, Zak R, Standards of Practice Committee of the AASM. 2007. Practice parameters for the clinical evaluation and treatment of circadian rhythm sleep disorders. *An American Academy of Sleep Medicine Report. Sleep* **30**(11):1445–1459.
- Morin CM, Belanger L, Bernier F. 2004. Correlates of benzodiazepine use in individuals with insomnia. *Sleep Medicine* **5**(5):457–462 DOI 10.1016/j.sleep.2004.04.001.
- Naja WJ, Pelissolo A, Haddad RS, Baddoura R, Baddoura C. 2000. A general population survey on patterns of benzodiazepine use and dependence in Lebanon. *Acta Psychiatrica ScandInavica* **102**(6):429–431 DOI 10.1034/j.1600-0447.2000.102006429.x.

- Neutel CI. 2005. The epidemiology of long-term benzodiazepine use. *International Review of Psychiatry* 17(3):189–197 DOI 10.1080/09540260500071863.
- Nordfjærn T, Bjerkeset O, Bratberg G, Moylan S, Berk M, Gråwe R. 2013. Socio-demographic, lifestyle and psychological predictors of benzodiazepine and z-hypnotic use patterns. *Nordic Journal of Psychiatry* 68(2):107–116.
- Olfson M, King M, Schoenbaum M. 2015. Benzodiazepine use in the United States. *JAMA Psychiatry* 72(2):136–142 DOI 10.1001/jamapsychiatry.2014.1763.
- Perreault M, Touré EH, Perreault N, Caron J. 2016. Employment status and mental health: mediating roles of social support and coping strategies. *Psychiatric Quarterly* 88(3):501–514 DOI 10.1007/s11126-016-9460-0.
- Petitjean S, Ladewig D, Meier CR, Amrein R, Wiesbeck GA. 2007. Benzodiazepine prescribing to the Swiss adult population: results from a national survey of community pharmacies. *International Clinical Psychopharmacology* 22(5):292–298 DOI 10.1097/YIC.0b013e328105e0f2.
- Poyares D, Guilleminault C, Ohayon MM, Tufik S. 2004. Chronic benzodiazepine usage and withdrawal in insomnia patients. *Journal of Psychiatric Research* 38(3):327–334 DOI 10.1016/j.jpsychires.2003.10.003.
- Rizvi SJ, Sproule BA, Gallagher L, McIntyre RS, Kennedy SH. 2015. Correlates of benzodiazepine use in major depressive disorder: the effect of anhedonia. *Journal of Affective Disorders* 187:101–105 DOI 10.1016/j.jad.2015.07.040.
- Schendera CF. 2014. *Regressionsanalyse mit SPSS*. Berlin: Walter de Gruyter GmbH & Co KG.
- Society AG. American Geriatrics Society. 2015. Updated beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *Journal of the American Geriatrics Society* 63(11):2227–2246 DOI 10.1111/jgs.13702.
- Tamburin S, Federico A, Faccini M, Casari R, Morbioli L, Sartore V, Mirijello A, Addolorato G, Lugoboni F. 2017. Determinants of quality of life in high-dose benzodiazepine misusers. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 14(1):38 DOI 10.3390/ijerph14010038.
- Vaapio S, Puustinen J, Salminen MJ, Vahlberg T, Salonoja M, Lyles A, Kivelä S-L. 2015. Symptoms associated with long-term benzodiazepine use in elderly individuals aged 65 years and older: a longitudinal descriptive study. *International Journal of Gerontology* 9(1):34–39 DOI 10.1016/j.ijge.2014.03.009.
- Ventegodt S, Merrick J. 2003. Psychoactive drugs and quality of life. *The Scientific World Journal* 3:694–706 DOI 10.1100/tsw.2003.57.
- Verthein U, Martens MS, Raschke P, Holzbach R. 2013. Long-term prescription of benzodiazepines and non-benzodiazepines. *Gesundheitswesen (Bundesverband Der Ärzte Des Öffentlichen Gesundheitsdienstes (Germany))* 75(7):430–437.
- Watzl H, Rist F, Höcker W, Miehle K. 1991. Entwicklung eines Fragebogens zur Erfassung von Medikamentenmißbrauch bei Suchtpatienten. *Sucht Und Psychosomatik Beiträge Des* 3:123–139.

- Williams N. 2014.** The GAD-7 questionnaire. *Occupational Medicine* **64**(3):224 DOI 10.1093/occmed/kqt161.
- Zandstra S, Furer J, Van De Lisdonk E, Bor J, Zitman F, Van Weel C. 2002.** Differences in health status between long-term and short-term benzodiazepine users. *British Journal of General Practice* **52**(483):805–808.
- Zandstra SM, Van Rijswijk E, Rijnders CA, Van De Lisdonk EH, Bor JH, Van Weel C, Zitman FG. 2004.** Long-term benzodiazepine users in family practice: differences from short-term users in mental health, coping behaviour and psychological characteristics. *Family Practice* **21**(3):266–269 DOI 10.1093/fampra/cmh309.

Long-term use of benzodiazepines and z-drugs: a qualitative study of patients' and health care professionals' perception and possible levers for change

Aliaksandra Mokhar¹, Silke Kuhn², Janine Topp³, Jörg Dirmaier¹, Martin Härter¹, Uwe Verthein²

Abstract

Background: Although long-term use of benzodiazepines (BZD) and z-drugs is associated with various side effects, they remain popular among the older population. One possible reason for this phenomenon is attributed to the ineffective ways of transmitting information and communicating between patients and healthcare professionals.

Aim: Our study aimed to investigate the views of patients, physicians, nurses and pharmacists regarding long-term BZD and z-drug use.

Design and Setting: A qualitative setting was applied using four focus group interviews.

Methods: The interviews were audiotaped with each participant's permission, transcribed and thematically analysed using a software program for qualitative research MAXQDA.

Results: The data from the four focus groups consisting of 28 participants were analysed. Patients indicated lack of knowledge about risks and side effects, difficult access to alternatives, and fears of ceasing drug use without professional support. Although the physicians were reported to be cautious about prescribing BZD and z-drugs, the psychosocial problems of older patients are often considered to be complex, and the treatment knowledge, experience and resources are frequently unsatisfactory. Nurses described that when BZD were prescribed, they did not feel it was their responsibility to evaluate their effects. Pharmacists were reported to be strongly ambivalent in informing patients about the risks, which may contradict the prescription advice provided by the physician.

Conclusion: Patients, physicians, nurses and pharmacists reported differences in the perception of long-term BZD and z-drug use. Nevertheless, all of the participants described lack of information and expressed the need for more exchange between each other.

Keywords: benzodiazepines, z-drugs, long-term use, older people, healthcare professionals, information, communication

32 **'How this fits in'**

33 There is several reasons identified for the associations between the long-term use of
34 benzodiazepines and z-drugs in older population and the role of communication and
35 collaboration between patients and health care professionals. Our results of the focus group
36 interviews suggest that more informational exchange is needed between patients and their
37 health care professionals as well as more collaboration between different health care
38 professionals.

Introduction

The inappropriate prescribing of psychotropic drugs and polypharmacy are present in institutionalised and non-institutionalised older adults, can cause serious side effects and might reduce the patients' quality of life (1). Some of the most common potentially inappropriate prescribed medications in older people are benzodiazepines (BZD) (1). BZD are effective drugs for treating anxiety symptoms as well as inducing and maintaining sleep and muscle relaxation (2, 3). The incidence of BZD prescription rates is high worldwide, and its treatment duration is often inappropriately longer than the recommended maximum 8-week period (3, 4). Despite the fact that these drugs are effective in the short term, long-term benzodiazepine therapy is associated with many side effects, the development of tolerance and, finally, addiction (5). Long-term BZD and z-drug use occurs mainly in the aged population (6), who are at particular risk for side effects because of their age-related physiological changes (7). Serious side effects include cognitive disturbance, an extended risk of falls and therefore hip fractures (8-11), hospitalisation, and increased morbidity and mortality (12). Continual medication use after the primary indication usually results in physical and psychological dependency (13), manifesting in withdrawal symptoms.

Recent research has identified several reasons for this occurrence. On the patient side, reasons for prolonged use include permanent individual stress and sleep problems, fear of recurring symptoms, lack of knowledge about risks and side effects, difficult access to alternatives and poor motivation to cease drug use (13-15). Although physicians were cautious regarding initiating BZD treatment, the psychosocial problems of patients are often considered to be complex, and knowledge is often lacking regarding managing the psychological changes associated with ageing, altered pharmacokinetics and pharmacodynamics or using alternative strategies (15-18). Assessing the issues and investigating the causes of the patients' symptoms are often neglected because of a lack of resources concerning the management of long-term medication use by older adults (19-21). Pharmacists play an important role within the inter-professional healthcare team during the medical treatment of older patients. They evaluate the appropriateness, effectiveness, safety and compliance of medications for a given patient (22, 23). Other roles of the pharmacist include informing patients about the risks of using the prescribed medications, which may contradict the prescription information provided by the physician (21, 22). Last but not least, nurses are involved in the healthcare management of older patients, especially in nursing homes. Evidently, older people in nursing homes often have complex illness profiles and require care and support concerning various symptoms (24).

Nurses fulfil their duties, but they often lack competence regarding the medication process, for example, relative to BZD and z-drugs (24).

An increased emphasis on patient-centeredness could address described reasons for long-term use of BZD. International guidelines and reviews on improved medication use in general address patient-centred care dimensions and stress the importance of clinician-patient communication/cooperation, shared decision-making and information provision (25, 26). All we described above concerns the reasons of the long term use of BZD and missing information and cooperation. The aim of this paper was to investigate the perspectives of physicians, nurses, pharmacists and patients in focus groups to assess their perceptions of the reasons for long-term BZD and z-drug use and find first possible solutions of the identified difficulties.

The following research questions were addressed. First, we asked different professional groups (physicians, nurses and pharmacists) to describe long-term drug use and how they manage this situation in their daily clinical practice and from the patient's perspective. Second, we asked all of the participants about the conditions that motivated them to seek a long-term prescription and why it is problematical to discontinue use. Third, we asked for ideas, information they need, and ways to communicate and solve the problem of long-term BZD and z-drug use.

Methods

Study design

The qualitative study design is indicated to better understand the individual experience of the individual role of the participants and to discuss possible solution strategies of the negative factors (27). We used the qualitative study design based on the requirements of the standard guidelines for qualitative research (28).

Participant recruitment and setting

A qualitative study in focus group design was conducted with patients, physicians, pharmacists and nurses. The participants were eligible if they were using BZD or z-drugs for the long time period (patients) or if they were involved in the medical care process as doctor, pharmacist or nurse. Furthermore they were German speaking and physically and mentally able to take part on the focus group.

The study was performed as part of the project "Benzodiazepines and z-drugs concepts for risk reduction among older patients" sponsored by the Federal Ministry of Health. Physicians and

pharmacists were directly contacted by the medical and pharmacist association in Hamburg. Nurses were recruited from an outpatient nursing service in Hamburg. Patients were recruited at the LWL-Clinic in Lippstadt, Germany because of the existing cooperation in the context of the research project, in which patients with long-term BZD use are treated. All of the participants were volunteers and received financial compensation.

Four focus groups were conducted from June to August 2015. All applications the research team got could be included in the focus groups. There were no cancellations. Each group comprised of approximately six to eight participants. Focus groups with physicians and pharmacists were conducted at the University Medical Center Hamburg-Eppendorf. The focus group with nurses was held at the Martha-Foundation and the group with patients was conducted at the project associated partner LWL-Clinic. Each focus group lasted 120 minutes. Focus groups were moderated by a research team: S.K.(PhD) and U.V. (PD) (Center for Interdisciplinary Addiction Research Hamburg), and J.T. (BSc) (Institute for Health Services Research in Dermatology and Nursing) and A.M. (cand. PhD) (Department of Medical Psychology) at the University Medical Center Hamburg-Eppendorf.

The participants in the focus groups were informed about the research project and signed a letter of agreement. Ethical approval was obtained from the medical ethics committees of Hamburg and Muenster for the LWL-Clinic in Lippstadt (Hamburg PV4688, 27 May 2014 and Muenster 2014-330-b-S, 10 June 2014).

Data acquisition and analysis

The interview guide for the focus groups was developed based on our research questions.

- Assess views on using BZD and z-drugs for a long time
 - What could you say about the long-term use of BZD and z-drugs (e.g., reasons, symptoms and knowledge about side effects)?
 - Do you think you know enough about this medication?
- Explore barriers and changing points to reduce the long-term use of BZD and z-drugs
 - Have you ever tried to reduce the use (as patients) or initiate the reduction (as healthcare physicians) of BZD and z-drugs?
 - Does it work? If not, how would you explain that?
 - What do you think about the possible changing points in reducing the long-term use of BZD and z-drugs?

The complete interviews were audio-recorded with the participants' consent. The data were anonymised and thematically transcribed by student assistants at the University Medical Center Hamburg-Eppendorf.¹ The content analysis was performed using MAXQDA software (29), a qualitative research software programme. The software MAXQDA we used, prepares the data for the further analysis steps, in which it evaluates the transcripts electronically to develop thematically categories. Two team members (S.K. and study assistant) independently coded the transcripts from each focus groups. The most of the categories showed high consistency. Next the final codes were cross checked by a third team member (A.M). In case of lack of clarity we discussed it with our research team. We use all information of the transcripts for the analysis. When overlapping the statements, only one example was selected, which was cited.

Results

There were four focus groups consisting of physicians (N=7), pharmacists (N=6), nurses (N=7) and patients (N=8) (Table 1).

View regarding long-term use of BZD and z-drugs

Prescribers apply caution in prescribing BZD and z-drugs. Participants have reported that the long-term use of BZD and z-drugs often starts in hospitals and its prescription is continued by general physicians. The reasons for the use of these medications were sleep problems and anxiety-related symptoms, producing especially an acute crisis caused by other psychotropic drugs.

Physician 3: If a patient is in an acute crisis, I often have two options: either giving him BZD, or sending him to the clinic.

Physician 4: In the clinic, there is an even stronger tendency towards BZD, even less in line with the guideline.

Pharmacist 6: BZD (e.g., lorazepam) are often prescribed for anxiety, not to help patients fall asleep. I'd say patients only take it when they need it.

Pharmacist 2: Long-term use occurs, especially in cases of mourning and when social support is lacking. Patients receive the medication during their hospital stay, notice that they slept fine and see the physician to continue the prescription.

Nurse 4: Sleep disorders, anxiety and depression are the most common causes of long-term BZD use.

167 The continued long-term prescription of BZD and z-drugs often occurs because of
168 problematical factors in the clinical routine, such as overcrowded waiting rooms or lack of time
169 to speak with patients about their individual needs.

170 Physician 4: I have 5 minutes per patient. When one patient sits there and cries, it makes
171 me nervous and aggressive, as I know that there are 20 other patients waiting for their
172 doctor's appointment outside. These are not good conditions for making a differentiated
173 decision.

174
175 Pharmacist 1: If we refer the patient back to the physician, this is often perceived as an
176 encroachment. We're not supposed to interfere in things that don't concern us.

177
178 Nurse 3: We know it from our patients that they have seen the physician, waited 2 hours
179 and were inside for 5 minutes.

180
181 Another reason for long-term use is that many patients are already familiar with these
182 medications, and they directly demand prescriptions for BZD or z-drugs prescriptions without
183 willingly knowing about the negative aspects of the medications. In particular, pharmacists
184 observe that patients maintain a careless attitude. Nurses emphasise that most patients do not
185 demand these medications.

186 Patient 3: In my situation when I could not sleep anymore, I could not have taken up
187 information about side effects anyway. I wanted a pill so I could sleep.

188 Physician 2: I also realize that many patients know BZD, perhaps not the exact name
189 but they have some knowledge, saying: "My husband has the same pill and I
190 occasionally take some of it."

191 Nurse 3: Maybe, they do not even know what they are taking. They get it prescribed and
192 they take it. I think it has less to do with memory than with the fact that they have no
193 idea about the medication.

194
195 All of the professional groups agree that patients lack understanding about the likelihood of
196 addiction regarding long-term use of BZD and z-drugs. The drugs are fully integrated into the
197 patients' daily routine, awareness of potential problems is missing, and side effects such as
198 dizziness, unsteadiness in walking or depression are not associated with the medications. The
199 patients themselves claimed that they did not feel addicted, although they were aware that
200 consistent intake was present, and even the physicians claimed to clearly emphasise the side
201 effects.

202 Patient 5: I remember being fixed on a single pill of Lexotanil for years: no more, no
203 less. In the evening exactly 6 mg bromazepam (...) and I did not think about dependency
204 until I stopped taking the drug and noticed these withdrawal symptoms. So, I was
205 literally trapped.

206 Physician 6: Again and again, I experience that patients do not have a feeling for what
207 they are taking.

208 Pharmacist 3: Patients do not have the impetus to say: I want to get away from it. The
209 medication is integrated in their everyday lives. Patients do have no problem awareness,
210 and nobody addresses the problem, especially when they live alone.

211 Nevertheless, the pharmacist tends to critically view the physician informing the patient about
212 all types of side effects (including the dangers of addiction).

213 Pharmacist 1: As pharmacists, we have an awe of medicines and we do not experience
214 this awe in the everyday life of the patients and the physicians. ... For them, it is self-
215 evident. When I am hungry, I eat a piece of bread. When I have a headache, I take a pill.
216 When I cannot sleep I take a pill. That's it.

217 Nurses described that many patients could not say why they had received their medication after
218 their appointment with the physician. Perhaps they had not been informed because of the brief
219 consultation time.

220 Nurse 4: (...) especially the older ladies and gentlemen, they are happy if they had seen
221 the physician and left with a prescription of a new medication. And once they are asked
222 what the physician explained to them, they say it was too fast and they had no time to
223 ask questions.

224

225 *Barriers and changing points to reduce the long-term use of BZD and z-drugs*

226 Nearly all of the interviewed patients had the experience of receiving BZD over a long to very
227 long period, without any difficulties, and then suddenly and inexplicably, they were denied the
228 prescription or they were urged to discontinue the medication. There were no preparatory
229 discussions or jointly made decisions, according to them.

230 Patient 4: I have taken the medication for years and subsequently increased the dosage
231 [because of husband's care and death]. One day, the physician, who had been
232 prescribing the medications, said, "I think the medications needs to be withdrawn."

233 While physicians and some nurses tend to neither initiate discontinuing medications among
234 very old patients nor discuss the dangers of addiction, pharmacists believe discontinuing the
235 drugs is beneficial at any stage of life. Pharmacists also report that general physicians often
236 abruptly stop prescribing, without suggesting a more gradual discontinuation process. Based on
237 this experience, they recommend and motivate their customers to contact a psychiatrist, who
238 can initiate and support a qualified stepwise reduction.

239 Pharmacist 2: If patients are aware of the problem, we encourage them to find another
240 physician (psychiatrist) who can competently advise discontinuation of drug use.

Physician 6: I have a patient (woman, 85 years), I have been prescribing drugs to for years and I will continue prescribing BZD to her for the rest of her life. I do not see the point to discontinue.

Nurse 1: Discontinuation rarely happens and is very difficult particularly in older people. Patients start asking: “Where is half my pill for the night?” or they tell me: “I cannot sleep without it.” There is no possibility of discontinuing the medication because they insist on this pill, whether they really need it or not.

Alternative treatments were not discussed, and in one case, they were denied. Pharmacists believe that if prescribers with further experience and knowledge of, for instance, homeopathy or palliative medicine, manage their patients more thoroughly, they would be more likely to oversee attempts at discontinuation of drug use.

Pharmacist 2: Being a physician includes addressing alternative treatment options. I think that this is a problem for many physicians.

Discussion

Summary

In the four focus groups with patients, physicians, pharmacists and nurses, we identified that the primary reasons for prescribing BZD and z-drugs are often sleep problems, anxiety symptoms and individual crises, and the initial drug use is often in an acute hospital setting. The reasons for transitioning to long-term drug use are varied. Patients are often not notified about the potential risks and side effects when they initially receive the drug. Often patients do not know who to contact when the drug use exceeds the expiration date nor do they know with whom to discuss medical issues when symptoms occur. The majority of the patients do not feel that using this medication is a problem. Physicians and patients see the responsibility for the use of BZD in the respective other’s hand. Furthermore, there is often a lack of resources, time or specific knowledge regarding how to address sleep- or anxiety-related symptoms in older patients. Noticing reckless drug prescriptions and intake behaviours, pharmacists often inform patients and motivate them to discontinue the medication. Nonetheless, pharmacists are hesitant to contact the physician. Nurses noticing the problematic BZD and z-drug use often feel unsure and lack competency and knowledge to inform patients or initiate discontinuation of the medication.

To our knowledge, this qualitative study is the first of its kind comprising the perception of patients as well as different health care professionals on long-term use or prescription of BZD and z-drugs. Same as previous studies exploring BZD use from single perspectives, we conclude long-term intake to be an ongoing problem particularly in older patients (1, 6).

Although physicians seem to be more cautious in prescribing medications, further strategies need to be developed to tackle inappropriate long-term intake. Therefore, we should address that physicians do not know of appropriate treatment alternatives, that patients have insufficient knowledge on health risks due to long-term intake of BZD, and that different professions insufficiently collaborate.

On the basis of reported reasons for long-term use and barriers to the guideline-compliant prescription, recommendations for the improvement in the care process can be derived. Recommendations are based on the principles of patient-centred care, an approach in health care which focuses on the individual needs and values of the patient, trying to improve the general quality of the care process (30). The integrated model of patient-centeredness described by Scholl et al. (31) includes 15 dimensions of patient-centred care, many of which could be referred to in order to improve BZD use and prescription in the older population.

The results from the focus groups support the view that present difficulties in health care may be solved by changing the perceptions of one's proper role in the care process. On the physician side, there is an evident need for improved clinician-patient communication, a determined facilitator of patient-centred care. It is necessary to actively involve patients in the treatment process. Patients ask for comprehensive information and discussions with their physician, a more active role in treatment and support for receiving self-management (32). Self-management education is particularly important for older patients to enable them to handle their symptoms (33). All of the patients interviewed were unable to recall such a talk, while believing that comprehensive clinician-patient communication would have prevented inappropriate use of BZD. Many studies have linked patient information, the inclusion of patients in the treatment process and improved clinician-patient-communication behaviour with the health condition and health-related quality of life (34-36). Joint consideration about the best course of treatment should form the primary focus, and several evidence-based communication methods facilitate that process.

Furthermore, communication between different health care professionals is needed to ensure coordination and continuity of care, another facilitator for patient-centred care. An active interaction of all stakeholders, open communication and a consensual clear line of treatment is suggested in order to best meet the need of the individual patient (26, 27). This includes the transition between inpatient and outpatient care as well as the coordination of care in the outpatient setting.

The results from the focus groups indicate that pharmacists and nurses are engaged closely with patients. The close relationship between pharmacist and patient is so far left underutilized for the optimization of the prescription. Pharmaceutical expertise rarely shapes and impacts a physician's decision-making. Pharmacists express unease about contacting physicians and discussing problematic prescription issues. They also worry that informing the patients about prescription problems might interfere with the physician's advice and might cause the patient-physician relationship to become distant or strained, thus creating potential conflict. Active exchange between both groups should allow the pharmacist to call the physician, in cases of a problematic or complex prescription. Arranging a time to discuss specific questions may be an option, in which the patient's health will be the primary focus. This change of action and thinking could result in shared responsibility and improved coordination and continuity of care.

The results from the focus groups also suggest room for improvement in nursing. Nurses are willing to assume more responsibility and play a more active part in medicinal treatment, serving as a link between physicians and patients. While case conferences may be created by recapping the documentation of a complex course, professional exchange may occur between the person in charge of the nursing team and a physician colleague. The subsequent responsibility of passing on conference results lies with the respective disciplines. These steps create benefits for all parties concerned. Physicians can transfer parts of their expertise to nursing, thereby sharing some of the responsibility while retaining a close watch. Nurses, meanwhile, gain knowledge and skills allowing them to handle specific medicinal problems, and they assume increased responsibility for the patient. They may reflect about the benefits and limitations of medicinal treatment, and they can support the patient in mastering the difficulties at hand. Communication and cooperation across all parties ensure successful treatment of older patients and are already a part of the international guidelines for increasing the quality of healthcare systems (1).

Comparison with existing literature

Training to achieve communication and explicit collaboration with other specialists in the field of deprescribing BZD and z-drugs in the aged population is needed (23). Furthermore, previous studies have produced sophisticated and multifaceted concepts that address cooperation among the various parties, improve educational activities, and exchange communication with patients (24, 37). Collaborative team-based models can improve safe medication use and treat the symptoms (38). This example of multistrategic approaches highlights the benefits of care for older patients, showing a significant reduction in BZD use, while successfully promoting new

non-medical alternatives (39). Those concepts could be transferred and integrated into ambulatory care in Germany.

Assisting and supporting patients in drug withdrawal is possible in several ways. While some patients may seem to require a lot of effort, several studies have shown that patient-centred care combined with a specific method for drug discontinuation can reduce and stop BZD use (21, 40).

Strengths and limitations

The present study has several strengths. First, four different and very important perspectives on the problem of long-term use of BZD and z-drugs were presented. Second, the problems were identified and various practical options were considered with the agreement and support for all interviewed parties. Third, the sample size of each focus group was appropriate according to the method.

There are several limitations in our study. First, the recruitment of the participants proved to be difficult. It is, therefore, assumed that the participants took part in the study because of the financial incentive. As research team we could not completely control about who and how many participants were invited. There is a likelihood of selection bias. The sample was a convenience sample recruited through several pathways. We also do only capture a sample size and gender of the health care professionals. Second, there is a limitation regarding the gender (more women) of the sample size. Third in the focus group, we did not successfully discuss the issues of reducing the long-term use of BZD and z-drugs. Future research is warranted to produce an additional perspective of this matter. Fourth, we focused on BZD and z-drug use in old age, and we did not consider important issues such as polypharmacy, physical illness or social situation. Fifth, we tried to minimize the bias of the personality of the moderator by providing a structured steps protocol of questions we asked and also by discussing any abnormalities while the interviews. Nevertheless there is a moderator bias existed.

Implications for Research and/or practice

Those involved in the healthcare system, namely, nurses, physicians, pharmacists and patients, play increasingly interdependent roles. Problems arise every day that do not have easy or singular solutions. Leaders who merely give directions and expect them to be followed will not succeed in this environment. What is needed is a style of leadership that involves working with

others as full partners in a context of mutual respect and collaboration. For this are new evidence based approaches to better communication and collaboration between the different health care professionals needed. A systematic review is needed to get knowledge about all existed intervention that focus the long-term use of BZD in elderly and combined approaches for the stakeholders. Physicians, pharmacists and nurses must work together to break down the walls of hierarchical silos and hold each other accountable for improving quality and decreasing preventable adverse events and medication errors. Future research should put the attention on the deeper description of the special and individual factors of the health care professionals (e.g. age, years working). All of these players must display the ability to adapt to the continually evolving dynamics of the healthcare system. There is a need of more scientific research to better understand which strategies are most effective and could be implement in clinical daily routine.

Acknowledgements

We are grateful to all of the participants who take part in the focus group interviews.

386 **References**

- 387 1. Curkovic M, Dodig-Curkovic K, Eric AP, Kralik K, Pivac N. Psychotropic medications in older
388 adults: a review. *Psychiatr Danub*. 2016;28(1):13-24.
- 389 2. Mehdi T. Benzodiazepines Revisited. *British Journal of Medical Practitioners*. 2012;5(1).
- 390 3. Gallagher H. Addressing the Issue of Chronic, Inappropriate Benzodiazepine Use: How Can
391 Pharmacists Play a Role? *Pharm*. 2013;1(2):65-93.
- 392 4. Holzbach R. Benzodiazepin-Langzeitgebrauch und -abhängigkeit. *Fortschr Neurol Psychiatr*.
393 2010;78:425 - 34.
- 394 5. Smink B, Egberts ACG, Lusthof KJ, Uges DRA, de Gier J. The Relationship between
395 Benzodiazepine Use and Traffic Accidents. *CNS Drugs*. 2010;24(8):639-53.
- 396 6. Olfson M, King M, Schoenbaum M. Benzodiazepine use in the United States. *JAMA Psychiatry*.
397 2015;72(2):136-42.
- 398 7. Wolter DK. Themenschwerpunkt: Schlaf- und Beruhigungsmittel im Alter. *Z Klin Psychol*
399 *Psychopathol Psychother*. 2008;56(1):19-25.
- 400 8. Ray WA, Griffin MR, Downey W. Benzodiazepines of Long and Short Elimination Half-life and
401 the Risk of Hip Fracture. *JAMA* 1989;262(23):3303-7.
- 402 9. Rummans TA, Davis JR LJ, Morse RM, Ivnik RJ. Learning and Memory Impairment in Older,
403 Detoxified, Benzodiazepine-Dependent Patients. *Mayo Clin Proc*. 1993.
- 404 10. McAndrews MP, Weiss RT, Sandor P, Taylor A, Carlen PL, Shapiro CM. Cognitive effects of long-
405 term benzodiazepine use in older adults. *Hum Psychopharmacol*. 2002;18(1):51-7.
- 406 11. Cumming RG, Le Couteur DG. Benzodiazepines and Risk of Hip Fractures in Older People. A
407 Review of the Evidence. *CNS Drugs*. 2003;17(11):825-37.
- 408 12. Clyne B, Bradley MCH, C.M. , Clear D, McDonnell R, Williams D, Fahey T, et al. Addressing
409 potentially inappropriate prescribing in older patients: development and pilot study of an intervention
410 in primary care (the OPTI-SCRIPT study). *BMC Health Servie Research*. 2013;13(307).
- 411 13. Cook JM, Biyanova T, Masci C, Coyne JC. Older patient perspectives on long-term anxiolytic
412 benzodiazepine use and discontinuation: a qualitative study. *J Gen Intern Med*. 2007;22(8):1094-100.
- 413 14. Anthierens S, Habraken H, Petrovic M, Deveugele M, De Maeseneer J, Christiaens T. First
414 benzodiazepine prescriptions: Qualitative study of patients' perspectives. *Can Fam Physician*.
415 2007;53(7):1200-1.
- 416 15. Anthierens S, Habraken H, Petrovic M, Christiaens T. The lesser evil? Initiating a
417 benzodiazepine prescription in general practice. *Scand J Prim Health Care*. 2007;25(4):214-9.
- 418 16. Parr JM, Kavanagh DJ, Young RM, McCafferty K. Views of general practitioners and
419 benzodiazepine users on benzodiazepines: a qualitative analysis. *Soc Sci Med*. 2006;62(5):1237-49.
- 420 17. Perodeau G, Grenon E, Grenier S, O'Connor K. Systemic model of chronic benzodiazepine use
421 among mature adults. *Aging Ment Health*. 2016;20(4):380-90.
- 422 18. Turnheim K. Drug therapy in the elderly. *Exp Gerontol*. 2004;39(11-12):1731-8.
- 423 19. Brett J, Murnion B. Management of benzodiazepine misuse and dependence. *Aust Prescr*.
424 2015;38(5):152-5.
- 425 20. Tjagvad C, Clausen T, Handal M, Skurtveit S. Benzodiazepine prescription for patients in
426 treatment for drug use disorders: a nationwide cohort study in Denmark, 2000–2010. *BMC Psychiatry*.
427 2016;16:168.
- 428 21. Martin P, Tamblyn R, Ahmed S, Tannenbaum C. An educational interventon to reduce the use
429 of potentially inappropriate medications among older adults (EMPOWER study): protocol for a cluster
430 randomized trial. *TRIALS*. 2013;14(80).
- 431 22. Farrell B, Shamji S, Dalton D. Managing chronic diseases in the frail elderly: More than just
432 adhering to clinical guidelines. *Can Pharm J*. 2014;147(2):89-96.
- 433 23. Schuling J, Gebben H, Veehof LJ, Haaijer-Ruskamp FM. Deprescribing medication in very elderly
434 patients with multimorbidity: the view of Dutch GPs. A qualitative study. *BMC Fam Pract*. 2012;13:56.

24. Forsetlund L, Eike MC, Gjerberg E, Vist GE. Effect of interventions to reduce potentially inappropriate use of drugs in nursing homes: a systematic review of randomised controlled trials. *BMC Geriatr.* 2011;11:16.
25. Legare F, Stacey D, Turcotte S, Cossi MJ, Kryworuchko J, Graham ID, et al. Interventions for improving the adoption of shared decision making by healthcare professionals. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;9.
26. Newman R, Johnson C. Prescribing drugs of dependence in general practice, Part B Benzodiazepines. *Aust Fam Physician.* 2015.
27. Wilkinson S. Focus group methodology: a review. *Int J Soc Res Methodol.* 1998;1(3):181-203.
28. Tong A, Sainsbury P, Craig J. Consolidated criteria for reporting qualitative research (COREQ): a 32-item checklist for interviews and focus groups. *Int J Qual Health Care.* 2007;19(6):349-57.
29. MAXQDA. Software für qualitative Datenanalyse. In: Software V, editor. *Sozialforschung GmbH, Berlin, Deutschland* 1989-2016.
30. Institute of Medicine Committee on Quality of Health Care in A. *Crossing the Quality Chasm: A New Health System for the 21st Century.* Washington (DC): National Academies Press (US). Copyright 2001 by the National Academy of Sciences. All rights reserved.; 2001.
31. Scholl I, Zill JM, Harter M, Dirmaier J. An integrative model of patient-centeredness - a systematic review and concept analysis. *PLoS One.* 2014.
32. de Silva D. Evidence: Helping people help themselves A review of the evidence considering whether it is worthwhile to support self-management. *Prev Med.* 2011.
33. Bodenheimer T, Lorig K, Holman H, Grumbach K. Patient self-management of chronic disease in primary care. *JAMA.* 2002;288(19):2469-75.
34. Rao JK, Anderson LA, Inui TS, Frankel RM. Communication Interventions Make A Difference in Conversations Between Physicians and Patients: A Systematic Review of the Evidence. *Med Care.* 2007;45(4):340-9.
35. Farmer AP, Legare F, Turcot L, Grimshaw J, Harvey E, McGowan JL, et al. Printed educational materials: effects on professional practice and health care outcomes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008(3):Cd004398.
36. Mugunthan K, McGuire T, Glasziou P. Minimal interventions to decrease long-term use of benzodiazepines in primary care: a systematic review and meta-analysis. *Br J Gen Pract.* 2011;61(590):e573-8.
37. Grimshaw JM, Shirran L, Thomas R, Mowatt G, Fraser C, Bero L, et al. Changing provider behavior: an overview of systematic reviews of interventions. *Med Care.* 2001;39(8 Suppl 2):li2-45.
38. Furbish SML, Kroehl ME, Loeb DF, Lam HM, Lewis CL, Nelson J, et al. A Pharmacist-Physician Collaboration to Optimize Benzodiazepine Use for Anxiety and Sleep Symptom Control in Primary Care. *J Pharm Pract.* 2017;30(4):425-33.
39. Dollman WB, Leblanc VT, Stevens L, O'Connor P J, Roughead EE, Gilbert AL. Achieving a sustained reduction in benzodiazepine use through implementation of an area-wide multi-strategic approach. *J Clin Pharm Ther.* 2005;30(5):425-32.
40. Tannenbaum C, Martin P, Tamblyn R, Benedetti A, Ahmed S. Reduction of inappropriate benzodiazepine prescriptions among older adults through direct patient education: the EMPOWER cluster randomized trial. *JAMA Intern Med.* 2014;174(6):890-8.

5 Zusammenfassung auf Deutsch und auf Englisch

Zusammenfassung

Vor dem Hintergrund der hohen Zahl der leitlinienabweichenden Einnahmen von BZD und Z-Substanzen unter älteren Menschen, ist es von hoher Relevanz, die Versorgungssituation der Betroffenen zu verbessern. Dabei ist die Erforschung der Einflussfaktoren auf die Langzeiteinnahme unabdingbar. Das fundierte Wissen trägt zum besseren Verständnis der Situation bei und erlaubt, neue Lösungsansätze zu entwickeln. Einer der Ansätze ist das Modell der patientenzentrierten Versorgung. Dieses zielt unter anderem auf die Veränderung der Kommunikations- und Interaktionsprozesse sowohl zwischen Patienten und Behandlern als auch zwischen den Behandler untereinander ab. Das Ziel der vorliegenden kumulativen Dissertation war es, einen Beitrag zum Erkenntnisgewinn über die Langzeitverschreibung von BZD und Z-Substanzen bei älteren Menschen zu leisten und bezogen auf die Dimensionen der patientenzentrierten Versorgung einen möglichen Ansatz zur Verbesserung der Verschreibungssituation zu untersuchen.

Die Ergebnisse der kumulativen Dissertation zeigen, dass der häufigste Grund der Langzeiteinnahme die Schlafstörung ist. Absetzversuche werden häufig vermieden. Dies geschieht zum einen aus Angst vor der Rückkehr der Symptome und zum anderen durch die – aus Patientensicht – fehlende professionelle Begleitung sowie durch einen Mangel an Alternativen seitens der Behandler. Arbeitslosigkeit und der allgemein problematische Medikamentenkonsum sind mit der Langzeiteinnahme assoziiert. Die patientenzentrierten Angebote zur Vermeidung der Langzeitverschreibung und -einnahme von BZD und Z-Substanzen zielen insbesondere auf die Aufklärung der Patienten, Verbesserung der Arzt-Patienten-Beziehung und Erweiterung von kommunikativen und interaktionellen Fähigkeiten der Behandler ab. Die Qualität der untersuchten Angebote ist noch unzureichend. Es konnte gezeigt werden, dass eine Verbesserung der interaktionellen Ebene unter den Behandlern aus verschiedenen Versorgungsstrukturen (Apotheken, Ärzte, Pflegeeinrichtungen) zur Vermeidung von Langzeitverschreibungen von BZD und Z-Substanzen führen kann.

Der Bedarf nach Entwicklung spezifischer Fortbildungsangebote für das Fachpersonal sowie Förderung des interdisziplinären Austausches unter den Kollegen wurde deutlich. Ältere Patienten äußern den Wunsch nach mehr Informationen zu medikamentöser Behandlung und professionelle Hilfe beim Absetzen von leitlinienabweichender Medikation. Hinweise auf nicht-medikamentöse Therapien, Einbezug der Bedürfnisse des Patienten und ein klarer Therapieplan sind von großer Bedeutung.

Abstract

In view of the fact that a large amount of BZD and Z-drugs are taken in non-regulatory ways by the elderly, it is particularly relevant to improve the care situation of those affected. An investigation into the factors influencing their long-term use is therefore indispensable. Sound knowledge contributes to a better understanding of the situation and allows new approaches to be developed. One of these approaches is the patient-centered care model. Among other things, this aims to change the communication and interaction processes both among patients and practitioners as well as among those treating each other. The aim of the present cumulative dissertation was to contribute to gaining insights into the long-term prescribing of BZD and Z-drugs in the elderly and to investigate a possible approach to improving the prescription situation with regard to the dimensions of patient-centered care.

The results of the cumulative dissertation show that the most common reason for long-term use in the elderly is sleep disorder. Attempts to withdraw medicine tend to be avoided, for fear of a) the symptoms coming back and b) a lack of professional support or presentation of alternatives by the treating physician, from the patient's point of view. The person responsible for the prescription and long-term use of BZD and Z-drugs is the primary care physician. Unemployment and generally problematic drug use are associated with long-term use. Patient-centered proposals to avoid the long-term prescribing and taking of BZD and Z-drugs are particularly aimed at the education of patients, the improvement of doctor-patient relationships and the extension of the communicative and interactional abilities of the treatment providers. The quality of the examined proposals is still insufficient. It could be seen that an improvement to the level of interaction among practitioners from various care structures (pharmacists, doctors, care facilities) can lead to the avoidance of long-term prescriptions of BZD and Z-drugs.

The need to develop specific training opportunities for specialist staff and promote interdisciplinary interaction among colleagues became apparent. The reasons and causes of the symptoms should be determined in the doctor-patient interview. Indications of non-drug therapies, joint decision-making, inclusion of the patient's needs and a clear treatment plan are of great importance. Interventions on patient information, improvement of doctor-patient communication and change of interdisciplinary work should be systematically evaluated.

6 Erklärung des Eigenanteils an den Publikationen

Die vorliegende kumulative Dissertation wurde von der Promovierenden eigenständig verfasst und besteht aus vier Publikationen. Alle Publikationen wurden am Institut für Medizinische Psychologie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf in Kooperation mit dem Zentrum für Interdisziplinäre Suchtforschung der Universität Hamburg erstellt. Die Promovierende war an der Durchführung der beschriebenen Studien und an deren Veröffentlichung beteiligt. Die detaillierte Beschreibung der eigenen Leistungen ist im Folgenden dargestellt.

Publikation 1 – Mokhar A, Topp J, Härter M, Schulz H, Kuhn S, Verthein U, Dirmaier J. (2018). Patient-centered care interventions to reduce the inappropriate prescription and use of benzodiazepines and z-drugs: a systematic review. *PeerJ* 6:e5535 <https://doi.org/10.7717/peerj.5535>.

a) Konzeption des Studiendesigns, b) Auswahl der Ein- und Ausschlusskriterien, c) Durchführung der Literatursuche, d) Begutachtung aller in der Suche identifizierten Studien, e) Qualitätsbewertung, f) Auswertung und Interpretation der Ergebnisse, g) Konzeption und Verfassen des Manuskriptes, h) Erstellen der Tabellen, i) Hauptverantwortung im Publikationsprozess und für die Überarbeitungen im Gutachterprozess

Publikation 2 – Verthein U, Kuhn S, Holzbach R, **Mokhar A**, Dirmaier J, Härter M, Reimer J. (2018). Ursachen und Hintergründe der Langzeiteinnahme von Benzodiazepinen und Z-Substanzen bei älteren Patienten. *Gesundheitswesen*. Georg Thieme Verlag KG Stuttgart. New York. <https://doi.org/10.1055/a-0719-5096>.

a) Unterstützung bei Datengewinnung, b) Interpretation der Ergebnisse, c) Verfassen des Manuskriptes

Publikation 3 – **Mokhar A**, Tillenburg N, Dirmaier J, Kuhn S, Härter M, Verthein U. (2018). Potentially inappropriate use of benzodiazepines and z-drugs in the older population—analysis of associations between long-term use and patient-related factors. *PeerJ* 6:e4614 <https://doi.org/10.7717/peerj.4614>.

a) Konzeption des Studiendesigns, b) Durchführung der Datenanalyse, c) Interpretation der Ergebnisse, d) Konzeption und Verfassen des Manuskriptes, e) Erstellen der Tabellen

len für das Manuskript, f) Hauptverantwortung im Publikationsprozess und für die Überarbeitungen im Gutachterprozess

Publikation 4 – Mokhar A, Kuhn S, Topp J, Dirmaier J, Härter M, Verthein U. (2018). Long-term use of benzodiazepines and z-drugs: a qualitative study of patients' and health care professionals' perception and possible levers for change. *The British Journal of General Practice Open*. (im Druck).

a) Konzeption des Studiendesigns, b) Teilnehmerrekrutierung, c) Durchführung der Datenerhebung, d) Durchführung der Datenanalyse, e) Interpretation der Ergebnisse, f) Konzeption und Verfassen des Manuskriptes, g) Erstellen der Tabellen für das Manuskript, h) Hauptverantwortung im Publikationsprozess und für die Überarbeitungen im Gutachterprozess

7 Danksagung

Ohne die Unterstützung zahlreicher Personen hätte meine Dissertation in dieser Form nicht realisiert werden können. Für die vielfältig erfahrene Hilfe möchte ich mich an dieser Stelle sehr herzlich bedanken.

Mein besonderer Dank gilt zunächst Prof. Dr. Dr. Martin Härter, der meine Arbeit stets mit viel Verständnis unterstützt hat. Seine hilfreichen und professionellen Hinweise haben zum Realisieren dieser Dissertation maßgeblich beigetragen. Für konstruktive Anregungen, das Interesse an meiner Promotion und für die zahlreichen fachlichen Diskussionen danke ich ebenso PD Dr. Uwe Verthein, der meine Doktorarbeit als zweiter Gutachter betreut hat. Weiterhin gilt mein Dank PD Dr. Jörg Dirmaier für seine geduldige Betreuung meiner Dissertationsschritte und seine fachlichen Rückmeldungen. Bei Prof. Holger Schulz bedanke ich mich für seine wertvollen Anregungen in den jährlichen Thesis-Komitee-Sitzungen. Für die Bereitschaft ein Teil der Prüfungskommission zu sein und meine Arbeit zu begutachten, bedanke ich mich bei Prof. Dr. Hans-Helmut König.

Meinen Kolleginnen Dr. Silke Kuhn und Janine Topp bin ich für ihre fachliche, persönliche und motivierende Unterstützung sehr dankbar. Herzlicher Dank gilt den studentischen Hilfskräften und Praktikantinnen Alena Strukava, Donika Videva, Niklas Tillenburg, Christina Hirschmann, Nurcan Kurt und Eva Christalle. Ein großer Dank gilt den Studienteilnehmern, ohne deren Teilnahme keine neuen wissenschaftlichen Erkenntnisse und diese Dissertation nicht möglich wären.

Anschließend möchte ich meiner Familie und meinen Freunden danken, dass sie nie den Glauben an mir verloren haben. Bei Anne Laux, Werner Vogel, Monika Bullinger und Dieter Naber möchte ich mich für ihre großzügige Unterstützung während meines gesamten akademischen Werdegangs ganz herzlich bedanken.

Ein ganz besonderer Dank gebührt meinem zukünftigen Mann Patrick Pott, dass er mir fortlaufend die Kraft für diese Arbeit gegeben hat, mich im Erreichen meiner Ziele unermüdlich unterstützt hat und stets für eine gesunde Work-Life-Balance in meinem Leben gesorgt hat. Ihm ist diese Arbeit gewidmet.

8 Lebenslauf

Lebenslauf wurde aus datenschutzrechtlichen Gründen entfernt.

9 Eidesstattliche Erklärung

Eidesstattliche Versicherung *[als letztes Blatt in die Dissertation einzubinden]*

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

A. MokheS

Unterschrift:.....