



# Sachbericht

---

Prävalenz, Trends und gesundheitsrelevante Folgen des Gebrauchs psychoaktiver Substanzen (Psychopharmaka, Schmerzmittel, Alkohol) im Alter. Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland Welle1, 2008-2011 (DEGS1) und des Bundes-Gesundheitssurveys 1997-1999 (BGS98)

# Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis .....	1
1. Projekttitle und Verantwortliche .....	5
2. Zusammenfassung.....	6
3. Studienergebnisse .....	9
3.1 Prävalenz und Determinanten des Gebrauchs psychoaktiver Substanzen bei Älteren in Deutschland - Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland 2008-2011 (DEGS1).....	9
3.1.1 Problemhintergrund und Wissensstand .....	9
3.1.2 Ziele.....	11
3.1.3 Methodik.....	11
3.1.4 Ergebnisse .....	15
3.1.5 Diskussion .....	29
3.1.6 Stärken und Limitationen unserer Studie .....	31
3.1.7 Schlussfolgerungen .....	32
3.2 Zeitliche Veränderungen in der Prävalenz von Psychopharmaka-Gebrauch und Alkoholkonsum bei Älteren zwischen 1997-1999 und 2008-2011. Ergebnisse von BGS98 und DEGS1 .....	33
3.2.1 Problemhintergrund und Wissensstand .....	33
3.2.2 Ziele.....	34
3.2.3 Methodik.....	35
3.2.4 Ergebnisse .....	37
3.2.5 Diskussion .....	45
3.2.6 Stärken und Limitationen .....	50
3.2.7 Schlussfolgerung .....	50
3.3 Psychopharmaka-Gebrauch und Sturz bei Älteren in Deutschland - Ergebnisse von DEGS1 .....	51
3.3.1 Problemhintergrund und Wissensstand .....	51
3.3.2 Ziele.....	52
3.3.3 Methodik.....	52
3.3.4 Ergebnisse .....	55
3.3.5 Diskussion .....	65
3.3.6 Stärken und Limitationen .....	67
3.3.7 Schlussfolgerungen .....	67

3.4	Zusammenhang zwischen dem Gebrauch psychotroper Arzneimittel (Opioide, Benzodiazepine, Antipsychotika, Antidepressiva) und Mortalität bei Älteren. Ergebnisse des Mortalitäts-Follow-Ups des BGS98 .....	70
3.4.1	Problemhintergrund und Wissensstand .....	70
3.4.2	Ziele.....	71
3.4.3	Methodik.....	71
3.4.4	Ergebnisse .....	75
3.4.5	Diskussion .....	81
3.4.6	Stärken und Limitationen .....	84
3.4.7	Schlussfolgerungen .....	85
3.5	Abkürzungsverzeichnis .....	86
4.	Diskussion der Ergebnisse, Gesamtbeurteilung .....	87
4.1	Ethische Überlegungen .....	91
4.2	Gender Mainstreaming Aspekte .....	92
5	Durchführung, Arbeits- und Zeitplan .....	92
6	Verbreitung und Öffentlichkeitsarbeit der Projektergebnisse.....	97
7	Verwertung der Projektergebnisse .....	98
8	Publikationsverzeichnis .....	99
9	Anlagen.....	101
10	Literaturangabe .....	102

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Studienpopulation, Prävalenz von Psychopharmaka-Gebrauch und Alkoholkonsum bei 60-79-Jährigen nach soziodemographischen/sozioökonomischen und gesundheitsrelevanten Faktoren. Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland 2008-2011 (DEGS1)

Tabelle 2: Psychopharmaka-Gebrauch nach spezifischen Subgruppen bei 60-79-Jährigen. Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland 2008-2011 (DEGS1)

Tabelle 3: Prävalenz des Gebrauchs spezifischer Psychopharmaka bei 60-79-Jährigen nach soziodemographischen/sozioökonomischen und gesundheitsrelevanten Merkmalen. Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland 2008-2011 (DEGS1)

Tabelle 4: Alkoholkonsum unter Personen mit Psychopharmaka-Gebrauch insgesamt und in Psychopharmaka-Subgruppen im Alter von 60–79 Jahren. Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland 2008-2011 (DEGS1)

Tabelle 5: Wahrscheinlichkeit des Psychopharmaka-Gebrauchs und Alkoholkonsums der 60-79-Jährigen insgesamt und in spezifischen Psychopharmaka-Subgruppen. Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland 2008-2011 (DEGS1)

Tabelle 6: Deskriptive Charakteristika der 60-79-jährigen Studienpopulationen. Nationale Gesundheitssurveys BGS98 (1997-1999) und DEGS1 (2008-2011)

Tabelle 7: Veränderungen in der Prävalenz des Psychopharmaka-Gebrauchs und des Alkoholkonsums bei 60-79-Jährigen in Deutschland. Nationale Gesundheitssurveys BGS98 (1997-99) und DEGS1 (2008-11)

Tabelle 8: Zeitliche Veränderungen in der Prävalenz des Gebrauchs spezifischer Psychopharmaka-Subgruppen bei 60-79-Jährigen in Deutschland. Nationale Gesundheitssurveys BGS98 (1997-99) und DEGS1 (2008-11)

Tabelle 9: Deskriptive Charakteristika der Studienpopulation. Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland 2008-2011 (DEGS1)

Tabelle 10: Prävalenz<sup>1</sup> des Gebrauchs von Psychopharmaka und von potentiell Sturzrisiko-erhöhenden Arzneimitteln bei älteren Erwachsenen mit und ohne Sturz. Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland 2008-2011 (DEGS1)

Tabelle 11: Assoziation zwischen Psychopharmaka-Gebrauch und Sturzrisiko. Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland 2008-2011 (DEGS1)

Tabelle 12: Assoziation zwischen Psychopharmaka-Gebrauch und der Wahrscheinlichkeit für wiederholte Stürze. Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1)

Tabelle 13: Charakteristika der Studienpopulation. Mortalitäts-Follow-Up BGS98.

Tabelle 14: Rohe Mortalitätsraten (MR) und Mortalitäts-Raten-Ratio (MMR) bei Anwendung spezifischer psychotroper Arzneimittelgruppen. Mortalitäts-Follow-Up. BGS98

Tabelle 15: Hazard Ratio (HR) der allgemeinen Mortalität bei Anwendung spezifischer psychotroper Arzneimittelgruppen. Mortalitäts-Follow-Up. BGS98

## **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Prävalenz des Psychopharmaka-Gebrauchs und Alkoholkonsums bei 60-79-Jährigen: Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland 2008-2011 (DEGS1)

Abbildung 2: Prävalenz des Langzeitgebrauchs von Psychopharmaka bei 60-79-Jährigen in Deutschland. Nationale Gesundheitssurveys BGS98 (1997-99) und DEGS1 (2008-11)

Abbildung 3a: Psychopharmaka-Gebrauch und riskantes Trinken bei 60-79-Jährigen in Deutschland nach Geschlecht, Sozialstatus und selbst eingeschätztem Gesundheitsstatus. Nationale Gesundheitssurveys BGS98 (1997-99) und DEGS1 (2008-11)

Abbildung 3b: Anwendung von Antidepressiva, Benzodiazepinen und Opioid-haltigen Analgetika bei 60-79-Jährigen in Deutschland nach Geschlecht, Sozialstatus und selbst eingeschätztem Gesundheitsstatus. Nationale Gesundheitssurveys BGS98 (1997-99) und DEGS1 (2008-11)

Abbildung 4: Kaplan-Meier Überlebenskurven bei Personen mit Anwendung von Opioiden, Antipsychotika, Antidepressiva und Benzodiazepinen im Vergleich zu Personen ohne Anwendung. Mortalitäts-Follow-Up, BGS98

## 1. Projekttitle und Verantwortliche

**Prävalenz, Trends und gesundheitsrelevante Folgen des Gebrauchs psychoaktiver Substanzen (Psychopharmaka, Schmerzmittel, Alkohol) im Alter. Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland Welle1, 2008-2011 (DEGS1) und des Bundes-Gesundheitssurveys, 1997-1999 (BGS98)**

Förderkennzeichen: ZMVI5-2514DSM217

Leitung:

Dr. Hildtraud Knopf, RKI

Projektmitarbeitende: Dr. Yong Du, RKI; Ingrid-Katharina Wolf MPH, RKI

Kontaktdaten:

Dr. Hildtraud Knopf,

Robert Koch-Institut, Abteilung Epidemiologie und Gesundheitsmonitoring,

General-Pape-Straße 62-64, 12101 Berlin

Tel.: 030-18754-3213, Mail: [knopfh@rki.de](mailto:knopfh@rki.de)

Laufzeit: Oktober 2014 – November 2016, kostenneutrale Laufzeitverlängerung bis Juni 2017

Fördersumme: 159.908,- Euro

## 2. Zusammenfassung

### Ziele

Ziele der vorliegenden Studie waren, 1. Prävalenz und Determinanten des Gebrauchs psychoaktiver Substanzen (Psychopharmaka und Alkohol), 2. deren zeitliche Entwicklung, 3. den Zusammenhang zwischen Psychopharmaka-Einnahme und Sturz sowie 4. zwischen dem Gebrauch psychotroper Arzneimittel (Opioide, Antipsychotika, Antidepressiva und Benzodiazepine) und Mortalität zu analysieren.

### Methodik

Studienteilnehmende waren Frauen und Männer im Alter von 60 bis 79 Jahren aus zwei bundesweiten Gesundheitssurveys (Bundes-Gesundheitssurveys 1998 [BGS98] und Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland 2008-2011 [DEGS1]), die mit vergleichbarer Methodik durchgeführt wurden. Von den 60- bis 79-Jährigen wurden nur Teilnehmende mit gültigen Angaben zum Arzneimittelgebrauch (BGS98: N=1.606; DEGS1: N=2.501) eingeschlossen. Für Analysen zu Prävalenz und Determinanten wurden Daten von DEGS1 und zur Beschreibung zeitlicher Veränderungen von BGS98 und DEGS1 herangezogen. Informationen zu Stürzen lagen nur für 65-79-Jährige in DEGS1 vor (N=1.833). Der Zusammenhang zwischen dem Gebrauch spezifischer Psychopharmaka-Subgruppen und der allgemeinen Mortalität wurde mit BGS98-Daten und anhand der Informationen aus dem Mortalitäts-Follow-Up (N=1.563) untersucht.

Die Erfassung psychoaktiver Arzneimittel erfolgte in einem standardisierten Interview, das die Arzneimittelanwendung der letzten 7 Tage dokumentierte. Psychopharmaka wurden definiert als Arzneimittel mit Wirkung auf das Nervensystem mit folgenden Subgruppen: Opioide, Antiepileptika, Antiparkinsonmittel, Hypnotika & Sedativa mit Benzodiazepinen und Benzodiazepin-verwandten Mitteln, Antidepressiva, Antidementiva und alle anderen das Nervensystem beeinflussenden Arzneimittel. Für die Analysen zum Zusammenhang zwischen der Anwendung psychotroper Arzneimittel und der allgemeinen Mortalität wurden die Subgruppen Opioide, Antipsychotika, Antidepressiva und Benzodiazepine berücksichtigt. Die Erfassung des Alkoholkonsums erfolgte durch einen Selbstaussfüll-Fragebogen und wurde mittels Häufigkeit (mindestens einmal/Woche oder täglich) und Menge (Gramm/Tag; Cut-off von riskantem Alkoholkonsum:  $\geq 10/20$  Gramm/Tag für Frauen/Männer) definiert.

Soziodemographische/sozioökonomische und gesundheitsrelevante Faktoren, die im Selbstaussfüll-Fragebogen oder im standardisierten, ärztlichen Interview erhoben wurden, gingen als Ko-Variablen in die Analysen ein.

Die Analysen wurden per SPSS Complex Sample Modulen und SAS LSMEANS Statement durchgeführt. Odds Ratios (OR) und 95% Konfidenzintervalle (95% KI) wurden von logistischen Regressionsmodellen abgeleitet und für potentielle Einflussgrößen adjustiert. Assoziationen zwischen dem Gebrauch spezifischer Psychopharmaka-Subgruppen und der allgemeinen Mortalität wurden mittels Cox Regression (Hazard Ratio [HR] und 95% KI) untersucht.

## **Ergebnisse**

21,4% aller Personen im Alter von 60 bis 79 Jahren nahmen Psychopharmaka ein. 66,9% konsumierten Alkohol moderat, 17,0% riskant, und 18,4% täglich. 2,8% nahmen Psychopharmaka ein und tranken täglich Alkohol. Unter den Psychopharmaka-Anwenderinnen und Anwendern konsumierten 62,7% Alkohol moderat und 14,2% riskant. Die am häufigsten angewandten Psychopharmaka waren Antidepressiva (7,9%) und Antidementiva (4,2%). Ein höherer Psychopharmaka-Gebrauch war assoziiert mit weiblichem Geschlecht, schlechterem Gesundheitsstatus, anerkannter Behinderung und Polypharmazie. Riskanter Alkoholkonsum war assoziiert mit männlichem Geschlecht, Rauchen, höherem Sozialstatus, besserem Gesundheitszustand, dem Fehlen einer anerkannten Behinderung und dem Zusammenleben mit Anderen.

Der Psychopharmaka-Gebrauch insgesamt veränderte sich zwischen BGS98 und DEGS1 nicht (20,5% vs. 21,4%), zeigte aber in den Untergruppen signifikante Änderungen. So nahm der Gebrauch von Johanniskraut (2,9% vs. 1,1%) und Benzodiazepinen (3,7% vs. 2,5%) ab, während der Gebrauch von synthetischen Antidepressiva (3,9% vs. 6,9%) – insbesondere von Selektiven Serotonin-Wiederaufnahme Hemmern (SSRIs) (0,3% vs. 2,0%) -, Opioid-haltigen Analgetika (3,0% vs. 4,1%), Benzodiazepin-verwandten Mitteln (Z-Substanzen) (0,2% vs. 0,8%), Antidementiva (2,2% vs. 4,2%) und Antiepileptika (1,0% vs. 2,3%) zunahm. Im Langzeitgebrauch ( $\geq 3$  Monate) wiesen Opioid-haltige Analgetika (1,0% vs. 2,2%) und synthetische Antidepressiva (3,2% vs. 5,9%) signifikante Zunahmen auf, während die Anwendung von pflanzlichen Antidepressiva (Johanniskraut: 2,0% vs. 0,6%) signifikant abnahm.

Moderater (58,0% vs. 66,9%) und täglicher Alkoholkonsum (13,2% vs. 18,4%), nahmen von BGS98 bis DEGS1 signifikant zu, der tägliche Alkoholkonsum kombiniert mit Psychopharmaka-Gebrauch (1,8% vs. 2,7%) veränderte sich jedoch nicht.

Die Anwendung von Psychopharmaka- war mit einer höheren Sturzhäufigkeit assoziiert (20,7% vs. 33,1%,  $p < 0,001$ ). Diese Assoziation blieb auch nach Berücksichtigung relevanter Einflussgrößen signifikant (OR 1,64; 95% KI 1,14-2,37) und traf insbesondere für

synthetische Psychopharmaka insgesamt (OR 1,57; 95% KI 1,08-2,28), Antidepressiva insgesamt (OR 2,88; 95% KI 1,63-5,09) und synthetische Antidepressiva (OR 2,66; 95% KI 1,50-4,73) – insbesondere für SSRIs (OR 6,22; 95% KI 2,28-17,0) zu. Ähnliche Ergebnisse wurden für wiederholte Stürze beobachtet. Bei einer Anwendungsdauer von mindestens 12 Monaten verstärkte sich dieser Effekt noch.

Im Mortalitäts-Follow-Up des BGS98 wies die Studienpopulation bis zum November 2011 eine durchschnittliche Beobachtungszeit von 11,4 Jahren auf mit einer Spannweite von 0,05 bis 14,1 Jahren. Während des Follow-Ups wurden 21 Sterbefälle bei 39 Frauen und Männern mit Anwendung von Opioiden, 18 Sterbefälle bei 30 Personen mit Antipsychotika-Gebrauch, 23 Sterbefälle bei 53 Personen mit Antidepressiva-Anwendung und 26 Sterbefälle bei 54 Personen mit Anwendung von Benzodiazepinen beobachtet. Von 1.406 Personen ohne Anwendung der oben genannten Gruppen psychotroper Arzneimittel waren 400 Frauen und Männer während des Mortalität-Follow-Ups verstorben. Nach Berücksichtigung aller Ko-Variablen betrug das Mortalitätsrisiko (Hazard Ratio [HR]) für Opioiden 2,16 (95% KI 1,16-4,02,  $p=0,016$ ) für Antipsychotika 2,22 (95% KI 1,12-4,43,  $p=0,023$ ), für Antidepressiva 1,26 (95% KI 0,73-2,17,  $p=0,396$ ) und Benzodiazepine 1,90 (95% KI 1,05-3,46,  $p=0,034$ ).

## **Fazit**

Mehr als jeder fünfte 60-79-Jährige wendete Psychopharmaka an. 66,9% konsumierten Alkohol moderat, 17,0% riskant und 2,8% nahmen Psychopharmaka ein und tranken täglich Alkohol. Im Beobachtungszeitraum von 10 Jahren hatte sich zwar der Psychopharmaka-Gebrauch insgesamt nicht verändert, es wurden aber signifikante Veränderungen in Untergruppen und in den Alkoholkonsummustern beobachtet. Der Gebrauch von Psychopharmaka insgesamt, von synthetischen Antidepressiva und insbesondere von SSRIs, war mit einem höheren Sturzrisiko (einmalig und wiederholt) assoziiert. Im Längsschnitt zeigte sich für Personen, die zur Baseline (BGS98) Opioiden, Antipsychotika und/oder Benzodiazepine angewendet hatten, ein erhöhtes Mortalitätsrisiko. Bei Frauen und Männern mit Antidepressiva-Gebrauch war das Mortalitätsrisiko auch erhöht, jedoch nicht statistisch signifikant.

### 3. Studienergebnisse

#### Strukturierung des Berichts

Da sich unsere Studienergebnisse auf vier unterschiedliche Fragestellungen und Auswertungsstrategien bezogen, wurden die Ergebnisse in folgende 4 Kapitel unterteilt:

1. Prävalenz und Determinanten des Gebrauchs psychoaktiver Substanzen bei Älteren in Deutschland - Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland 2008-2011 (DEGS1)
2. Zeitliche Veränderungen in der Prävalenz von Psychopharmaka-Gebrauch und Alkoholkonsum bei Älteren zwischen 1997-1999 und 2008-2011 - Ergebnisse von BGS98 und DEGS1
3. Psychopharmaka-Gebrauch und Sturz bei Älteren in Deutschland - Ergebnisse von DEGS1
4. Zusammenhang zwischen dem Gebrauch psychotroper Arzneimittel (Opiode, Benzodiazepine, Antipsychotika, Antidepressiva) und Mortalität bei Älteren. Ergebnisse des Mortalitäts-Follow-Ups des BGS98

#### 3.1 Prävalenz und Determinanten des Gebrauchs psychoaktiver Substanzen bei Älteren in Deutschland - Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland 2008-2011 (DEGS1),

##### 3.1.1 *Problemhintergrund und Wissensstand*

Psychoaktive Arzneimittel wie z. B. Neuroleptika, Stimulantien, Antidepressiva, Sedativa, Hypnotika, Anxiolytika oder Antikonvulsiva wirken ebenso wie Alkohol auf das zentrale Nervensystem und beeinflussen Wahrnehmung, Stimmung, Bewusstsein und Verhalten. Der Gebrauch von psychoaktiven Arzneimitteln und Alkohol im höheren und hohen Lebensalter wird im Gegensatz zu anderen Lebensabschnitten kaum thematisiert [1]. Das ist umso erstaunlicher vor dem Hintergrund des demographischen Wandels zum einen und der nach Ansicht von Experten steigenden Suchtgefährdung von Seniorinnen und Senioren zum anderen [2].

Psychoaktive Arzneimittel sind etablierte Behandlungsinstrumente für neurologische und psychische Erkrankungen. Ihre Anwendung birgt aber auch ein Risiko für die Entwicklung von Nebenwirkungen, Abhängigkeit und Sucht [3]. Der Verlust von Bezugspersonen durch Tod, von sozialen Netzwerken durch Berentung, von Autonomie und nicht zuletzt die Zunahme chronischer Krankheiten führen zu einem höheren Konsum von Arzneimitteln und

Substanzen mit Suchtpotential [4]. Die Prävalenz des Gebrauchs von psychoaktiven Arzneimitteln steigt ab dem 60. Lebensjahr stark an und Frauen sind wesentlich häufiger betroffen als Männer. Nach Schätzungen der Bundesärztekammer sind 1,4 - 1,9 Millionen Menschen in Deutschland von Arzneimitteln abhängig. Weitere 1,7 Millionen Menschen sind stark gefährdet, eine Abhängigkeit von Arzneimitteln zu entwickeln [5].

Ebenso wie der Psychopharmaka-Gebrauch ist auch Polypharmazie bei Frauen und Männern über 60 Jahre weit verbreitet. Angesichts dessen sowie angesichts der pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Veränderungen, die der Alterungsprozess mit sich bringt [6], erhöht sich die Wahrscheinlichkeit von Wechselwirkungen [7] oder Nebenwirkungen von Arzneimitteln stark. Der Gebrauch von Psychopharmaka durch ältere Menschen sollte daher kontinuierlich beobachtet und sorgfältig überprüft werden. Dies ist nicht nur angezeigt, weil einige Psychopharmaka (z. B. Neuroleptika) ein enges therapeutisches Fenster haben, sondern auch, weil Psychopharmaka, wie zum Beispiel Benzodiazepine und Opioide, ein hohes Abhängigkeits-, Sucht- und/oder Missbrauchspotential aufweisen [8]. Darüber hinaus muss ein wesentlicher Anteil von Psychopharmaka, der älteren Menschen verschrieben wird, gemäß den Kriterien für unangemessenen Arzneimittelgebrauch als nicht geeignet angesehen werden. Nach Angaben von Schubert et al. haben im Jahr 2010 insgesamt 22,0% der Älteren (Frauen 24,8%, Männer 18,3%) mindestens eine Potentiell Inadäquate Medikation (PIM) erhalten. Die höchste PIM-Prävalenz wurde mit 6,5% bei Antidepressiva beobachtet [9].

Im Vergleich zur jüngeren Population trinken Ältere zwar weniger Alkohol, sind aber durch den Alkoholkonsum stärker gefährdet. Durch altersbedingte Veränderungen des Metabolismus und die gleichzeitige Arzneimittelaufnahme können selbst geringe Mengen Alkohol ein Gesundheitsrisiko darstellen [10].

Alkoholabhängigkeit und – missbrauch sind auch im Alter keine Seltenheit. Nach Angaben der Deutschen Hauptstelle für Suchtfragen (DHS) sind bis zu 400.000 ältere Menschen davon betroffen [11]. Zwischen Alkoholmissbrauch und Psychopharmaka-Gebrauch besteht eine enge Korrelation [12]. Die Verstärkung der Wirkung psychoaktiver Arzneimittel durch Alkohol birgt insbesondere im höheren Alter eine erhebliche Unfallgefahr und führt neben den Beschwerden und Beeinträchtigungen für die Betroffenen zu oftmals erheblichen Ressourcenbindungen in der medizinischen und sozialen Versorgung.

Zum Gebrauch von psychoaktiven Arzneimitteln und Alkohol liegen für Deutschland erstmals bevölkerungsrepräsentative Ergebnisse für die 60 bis 79 Jährigen aus dem BGS98 vor. Ein Konsum von Psychopharmaka in den letzten 7 Tagen vor der Untersuchung wurde bei

20,1%, von Alkohol bei 47,3% beobachtet. Gesundheitlich bedenklicher oder riskanter Alkoholkonsum wurde bei 15,1% aller Personen im Alter von 60 bis 79 Jahre festgestellt. Die Prävalenz für den gleichzeitigen Gebrauch von Psychopharmaka und Alkohol betrug 7,6%. Der Gebrauch von Psychopharmaka fand sich verstärkt bei Frauen, bei Personen im hohen Alter oder mit schlechtem Gesundheitsstatus sowie bei Frauen und Männern mit Polypharmazie. Alkoholkonsum trat indes gehäuft bei Männern, Raucherinnen und Rauchern, Personen aus oberen Sozialschichten, Denjenigen mit einem besseren Gesundheitsstatus und nicht allein lebenden älteren Personen auf [13].

### *3.1.2 Ziele*

Ziel der vorliegenden Analyse war es, die aktuelle Prävalenz des Gebrauchs psychoaktiver Substanzen (Psychopharmaka und Alkohol) bei Frauen und Männern im Alter von 60-79 Jahren abzubilden. Darüber hinaus sollten Anwendungsmuster und Determinanten des Gebrauchs analysiert sowie riskantes Verhalten und gefährdete Populationen beschrieben werden.

### *3.1.3 Methodik*

#### *3.1.3.1 Studiendesign und Studienpopulation*

Als Datenbasis für die Analysen zum aktuellen Gebrauch psychoaktiver Substanzen bei Älteren diente die Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1), die vom Robert Koch-Institut von November 2008 bis Dezember 2011 durchgeführt wurde. Ziel von DEGS1 war es, repräsentative Daten zur Gesundheit Erwachsener der Altersgruppe 18-79 Jahre in Deutschland zu generieren. Sampling-Strategie und Studienprotokoll wurden bereits detailliert in früheren Publikationen beschrieben [14, 15]. Die Teilnehmerinnen und Teilnehmer wurden durch eine zweistufige Stichprobenziehung gewonnen. In der ersten Stufe wurden bundesweit Untersuchungsorte (Sample Points) ausgewählt, die repräsentativ für Größe und Struktur der Gemeinden in Deutschland waren. In der zweiten Stufe wurde eine repräsentative Zufalls-Stichprobe von 18-79-Jährigen aus den lokalen Einwohnermelderegistern der ausgewählten Sample Points gezogen. Die Teilnehmerzahl in DEGS1 betrug 8.152. Davon hatten 7.115 Erwachsene der Altersgruppe 18-79 Jahre vollständige Interview- und Untersuchungsdaten.

Non-Responder-Analysen zeigten hinsichtlich wesentlicher demographischer Merkmale und gesundheitsrelevanter Verhaltensweisen keine signifikanten Unterschiede zwischen Teilnehmenden und Nicht-Teilnehmenden [16].

In die vorliegende Studie wurden nur Frauen und Männer eingeschlossen, die am Arzneimittelinterview teilgenommen hatten und 60-79 Jahre alt waren. Damit standen Daten

für 2.508 Teilnehmende (1.277 Frauen, 1.231 Männer) für die Analysen zur Verfügung (Tabelle 1).

### *3.1.3.2 Datenerhebung*

Die Datenerhebung erfolgte in DEGS1 mittels selbst auszufüllender Fragebögen, standardisierter ärztlicher persönlicher computer-assistierter Interviews (CAPI), standardisierter persönlicher Interviews zur Anwendung von Arznei- und Nahrungsergänzungsmitteln, anhand medizinischer Untersuchungen, physiologischer Messungen und Laboruntersuchungen [14]. Selbst auszufüllende Fragebögen wurden eingesetzt, um unter anderem soziodemographische/sozioökonomische Charakteristika (wie Alter, Geschlecht, Wohnregion, Einkommen, Beruf, Bildungsstatus, Anzahl der im Haushalt lebenden Personen), Gesundheitsverhalten (z. B. Tabakkonsum), Ernährungsverhalten (inklusive Alkoholkonsum), den selbst eingeschätzten Gesundheitsstatus und offiziell anerkannte Behinderungen zu erheben [14].

### *3.1.3.3 Definitionen von Psychopharmaka-Gebrauch und Alkoholkonsum*

Detaillierte Informationen zum Gebrauch von Arznei- und Nahrungsergänzungsmitteln wurden in einem standardisierten Interview erhoben. Zur Verifikation und Unterstützung der Dokumentation wurden die Studienteilnehmenden im Einladungsschreiben gebeten, alle Originalpackungen von Arznei- und Nahrungsergänzungsmitteln, die in den letzten 7 Tagen angewendet worden waren, in die Untersuchungszentren mitzubringen. Neben ärztlich verordneten Arzneimitteln gehörten dazu auch Over-The-Counter (OTC) erworbene Präparate. Durch Einscannen der Pharmazentralnummer (PZN) konnte das jeweilige Präparat automatisch erfasst und nach dem amtlichen "Anatomisch Therapeutisch Chemischen" (ATC) Klassifikationssystem des Wissenschaftlichen Instituts der Ortskrankenkassen kodiert werden [17]. Arznei- und Nahrungsergänzungsmittel ohne PZN wurden über den Produktnamen erfasst und nachkodiert. Für alle Präparate wurden neben dem Produktnamen unter Anderem die Indikation, die Anwendungsfrequenz, ob eine regelmäßige oder Anwendung bei Bedarf vorlag und die Dauer der Anwendung dokumentiert.

Als Psychopharmaka wurden Arzneimittel mit Wirkung auf das Nervensystem definiert (ATC Kode N00). Dazu gehörten folgende Arzneimittelgruppen und Subgruppen:

- Opioid-haltige Analgetika (N02A) und Aspirin kombiniert mit Koffein (N02BA71)
- alle Antiepileptika (N03)
- alle Antiparkinsonmittel (N04)

- alle Psycholeptika (N05) mit Hypnotika und Sedativa (N05C), Benzodiazepinen (N05BA, N05CD, N03AE01) und Benzodiazepin-verwandten Mitteln (N05CF)
- alle Psychoanaleptika (N06) mit Antidepressiva (N06A) und Antidementiva (N06D)
- alle anderen das Nervensystem beeinflussenden Arzneimittel (N07)
- Psychopharmaka mit pflanzlichen Wirkstoffen (ATC Kode N05CP oder N06AP oder N06DP)
- Opioid-haltige Antitussiva (ATC Kode R05DA)

Ausgeschlossen wurden:

- Peripher wirksame Schmerzmittel und Mittel zur Fiebersenkung wie z. B. Aspirin und Paracetamol ohne weitere Wirkstoffe (ATC Kode N02B)
- Lokalanästhetika (ATC Kode N01B)
- homöopathische Arzneimittel der ATC Klasse N00
- Arzneimittel mit nicht zu definierenden aktiven Bestandteilen.

Der Alkoholkonsum während der letzten 12 Monate wurde mit standardisierten Ernährungsfragebögen erhoben und klassifiziert nach Häufigkeit und Quantität des Konsums. Die Teilnehmenden wurde gefragt: „Wie oft haben Sie diese alkoholhaltigen Getränke während der letzten 12 Monate zu sich genommen?“. Alkoholhaltige Getränke wurden differenziert nach Getränketyp in „Bier“, „Wein, Sekt, Champagner, Fruchtwein“, „Cocktails und andere alkoholische Mixgetränke“ sowie „Spirituosen“. 11 mögliche Antworten waren vorgegeben, mit einer Bandbreite von „niemals“ bis „mehr als 5 mal täglich“. Innerhalb der Klassifikation nach Häufigkeit des Alkoholkonsums differenzierten wir für die vorliegende Arbeit zwischen „mindestens 1-mal/Woche“ (umfasst Antwortkategorien 1-2-mal/Woche, 3-4-mal/Woche, 5-6-mal/Woche, 1-mal/täglich bis mehr als 5-mal/täglich) und „mindestens einmal/täglich“ (umfasst Antwortkategorien 1-mal/täglich, 2-mal/täglich, 3-mal/täglich, 4-5-mal/täglich, mehr als 5-mal/täglich).

Für jedes angegebene alkoholhaltige Getränk wurde das Alkoholvolumen ermittelt mit der Frage: „Wenn Sie alkoholische Getränke trinken, wie viel trinken Sie davon meistens?“. Aus der Häufigkeit des Alkoholkonsums und der Menge des Alkoholgehalts in Gramm wurde die Quantität des Alkoholkonsums berechnet [18] und in „moderates Trinken“ sowie „riskantes Trinken“ differenziert. International variieren die Grenzwerte für riskanten Alkoholkonsum stark und unterscheiden nicht nach Alter [19]. In Deutschland werden Grenzwerte für riskanten Alkoholkonsum bei  $\geq 10$ -12 Gramm/Tag für Frauen und  $\geq 20$ -24 Gramm/Tag für Männer [20, 21] angesetzt. Unter Berücksichtigung des Alters unserer Teilnehmenden von 60-79 Jahren und in Abwesenheit eines altersspezifischen Limits, haben wir die Werte von  $\geq$

10 Gramm/Tag für Frauen und  $\geq 20$  Gramm/Tag für Männer als riskanten Alkoholkonsum definiert [13]. Moderates Trinken war entsprechend definiert als  $> 0$  und  $< 10$  Gramm/Tag für Frauen und  $> 0$  und  $< 20$  Gramm/Tag für Männer.

#### 3.1.3.4 Ko-Variablen

Als soziodemographische/sozioökonomische Variablen wurden Geschlecht, Alter, Wohnregion, sozioökonomischer Status (SES) und Haushaltsgröße in die Analyse eingeschlossen. Alter wurde in die Gruppen 60-69 und 70-79 Jahre differenziert. Aufgrund des Nord-Süd-Unterschieds im Alkoholkonsum wurde Deutschland in 3 Wohnregionen unterteilt, die jeweils mehrere Bundesländer umfassen:

- Nord-Deutschland (Berlin, Brandenburg, Bremen, Hamburg, Niedersachsen, Mecklenburg-Vorpommern, Schleswig-Holstein)
- Zentral-Deutschland (Hessen, Nordrhein-Westfalen, Sachsen, Sachsen-Anhalt, Thüringen)
- Süd-Deutschland (Baden-Württemberg, Bayern, Rheinland-Pfalz, Saarland).

Der SES wurde nach einem etablierten Index aus Informationen zu Bildung, Berufsstatus und Haushaltseinkommen gebildet [22]. Er wurde klassifiziert in „unterer“, „mittlerer“ und „höherer“ SES. Die Haushaltsgröße wurde als „alleinlebend“ definiert, wenn nur eine Person im Haushalt lebte.

Als gesundheitsrelevante Variablen wurden der Raucherstatus, der selbst eingeschätzte Gesundheitsstatus, das Vorhandensein einer anerkannten Behinderung und die Information zu Polypharmazie berücksichtigt. Der Raucherstatus wurde in 4 Kategorien erfasst: „Ja, täglich“, „Ja, gelegentlich“, „Ex-Rauchen“, und „Nicht-Rauchen“. Für die vorliegenden Analysen wurden die Kategorien „Ja, täglich“ und „Ja, gelegentlich“ als „Rauchen“ zusammengefasst, während die anderen Kategorien („Ex-Rauchen“, und „Nicht-Rauchen“) unverändert blieben. Bei der Selbsteinschätzung des Gesundheitsstatus wurden die 5 möglichen Antwortkategorien dichotomisiert zu „besser“ (sehr gut und gut) und „schlechter“ (mittelmäßig, schlecht und sehr schlecht). Die Teilnehmenden wurden zudem gefragt, ob sie eine anerkannte Behinderung haben (ja, nein). Die Ko-Variable Polypharmazie wurde aus den Angaben des Interviews zur Anwendung von Arznei- und Nahrungsergänzungsmitteln gebildet. Polypharmazie wurde definiert als die Anwendung von 5 oder mehr Präparaten (ärztlich verordnet oder ohne Rezept, selbst gekauft) in den letzten 7 Tagen.

Für Sensitivitäts-Analysen wurde Polypharmazie zusätzlich stratifiziert in 1) ärztlich verordnete Polypharmazie (Anwendung von 5 und mehr ärztlich verordneten Arzneimitteln und 2) Polypharmazie unter Ausschluss der Psychopharmaka.

#### *3.1.3.5 Statistische Analysen*

Die statistischen Analysen wurden mit SPSS Statistical Software (Version 20.0, SPSS Inc. Chicago, IL) durchgeführt. Um für Sample Clustering Effekte zu adjustieren, wurde das SPSS Complex Samples Module für alle Analysen eingesetzt. Sampling-Gewichte dienten der Korrektur von Abweichungen der Stichprobe von der Bevölkerungsstruktur Deutschlands zum 31.12.2010 bezüglich Alter, Geschlecht, Wohnregion, Gemeindegröße, Nationalität, und Bildungsstatus [16].

Die Charakteristika der Studienpopulation wurden mit deskriptiver Statistik untersucht. Gewichtete Prävalenzraten des Psychopharmaka-Gebrauchs, des Alkoholkonsums und des kombinierten Gebrauchs beider Substanzen wurden geschätzt und nach den oben beschriebenen Ko-Variablen stratifiziert. Unterschiede in der Prävalenzschätzung zwischen den Gruppen wurden getestet mit den Second-order Rao-Scott Chi-Quadrat Tests.

In multivariablen logistischen Regressionsmodellen wurde die Wahrscheinlichkeit der Anwendung von Psychopharmaka, Alkoholkonsum und gleichzeitigem Gebrauch von Psychopharmaka und Alkohol mittels Odds Ratios (ORs) und deren 95% Konfidenzintervalle (KI) unter Berücksichtigung aller Ko-Variablen quantifiziert. Für jede Variable wurde die Anzahl der Teilnehmenden mit vollständiger Information durch gewichtete Proportionen und ungewichtete „n“ berichtet.

Die Anzahl der fehlenden Werte wurde explizit für jede Variable dargestellt. Die Spannweite der fehlenden Werte reichte von 0,3% (n=7) für Psychopharmaka-Gebrauch, über 1,8% (n=48) für riskanten Alkoholkonsum, bis 5,4% (n=135) für täglichen Alkoholkonsum. Personen mit fehlenden Werten wurden aus den Analysen ausgeschlossen, mit paarweiser Löschung für deskriptive und listenweise Löschung für multivariable Analysen. Ein Wahrscheinlichkeitsniveau für statistisch signifikante Gruppenunterschiede wurde angenommen bei einem p-Wert < 0,05 basierend auf zweiseitigen Tests.

#### *3.1.4 Ergebnisse*

Für die vorliegenden Analysen konnten 2.508 Erwachsene der Altersgruppe 60-79 Jahre, mit fast gleichem Anteil von Männern und Frauen, eingeschlossen werden. Die Hälfte der Teilnehmenden waren Nicht-Rauchende, ein Viertel lebte im Norden Deutschlands und jede

Vierte bzw. jeder Vierte hatte einen niedrigeren SES. Fast 60% der Teilnehmenden schätzten ihren Gesundheitsstatus als „besser“ ein. Etwa 30% gaben an, eine anerkannte Behinderung zu haben oder von Polypharmazie betroffen zu sein. 20% der Älteren (60-79 Jahre) lebten allein (Tabelle 1).

Insgesamt nahmen 21,4% aller Frauen und Männer Psychopharmaka ein, 66,9% hatten einen moderaten und 17,0% einen riskanten Alkoholkonsum. 51,0% der Älteren tranken mindestens einmal/pro Woche Alkohol, 18,4% tranken täglich (Tabelle 1).

Durch Stratifizierung nach soziodemographischen/sozioökonomischen und gesundheitsrelevanten Ko-Variablen wurde deutlich, dass eine signifikant höhere Prävalenz des Psychopharmaka-Gebrauchs bei Frauen, in der höheren Altersgruppe (70-79 Jahre), bei Personen mit niedrigerem SES und bei Alleinlebenden zu verzeichnen war. Menschen mit einem schlechteren Gesundheitsstatus, mit einer Behinderung und Polypharmazie wiesen ebenso höhere Prävalenzraten des Psychopharmaka-Gebrauchs auf. Dagegen war eine signifikant höhere Prävalenz des wöchentlichen Alkoholkonsums zu verzeichnen bei Männern, Menschen die in Süd-Deutschland lebten, einen höheren SES aufwiesen oder nicht allein lebten. Personen, die einen besserem Gesundheitsstatus berichteten oder rauchten wiesen ebenfalls eine höhere Prävalenz des wöchentlichen Alkoholkonsums auf. Vergleichbare Ergebnisse wurden für tägliches und riskantes Trinken gefunden (Tabelle 1). Bezüglich des moderaten Alkoholkonsums wurden höhere Prävalenzraten in der höheren Altersgruppe (70-79 Jahre) gefunden. Niedrigere Raten wurden unter Raucherinnen und Rauchern beobachtet (Tabelle 1).

Tabelle 1: Studienpopulation, Prävalenz von Psychopharmaka-Gebrauch und Alkoholkonsum bei 60-79-Jährigen nach soziodemographischen/sozioökonomischen und gesundheitsrelevanten Faktoren. Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland 2008-2011 (DEGS1)

	Studienpopulation		Psychopharmaka-gebrauch (n=518)			Alkoholkonsum nach Häufigkeit						Alkoholkonsum nach Menge					
						Mindestens einmal/Woche (n=1.295)			Mindestens einmal/Tag (n=468)			Moderates Trinken <sup>1</sup> (n=1.659)			Riskantes Trinken <sup>2</sup> (n=459)		
						N	%	%	95%KI	%	95%KI	%	95%KI	%	95%KI	%	95%KI
<b>Insgesamt</b>	2.508	100,0	21,4	19,3	23,7	51,0	48,1	53,9	18,4	16,3	20,7	66,9	64,1	69,5	17,0	14,9	19,2
<b>Geschlecht</b>																	
<i>Männer</i>	1.231	46,9	15,9	13,2	18,9	<b>68,4**</b>	64,8	71,8	<b>29,7**</b>	26,2	33,4	67,3	63,7	70,7	<b>23,9**</b>	20,7	27,3
<i>Frauen</i>	1.277	53,1	<b>26,3**</b>	23,2	29,7	35,2	31,8	38,9	8,1	6,4	10,2	66,5	62,6	70,2	10,9	9,0	13,2
<b>Alter in Jahren</b>																	
60-69	1.398	52,5	18,1	15,5	21,1	52,9	49,1	56,7	18,9	16,1	22,0	64,4	61,0	67,7	18,8	16,0	22,0
70-79	1.110	47,5	<b>25,1*</b>	21,4	29,1	48,8	44,9	52,7	17,8	15,1	21,0	<b>69,7*</b>	65,5	73,6	14,8	12,1	18,0
<b>Wohnregion<sup>3</sup></b>																	
<i>Nord-Deutschland</i>	644	25,8	19,4	15,4	24,1	42,4	36,6	48,3	14,5	11,0	18,8	66,2	60,7	71,3	16,8	12,6	22,0
<i>Zentral-Deutschland</i>	1.141	41,3	22,0	19,0	25,3	49,1	45,2	53,0	16,4	13,6	19,7	69,1	65,5	72,5	12,8	10,8	15,2
<i>Süd-Deutschland</i>	723	32,9	22,3	18,4	26,8	<b>60,2**</b>	55,7	64,6	<b>24,0*</b>	20,0	28,4	64,7	59,1	69,9	<b>22,3**</b>	18,3	26,9
<b>Sozialstatus</b>																	
<i>Niedrig</i>	436	24,1	<b>25,4*</b>	20,6	30,9	39,4	33,3	45,8	16,2	12,1	21,4	65,2	58,4	71,4	12,8	9,2	17,4
<i>Mittel</i>	1.489	59,3	21,4	18,6	24,4	51,3	47,5	55,0	17,9	15,3	20,7	67,8	64,5	70,8	16,0	13,6	18,7
<i>Hoch</i>	562	16,5	15,3	12,0	19,4	<b>65,7**</b>	59,8	71,1	23,3	19,2	27,9	67,2	61,8	72,2	<b>26,3**</b>	21,6	31,7
<b>Allein lebend</b>																	
<i>Ja</i>	507	21,3	<b>27,7*</b>	22,7	33,4	36,0	29,8	42,7	9,9	7,2	13,5	62,5	56,3	68,3	12,0	8,9	16,0
<i>Nein</i>	1.987	78,7	19,6	17,4	22,2	<b>55,0**</b>	51,9	58,1	<b>20,6**</b>	18,1	23,4	68,3	65,4	71,1	<b>18,2**</b>	16,0	20,7
<b>Raucherstatus</b>																	
<i>Rauchen</i>	302	12,5	17,7	12,7	24,0	53,0	45,1	60,7	<b>30,4**</b>	23,7	38,0	<b>55,5**</b>	48,4	62,5	<b>26,2**</b>	19,9	33,7
<i>Ex-Rauchen</i>	927	36,3	21,0	17,6	24,9	<b>60,7**</b>	56,0	65,1	21,7	18,3	25,7	66,1	61,7	70,2	21,4	17,9	25,4
<i>Nicht-Rauchen</i>	1.265	51,2	22,1	19,0	25,6	44,2	40,4	48,1	13,3	11,0	16,0	70,6	66,5	74,4	11,7	9,7	14,1
<b>Gesundheitsstatus</b>																	
<i>Besser</i>	1503	58,2	13,1	11,0	15,5	<b>55,7**</b>	52,0	59,4	<b>20,9*</b>	18,1	24,0	67,1	63,4	70,6	<b>19,8**</b>	16,9	23,1
<i>Schlechter</i>	986	41,8	<b>32,5**</b>	28,7	36,6	44,3	40,2	48,5	14,8	12,2	17,8	66,6	62,7	70,3	13,0	10,9	15,5
<b>Anerkannte Behinderung</b>																	
<i>Ja</i>	649	29,1	<b>30,6**</b>	26,0	35,5	47,8	42,1	53,6	14,8	11,6	18,7	66,9	62,2	71,3	13,5	10,4	17,4
<i>Nein</i>	1.801	70,9	17,2	15,1	19,6	52,4	49,2	55,6	<b>19,8*</b>	17,4	22,4	66,9	63,8	69,8	18,4	16,2	20,9
<b>Polypharmazie<sup>4</sup></b>																	
<i>Ja</i>	771	30,7	<b>37,8**</b>	33,8	42,1	46,5	42,4	50,7	17,6	14,8	20,8	67,7	63,7	71,4	14,5	12,2	17,3
<i>Nein</i>	1.730	69,3	9,4	7,5	11,8	<b>54,3**</b>	50,7	57,9	19,1	16,2	22,3	66,5	63,0	69,9	<b>18,7*</b>	16,0	21,8

<sup>1</sup> Moderates Trinken: durchschnittlicher täglicher Alkoholkonsum zwischen >0 und <10 g für Frauen und zwischen >0 und <20 g für Männer

<sup>2</sup> Riskantes Trinken: durchschnittlicher täglicher Alkoholkonsum von  $\geq 10$  g für Frauen und  $\geq 20$  g für Männer

<sup>3</sup> Regionen: Nord-Deutschland (Bundesländer: Berlin, Brandenburg, Bremen, Hamburg, Niedersachsen, Mecklenburg-Vorpommern, Schleswig-Holstein); Zentral-Deutschland (Hessen, Nordrhein-Westfalen, Sachsen, Sachsen-Anhalt, Thüringen), Süd-Deutschland (Baden-Württemberg, Bayern, Rheinland-Pfalz, Saarland)

<sup>4</sup> Polypharmazie: Gebrauch von 5 oder mehr verordneten und/oder OTC-Arzneimitteln in den letzten 7 Tagen

\* p < 0,05 oder \*\* p < 0,01, Rao-Scott Second Order Chi-Quadrat Test;

Fett gedruckte Zahlen stehen für statistische Signifikanz

Alle Prozentzahlen und 95% Konfidenzintervalle wurden auf die Wohnbevölkerung in Deutschland vom 31.12.2010 gewichtet

Fehlende Werte für Psychopharmaka-Gebrauch (n=7), Alkoholkonsum mindestens einmal/Woche und einmal/Tag (n=135), moderates und riskantes Trinken (n=46), Sozialstatus (n=16), allein lebend (n=14), Rauchen (n=14), Gesundheitsstatus (n=19), anerkannte Behinderung (n=58)

In Tabelle 2 wird die Anwendung von Psychopharmaka nach spezifischen Subgruppen dargestellt. Insgesamt nahmen 518 Frauen und Männer im Alter von 60 bis 79 Jahren 740 Psychopharmaka ein. Von diesen Psychopharmaka waren 571 (77,2%) synthetischen und 168 (22,8%) pflanzlichen Ursprungs. Die Anwendungsprävalenzen für synthetische und pflanzliche Arzneimittel betragen 16,9% und 6,5%. Unter den synthetischen Psychopharmaka wurden Antidepressiva am häufigsten eingenommen (6,7%), gefolgt von Opioid-haltigen Analgetika (4,1%), Antiepileptika (2,3%) und Anxiolytika (2,2%) (Tabelle 2).

Synthetische Anti-Migränemittel, Antidementiva, Psychostimulanzien und Antipsychotika wurden von weniger als 1% der Studienpopulation angewendet. Benzodiazepin-verwandte Mittel (Z-Substanzen) mit dem ATC Kode N05CF stellten die Mehrheit der Hypnotika & Sedativa (N05C) dar mit einer Anwendungsprävalenz von 0,8% (Zolpidem 0,5% und Zopiclon 0,3%, Daten nicht in Tabelle 2). Fast die Hälfte der synthetischen Antidepressiva waren Nicht-Selektive-Monoamin-Wiederaufnahme-Hemmer (NSMRIs). Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRIs) waren mit 27,8% vertreten. Fast alle Anxiolytika stammten aus der Gruppe der Benzodiazepin-Derivate. 3,3% der älteren Erwachsenen nahmen Benzodiazepine oder Z-Substanzen als Anxiolytika ein (Tabelle 2).

Die am häufigsten genutzten pflanzlichen Arzneimittel waren Ginkgo biloba (3,8%), gefolgt von Baldrian (1,5%) und Johanniskraut (1,1%).

Unter Berücksichtigung von pflanzlichen und synthetischen Arzneimitteln waren Antidepressiva (7,9%) und Antidementiva (4,2%) die am häufigsten eingenommenen Psychopharmaka bei älteren Erwachsenen (Tabelle 2).

Tabelle 2: Psychopharmaka-Gebrauch nach spezifischen Subgruppen bei 60-79-Jährigen. Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland 2008-2011 (DEGS1)

ATC Kode	Arzneimittelklasse	Wirkstoff	Anzahl der Arzneimittel		Anzahl der Personen mit Anwendung		Anwendungsprävalenz			
							%		95% KI	
<b>Synthetische Arzneimittel</b>			<b>571</b>		<b>404</b>		<b>16,9</b>	<b>14,9</b>	<b>19,1</b>	
N02A	Opiod-haltige Analgetika		104		96		4,1	3,2	5,3	
	<i>N02AX51</i>	<i>Tilidin</i>		31		30		1,3	0,8	2,0
	<i>N02AX02</i>	<i>Tramadol</i>		26		26		0,9	0,6	1,5
N02C	Migränemittel		7		7		0,4	0,2	1,0	
N03	Antiepileptika		70		63		2,3	1,7	3,3	
	<i>N03AF01</i>	<i>Carbamazepin</i>		19		17		0,7	0,3	1,5
	<i>N03AX12</i>	<i>Gabapentin</i>		17		17		0,6	0,3	1,2
	<i>N03AX16</i>	<i>Pregabalin</i>		15		13		0,4	0,2	0,8
N04	Antiparkinsonmittel		47		32		1,2	0,7	2,0	
	<i>N04BA11</i>	<i>Levodopa &amp; Benserazide</i>		18		16		0,7	0,3	1,4
N05A	Antipsychotika		24		21		0,8	0,5	1,2	
N05B	Anxiolytika		48		48		2,2	1,5	3,1	
	<i>N05BA</i>	Benzodiazepin-Derivate		46		46		2,1	1,4	3,1
	<i>N05BA08</i>	<i>Bromazepam</i>		15		15		0,9	0,5	1,8
N05C	Hypnotika & Sedativa		52		42		1,3	0,9	1,9	
	<i>N05CD</i>	Benzodiazepine		11		11		0,4	0,2	0,9
	<i>N05CF</i>	Benzodiazepine-verwandte Mittel		28		28		0,8	0,5	1,3
N06A	Antidepressiva		169		151		6,7	5,5	8,5	
	<i>N06AA</i>	Nicht selektive Monoamin-Wiederaufnahme-Hemmer (NSMRIs)		82		80		3,8	2,8	5,3
	<i>N06AA09</i>	<i>Amitriptylin</i>		26		25		1,4	0,8	2,3
	<i>N06AA05</i>	<i>Opipramol</i>		21		21		1,1	0,5	2,2
	<i>N06AB</i>	Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRIs)		47		47		2,0	1,4	2,7
	<i>N06AB04</i>	<i>Citalopram</i>		29		29		1,0	0,7	1,6
N06B	Psychostimulanzien		5		5		0,5	0,1	1,8	
N06D	Antidementiva		10		10		0,4	0,2	1,0	
N07	Andere		35		34		1,5	1,0	2,5	
			<b>169</b>		<b>158</b>		<b>6,5</b>	<b>5,4</b>	<b>7,8</b>	



In Tabelle 3 wird die Anwendung ausgewählter Gruppen von Psychopharmaka, differenziert nach soziodemographischen/sozioökonomischen und gesundheitsrelevanten Merkmalen dargestellt. Frauen nahmen häufiger Psychopharmaka ein als Männer. Das traf für alle Subgruppen von Psychopharmaka, außer Antiepileptika, zu. Männer und Frauen mit niedrigem SES und diejenigen mit einer anerkannten Behinderung hatten eine signifikant höhere Anwendungsprävalenz für synthetische, jedoch nicht pflanzliche Psychopharmaka. Studienteilnehmende mit einem schlechteren Gesundheitsstatus und diejenigen, die von Polypharmazie betroffen waren, wiesen signifikant höhere Einnahmeprävalenzen beim Gebrauch in allen Psychopharmaka-Subgruppen auf. Bei Frauen und Männern mit einer anerkannten Behinderung wurden signifikant höhere Prävalenzraten für die Anwendung von synthetischen Psychopharmaka insgesamt, für Antidepressiva, Opioide, Benzodiazepine und Antiepileptika beobachtet. Allein lebende Personen wendeten signifikant häufiger Antidepressiva und Antidementiva an, während Menschen mit einem niedrigen SES häufiger Opioide einnahmen. Wohnregion und Raucherstatus waren nicht signifikant assoziiert mit dem Gebrauch von Psychopharmaka. Ausnahme waren Ex-Raucherinnen und Ex-Raucher, die signifikant häufiger eine Anwendung von Antiepileptika aufwiesen (Tabelle 3).

**Tabelle 3: Prävalenz des Gebrauchs spezifischer Psychopharmaka bei 60-79-Jährigen nach soziodemographischen/sozioökonomischen und gesundheitsrelevanten Merkmalen. Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland 2008-2011 (DEGS1)**

	Synthetische Psychopharmaka			Pflanzliche Psycho-pharmaka			Antidepressiva <sup>1</sup>			Hypnotika & Sedativa <sup>2</sup>			Opioide <sup>3</sup>			Benzodiazepine & -Benzodiazepin- verwandte Mittel <sup>4</sup>			Antidementiva <sup>5</sup>			Antiepileptika <sup>6</sup>			
	%	95% KI		%	95% KI		%	95% KI		%	95% KI		%	95% KI		%	95% KI		%	95% KI		%	95% KI		
<b>Geschlecht</b>																									
<i>Männer</i>	13,1	10,8	16,0	3,7	2,6	5,1	3,4	2,4	4,8	1,6	,9	2,6	3,3	2,0	5,3	1,7	1,0	2,8	3,1	2,0	4,7	<b>3,2*</b>	2,1	5,0	
<i>Frauen</i>	<b>20,2**</b>	17,3	23,5	<b>9,0**</b>	7,2	11,2	<b>11,8**</b>	9,4	14,7	<b>4,9**</b>	3,7	6,6	4,9	3,6	6,5	<b>4,7**</b>	3,3	6,5	5,2	3,8	7,0	1,5	0,9	2,6	
<b>Alter in Jahren</b>																									
<i>60-69</i>	14,7	12,3	17,6	4,3	3,3	5,6	7,3	5,5	9,7	2,8	2,0	3,9	4,2	2,8	6,2	2,3	1,6	3,3	2,1	1,4	3,2	2,7	1,8	3,9	
<i>70-79</i>	<b>19,3*</b>	15,9	23,1	<b>8,9**</b>	7,0	11,4	8,5	6,3	11,3	4,0	2,8	5,7	4,1	3,0	5,7	<b>4,4*</b>	2,9	6,6	<b>6,5**</b>	4,7	8,8	2,0	1,1	3,6	
<b>Wohnregion<sup>7</sup></b>																									
<i>Nord-Deutschland</i>	15,6	12,3	19,6	5,2	3,5	7,8	6,6	4,6	9,4	2,6	1,5	4,5	4,0	2,4	6,4	2,3	1,3	3,9	3,0	1,8	5,0	2,6	1,4	4,6	
<i>Zentral-Deutschland</i>	16,1	13,3	19,4	7,7	5,9	10,0	7,5	5,5	10,0	3,7	2,6	5,4	4,0	2,8	5,6	3,7	2,5	5,3	5,2	3,7	7,4	1,9	1,2	3,2	
<i>Süd-Deutschland</i>	18,9	15,0	23,5	6,0	4,3	8,2	9,4	6,7	12,9	3,4	2,2	5,3	4,5	2,7	7,4	3,6	2,0	6,4	3,8	2,4	5,9	2,6	1,4	4,9	
<b>Sozialstatus</b>																									
<i>Niedrig</i>	<b>21,9*</b>	17,2	27,4	4,4	2,7	7,1	8,4	5,6	12,4	3,0	1,7	5,5	<b>7,3**</b>	4,9	10,7	4,0	2,2	7,2	3,1	1,6	5,9	1,8	0,8	4,2	
<i>Mittel</i>	16,6	14,1	19,5	7,2	5,7	9,1	8,2	6,3	10,8	3,5	2,5	4,8	3,5	2,4	5,0	3,1	2,1	4,6	4,6	3,3	6,3	2,7	1,7	4,1	
<i>Hoch</i>	10,4	7,8	13,9	6,8	4,6	9,9	5,5	3,7	8,1	3,4	2,0	5,9	1,9	1,1	3,5	3,0	1,6	5,5	4,0	2,5	6,4	1,6	0,7	3,8	
<b>Allein lebend</b>																									
<i>Ja</i>	<b>22,4*</b>	18,0	27,6	<b>9,3*</b>	6,2	13,6	<b>14,2**</b>	10,4	19,1	3,4	1,9	5,8	5,2	3,3	8,2	5,0	2,8	8,9	<b>7,0*</b>	4,3	11,3	2,3	1,1	4,6	
<i>Nein</i>	15,4	13,2	17,9	5,7	4,5	7,1	6,1	4,7	7,9	3,3	2,5	4,4	3,9	2,8	5,3	2,8	2,0	3,9	3,4	2,5	4,5	2,3	1,6	3,4	
<b>Raucherstatus</b>																									
<i>Rauchen</i>	14,1	9,9	19,7	3,9	1,9	7,7	7,0	4,4	10,9	2,8	1,3	5,9	4,7	2,5	8,8	2,4	1,1	5,0	1,3	,5	3,5	2,5	1,1	6,0	
<i>Ex-Rauchen</i>	16,1	13,0	19,6	6,9	5,1	9,4	5,8	4,1	8,2	3,8	2,5	5,7	5,3	3,4	8,3	2,7	1,6	4,7	4,2	2,8	6,2	<b>3,5*</b>	2,2	5,7	
<i>Nicht-Rauchen</i>	17,7	14,7	21,3	6,3	4,9	7,9	9,0	6,8	11,8	3,2	2,2	4,5	3,2	2,2	4,5	4,0	2,7	5,7	4,3	3,1	6,0	1,4	0,8	2,4	
<b>Gesundheitsstatus</b>																									
<i>Besser</i>	9,2	7,4	11,4	5,2	3,9	6,9	4,9	3,7	6,6	2,3	1,6	3,3	1,2	0,5	2,6	1,9	1,2	3,1	3,1	2,2	4,3	1,1	0,6	2,0	
<i>Schlechter</i>	<b>27,3**</b>	23,7	31,3	<b>8,2*</b>	6,3	10,5	<b>12,0**</b>	9,3	15,3	<b>4,8*</b>	3,4	6,8	<b>8,1**</b>	6,2	10,6	<b>5,2**</b>	3,6	7,5	<b>5,4*</b>	3,8	7,7	<b>3,9**</b>	2,6	5,9	
<b>Anerkannte Behinderung</b>																									
<i>Ja</i>	<b>27,3**</b>	23,1	32,1	6,1	4,1	9,2	<b>11,6*</b>	8,5	15,5	3,7	2,4	5,6	<b>7,7**</b>	5,4	10,8	<b>5,0*</b>	3,2	7,7	4,7	2,8	8,0	<b>5,0**</b>	3,1	7,9	
<i>Nein</i>	12,1	10,1	14,4	6,6	5,3	8,2	6,3	4,9	8,0	3,0	2,2	4,0	2,5	1,7	3,7	2,5	1,7	3,6	4,1	3,1	5,4	1,3	0,8	2,0	
<b>Polypharmazie<sup>8</sup></b>																									
<i>Ja</i>	<b>31,2**</b>	27,3	35,4	<b>10,9**</b>	8,8	13,4	<b>15,0**</b>	12,0	18,6	<b>6,1**</b>	4,6	8,1	<b>8,4**</b>	6,4	10,9	<b>6,3**</b>	4,5	8,7	<b>7,4**</b>	5,5	9,9	<b>4,6**</b>	3,1	6,7	
<i>Nein</i>	6,4	4,8	8,6	3,3	2,2	4,9	2,6	1,7	4,0	1,3	0,8	2,2	1,0	0,4	2,5	1,1	0,5	2,3	1,8	1,1	3,0	0,7	0,4	1,1	

<sup>1</sup> Antidepressiva: N06A Synthetische Antidepressiva und Johanniskraut (N06AP01)

<sup>2</sup> Hypnotika & Sedativa: N05C Synthetische Sedativa & Hypnotika, Baldrian und andere Schlafmittel (N05CP)

<sup>3</sup> Opioide: N02A, R05DA

<sup>4</sup> Benzodiazepine & -Benzodiazepin- verwandte Mittel: N05BA, N05CD, N03AE01 und N05CF

<sup>5</sup> Antidementiva: N06D Synthetische Antidementiva und Ginkgo biloba (N06DP01)

<sup>6</sup> Antiepileptika: N03

<sup>7</sup> Regionen: Nord-Deutschland (Bundesländer: Berlin, Brandenburg, Bremen, Hamburg, Niedersachsen, Mecklenburg-Vorpommern, Schleswig-Holstein); Zentral-Deutschland (Hessen, Nordrhein-Westfalen, Sachsen, Sachsen-Anhalt, Thüringen), Süd-Deutschland (Baden-Württemberg, Bayern, Rheinland-Pfalz, Saarland)

<sup>8</sup> Polypharmazie: Gebrauch von 5 oder mehr verordneten und/oder OTC-Arzneimittel in den letzten 7 Tagen

Fehlende Werte für: Sozialstatus (n=16), allein lebend (n=14), Rauchen (n=14), Gesundheitsstatus (n=19), Anerkannte Behinderung (n=58), Polypharmazie (n=7).

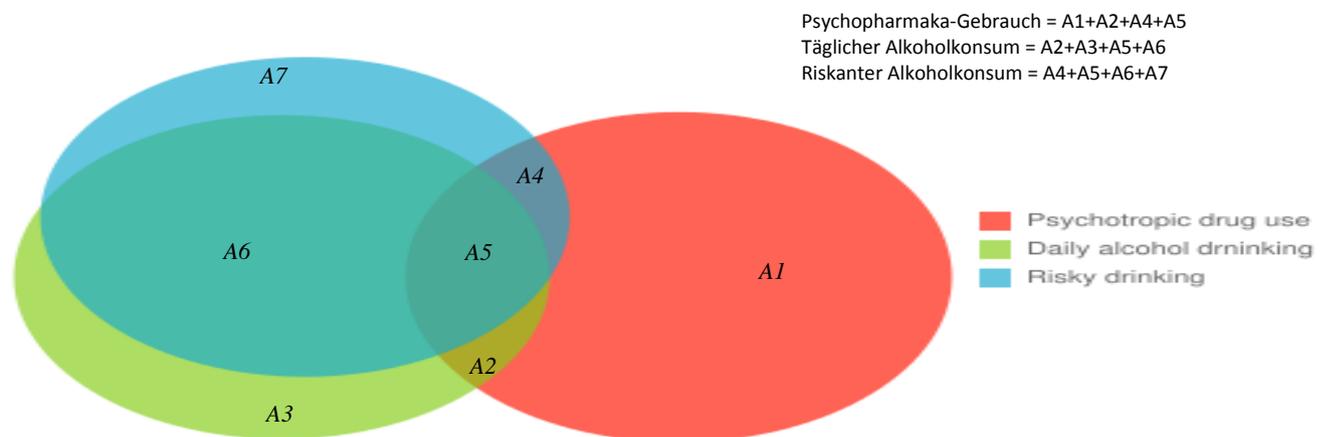
\* p <0,05 oder \*\* p <0,01, Vergleich mit spezifischen Subgruppen, Rao-Scott Second Order Chi-Quadrat Test

Fettgedruckte Zahlen stehen für statistische Signifikanz

Alle Prozentzahlen und 95% Konfidenzintervalle wurden auf die Wohnbevölkerung in Deutschland vom 31.12.2010 gewichtet.

In Abbildung 1 wird der Psychopharmaka-Gebrauch im Verhältnis zum täglichen und riskanten Alkoholkonsum dargestellt. Etwa zwei Drittel (75,5%) derjenigen, die täglich tranken, wiesen einen riskanten Alkoholkonsum auf. Das entsprach einer Prävalenzrate von 13,9% (Bereiche A6 und A5). Nur ein Fünftel (20,9%) der Personen mit täglichem Alkoholkonsum trank nicht riskant und nahm auch keine Psychopharmaka ein (Bereich A3). Die Prävalenz von Psychopharmaka-Gebrauch kombiniert mit täglichem Alkoholkonsum betrug 2,8% (Bereiche A5 und A2). Die Mehrheit dieser Gruppe wies einen riskanten Alkoholkonsum auf (Bereich A5, Prävalenz 2,1%).

**Abbildung 1: Prävalenz des Psychopharmaka-Gebrauchs und Alkoholkonsums bei 60-79-Jährigen: Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland 2008-2011 (DEGS1)**



**A1:** Nur Psychopharmaka-Gebrauch, kein Alkoholkonsum (n=387, 17.5%, 95% KI 15.5-19.6%)

**A4:** Psychopharmaka-Gebrauch kombiniert mit riskantem Trinken (aber nicht täglich) (n=22, 1.0%, 95% KI 0.6-1.7%)

**A7:** Nur riskantes Trinken, kein tägliches Trinken und kein Psychopharmaka-Gebrauch (n=82, 2.6%, 95% KI 1.9-3.5%)

**A2:** Kombiniertes Gebrauch von Psychopharmaka und Alkohol (aber nicht riskantes Trinken) (n=17, 0.7%, 95% KI 0.4-1.2%)

**A5:** Psychopharmaka-Gebrauch kombiniert mit täglichem riskantem Trinken (n=59, 2.1%, 95% KI 1.5-2.9%)

**A3:** Tägliches Alkoholkonsum, aber nicht riskantes Trinken, kein Psychopharmaka-Gebrauch (n=99, 3.9%, 95% KI 2.9-5.1%)

**A6:** Tägliches riskantes Trinken aber kein Psychopharmaka-Gebrauch (n=293, 11.9%, 95% KI 10.3-13,7%)

Alle Prozentzahlen wurden auf die Wohnbevölkerung in Deutschland vom 31.12.2010 gewichtet  
Psychopharmaka-Gebrauch während der letzten 7 Tage

Täglicher Alkoholkonsum: mindestens ein alkoholhaltiges Getränk täglich; riskantes Trinken: durchschnittlich täglich  $\geq 20g$  für Männer und  $\geq 10g$  für Frauen

142 Personen mit fehlenden Werten für Psychopharmaka-Gebrauch und für riskantes oder tägliches Alkoholtrinken wurden ausgeschlossen

Tabelle 4 stellt den Anteil der Alkoholkonsumenten nach Frequenz und Quantität des Konsums für Personen mit Psychopharmaka-Gebrauch insgesamt und stratifiziert nach spezifischen Subgruppen dar. Die Mehrheit aller Personen mit Psychopharmaka-Gebrauch (62,7%) konsumierte Alkohol moderat, 14,2% tranken riskant. Fast die Hälfte der Frauen und Männer mit Psychopharmaka-Anwendung (45,7%) tranken Alkohol mindestens einmal wöchentlich und 12,9% täglich. In den Psychopharmaka-Subgruppen wurden keine signifikanten Unterschiede des Alkoholkonsums beobachtet (Tabelle 4).

**Tabelle 4: Alkoholkonsum unter Personen mit Psychopharmaka-Gebrauch insgesamt und in Psychopharmaka-Subgruppen im Alter von 60–79 Jahren. Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland 2008-2011 (DEGS1)**

	N	Häufigkeit des Alkoholkonsums						Menge des Alkoholkonsums									
		Mindestens einmal/Woche			Mindestens einmal/Tag			Moderates Trinken <sup>1</sup>			Riskantes Trinken <sup>2</sup>						
Psychopharmaka		n	%	95% KI	n	%	95% KI	n	%	95% KI	n	%	95% KI				
<b>Insgesamt</b>	<b>518</b>	227	45,7	39,9	51,6	76	12,9	9,6	17,2	319	62,7	56,8	68,2	82	14,2	10,9	18,3
<b>Antidepressiva</b>	<b>173</b>	68	41,4	31,2	52,4	21	10,4	6,1	17,3	93	51,4	41,4	61,4	24	14,7	8,9	23,3
<b>Hypnotika &amp; Sedativa</b>	<b>98</b>	47	50,1	37,5	62,6	15	17,0	8,8	30,3	57	62,4	49,8	73,5	19	18,7	11,3	29,5
<b>Antidementiva</b>	<b>97</b>	43	44,2	31,1	58,1	15	13,5	7,3	23,8	67	68,9	56,4	79,2	13	11,3	5,7	21,0
<b>Opioide</b>	<b>96</b>	40	38,5	27,1	51,3	15	12,5	7,0	21,4	55	59,8	48,0	70,6	15	11,1	6,3	19,0
<b>Benzodiazepine &amp; Benzodiazepin verwandte Mittel</b>	<b>84</b>	36	46,8	32,4	61,7	7	7,7	3,0	18,4	50	62,2	46,2	75,9	12	14,1	6,0	29,6
<b>Antiepileptika:</b>	<b>63</b>	28	50,3	32,9	67,5	12	19,0	9,3	34,8	36	60,7	44,3	75,0	10	12,2	5,8	24,0

<sup>1</sup> Moderates Trinken: Männer >0 und <20 g/Tag, Frauen >0 und <10 g/Tag

<sup>2</sup> Riskantes Trinken: Männer ≥20 g/Tag, Frauen ≥10 g/Tag

Alle Prozentangaben und 95% Konfidenz Intervalle wurden gewichtet auf die Wohnbevölkerung in Deutschland vom 31.12.2010

In Tabelle 5 sind soziodemographische/sozioökonomische und gesundheitsrelevante Faktoren dargestellt, die mit der Wahrscheinlichkeit zur Anwendung von Psychopharmaka, zum Trinken von Alkohol und zum kombinierten Gebrauch beider Substanzen assoziiert sind. Polypharmazie und weibliches Geschlecht waren mit einer höheren Wahrscheinlichkeit der Psychopharmaka-Anwendung assoziiert. Das galt sowohl für die Anwendung der Psychopharmaka insgesamt als auch für viele Subgruppen. Menschen mit einem schlechteren Gesundheitsstatus und diejenigen, die Polypharmazie aufwiesen, hatten eine höhere Wahrscheinlichkeit für einen Psychopharmaka-Gebrauch bei täglichem Alkoholkonsum. Dagegen waren männliches Geschlecht und die Wohnregion „Süddeutschland“ assoziiert mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für Alkoholkonsum. Ein niedriger Sozialstatus, schlechterer Gesundheitsstatus, eine anerkannte Behinderung und die Angabe allein zu leben, waren invers assoziiert mit der Wahrscheinlichkeit des Alkoholkonsums oder des riskanten Trinkens. Diese Merkmale zeigten jedoch einen positiven Zusammenhang mit der Wahrscheinlichkeit des Gebrauchs von Psychopharmaka

insgesamt, Antidepressiva und Opioiden. Ein höheres Alter (70-79 Jahre) zeigte nur für pflanzliche Psychopharmaka eine höhere Wahrscheinlichkeit des Gebrauchs. Ex-Raucherinnen und Ex-Raucher hatte eine höhere Wahrscheinlichkeit pflanzliche Psychopharmaka und Hypnotika & Sedativa anzuwenden sowie einen riskanten Alkoholkonsum zu praktizieren (Tabelle 5).

Sensitivitätsanalysen, die Polypharmazie ausschließlich von ärztlich verordneten Arzneimitteln berücksichtigten, zeigten keine substanziellen Änderungen zu den genannten Ergebnissen. Sensitivitätsanalysen zu Polypharmazie unter Ausschluss von Psychopharmaka ergaben, dass die Assoziation zwischen Polypharmazie und Psychopharmaka-Gebrauch insgesamt abgeschwächt wurde. Die statistische Signifikanz blieb jedoch unverändert (OR 1,88; 95% KI 1,42-2,48,  $p < 0,0001$ ). Im Gegensatz dazu wurden aber die Assoziationen von Polypharmazie und täglichem oder riskantem Alkoholkonsum in den Sensitivitätsanalysen nicht-signifikant (Daten nicht in der Tabelle).

**Tabelle 5: Wahrscheinlichkeit des Psychopharmaka-Gebrauchs und Alkoholkonsums der 60-79-Jährigen insgesamt und in spezifischen Psychopharmaka-Subgruppen. Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland 2008-2011 (DEGS1)**

R <sup>2</sup>	Psychopharmaka-Gebrauch												Alkoholkonsum						Psychopharmaka-Gebrauch kombiniert mit täglichem Alkoholkonsum								
	Psychopharmaka insgesamt			Pflanzliche Mittel insgesamt			Antidepressiva insgesamt			Hypnotika & Sedativa insgesamt			Opioide		Mindestens einmal/Woche		Mindestens einmal/Tag		Riskanter Alkoholkonsum <sup>1</sup>		Psychopharmaka-Gebrauch kombiniert mit täglichem Alkoholkonsum						
	OR	95% KI		OR	95% KI		OR	95% KI		OR	95% KI		OR	95% KI	OR	95% KI	OR	95% KI	OR	95% KI	OR	95% KI	OR	95% KI			
<b>Geschlecht</b>																											
<i>Frauen</i>	<b>1,83</b>	<b>1,27</b>	<b>2,64</b>	<b>2,66</b>	<b>1,54</b>	<b>4,59</b>	<b>3,00</b>	<b>1,79</b>	<b>5,04</b>	<b>4,40</b>	<b>2,01</b>	<b>9,63</b>	<b>1,85</b>	<b>1,00</b>	<b>3,43</b>	<b>0,28</b>	<b>0,22</b>	<b>0,36</b>	<b>0,21</b>	<b>0,15</b>	<b>0,29</b>	<b>0,46</b>	<b>0,35</b>	<b>0,61</b>	0,61	0,27	1,37
<b>Altersgruppe</b>																											
<i>Jahre</i>																											
<i>70-79</i>	1,19	0,85	1,65	<b>1,75</b>	<b>1,17</b>	<b>2,60</b>	0,90	0,54	1,5	1,32	0,78	2,23	0,75	0,4	1,39	1,07	0,84	1,36	1,10	0,82	1,48	0,90	0,66	1,23	1,20	0,62	2,34
<b>Wohnregion<sup>2</sup></b>																											
<i>Zentral-Deutschland</i>	1,05	0,74	1,50	1,35	0,80	2,28	0,95	0,57	1,59	1,35	0,67	2,71	1,06	0,54	2,09	<b>1,47</b>	<b>1,10</b>	<b>1,98</b>	1,19	0,82	1,72	0,78	0,53	1,13	1,60	0,59	4,35
<i>Süd-Deutschland</i>	1,09	0,72	1,64	1,14	0,66	1,98	1,33	0,75	2,36	1,31	0,61	2,83	1,09	0,49	2,45	<b>2,35</b>	<b>1,72</b>	<b>3,22</b>	<b>1,95</b>	<b>1,34</b>	<b>2,86</b>	1,45	0,96	2,21	1,46	0,51	4,19
<b>Sozialstatus</b>																											
<i>Niedrig</i>	1,22	0,77	1,94	<b>0,38</b>	<b>0,19</b>	<b>0,76</b>	0,88	0,44	1,74	0,59	0,24	1,43	<b>2,49</b>	<b>1,07</b>	<b>5,80</b>	<b>0,44</b>	<b>0,30</b>	<b>0,66</b>	0,95	0,60	1,52	<b>0,53</b>	<b>0,34</b>	<b>0,81</b>	1,24	0,43	3,61
<i>Mittel</i>	1,08	0,76	1,55	0,72	0,45	1,15	1,01	0,58	1,75	0,68	0,33	1,39	1,29	0,58	2,84	0,73	0,52	1,03	1,00	0,73	1,37	<b>0,65</b>	<b>0,46</b>	<b>0,92</b>	1,26	0,54	2,96
<b>Alleinlebend</b>																											
<i>Ja</i>	1,11	0,80	1,55	1,15	0,65	2,02	<b>1,57</b>	<b>1,02</b>	<b>2,43</b>	0,64	0,33	1,25	0,91	0,49	1,71	<b>0,71</b>	<b>0,52</b>	<b>0,98</b>	<b>0,65</b>	<b>0,44</b>	<b>0,98</b>	0,86	0,61	1,22	1,21	0,54	2,69
<b>Rauchstatus</b>																											
<i>Rauchen</i>	1,05	0,67	1,65	1,03	0,46	2,29	1,00	0,59	1,69	1,74	0,71	4,27	1,84	0,81	4,18	1,16	0,78	1,73	<b>2,60</b>	<b>1,69</b>	<b>4,00</b>	<b>2,41</b>	<b>1,52</b>	<b>3,82</b>	1,44	0,55	3,78
<i>Ex-Rauchen</i>	1,18	0,82	1,72	<b>1,85</b>	<b>1,13</b>	<b>3,02</b>	0,84	0,50	1,40	<b>2,30</b>	<b>1,18</b>	<b>4,49</b>	1,78	0,95	3,36	1,30	0,98	1,72	1,22	0,88	1,68	<b>1,62</b>	<b>1,18</b>	<b>2,21</b>	1,38	0,70	2,70
<b>Gesundheitsstatus</b>																											
<i>schlechter</i>	<b>1,74</b>	<b>1,28</b>	<b>2,36</b>	1,09	0,71	1,66	1,39	0,85	2,29	1,26	0,74	2,14	<b>3,59</b>	<b>1,64</b>	<b>7,85</b>	<b>0,76</b>	<b>0,58</b>	<b>0,98</b>	0,74	0,53	1,03	<b>0,73</b>	<b>0,54</b>	<b>0,99</b>	<b>1,88</b>	<b>1,03</b>	<b>3,43</b>
<b>Anerkannte Behinderung</b>																											
<i>Ja</i>	<b>1,60</b>	<b>1,17</b>	<b>2,18</b>	0,62	0,38	1,01	1,52	0,97	2,36	1,02	0,58	1,79	2,00	0,99	4,05	0,77	0,58	1,04	<b>0,57</b>	<b>0,41</b>	<b>0,80</b>	<b>0,66</b>	<b>0,48</b>	<b>0,92</b>	0,89	0,48	1,64
<b>Polypharmazy<sup>3</sup></b>																											
<i>Ja</i>	<b>4,30</b>	<b>3,11</b>	<b>5,94</b>	<b>2,82</b>	<b>1,69</b>	<b>4,70</b>	<b>5,39</b>	<b>3,03</b>	<b>9,57</b>	<b>4,08</b>	<b>2,20</b>	<b>7,59</b>	<b>5,94</b>	<b>2,34</b>	<b>15,0</b>	0,91	0,71	1,16	1,31	0,96	1,80	1,03	0,78	1,36	<b>2,46</b>	<b>1,10</b>	<b>5,48</b>

ORs und 95% KI wurden von logistischen Regressionsmodellen abgeleitet, gewichtet auf die Wohnbevölkerung von Deutschland vom 31.12.2010.

Fettgedruckte Zahlen stehen für statistische Signifikanz.

Referenzen sind: Männer, Altersgruppe 60-69 Jahre, Nord-Deutschland, hoher Sozialstatus, nicht alleinlebend, Nie-Rauchen, besserer Gesundheitsstatus, keine anerkannte Behinderung und keine Polypharmazie.

<sup>1</sup> Riskanter Alkoholkonsum: Männer ≥20 g/Tag, Frauen ≥10 g/Tag

<sup>2</sup> Wohnregion: Nord-Deutschland (Bundesländer: Berlin, Brandenburg, Bremen, Hamburg, Niedersachsen, Mecklenburg-Vorpommern, Schleswig-Holstein); Zentral-Deutschland (Hessen, Nordrhein-Westfalen, Sachsen, Sachsen-Anhalt, Thüringen), Süd-Deutschland (Baden-Württemberg, Bayern, Rheinland-Pfalz, Saarland)

<sup>3</sup> Polypharmazie: Gebrauch von fünf oder mehr Arzneimitteln inklusive verordneten und OTC Mitteln in den letzten sieben Tagen

### 3.1.5 Diskussion

Die vorliegende Studie stellt repräsentative Daten zum Psychopharmaka-Gebrauch und zum Alkoholkonsum von 60-79-jährigen Erwachsenen in Deutschland zur Verfügung. 21,4% der älteren Erwachsenen wendeten mindestens ein Psychopharmakon während der letzten 7 Tage an, über die Hälfte konsumierte Alkohol, etwa 17-18% praktizierten tägliches und/oder riskantes Trinken und 2,8% nahmen Psychopharmaka ein bei täglichem Alkoholkonsum. Mehr als die Hälfte aller Personen mit Psychopharmaka-Einnahme konsumierte Alkohol moderat oder mindestens einmal wöchentlich. Etwa 13%-14% tranken Alkohol täglich oder riskant. Während weibliches Geschlecht, schlechterer Gesundheitsstatus, anerkannte Behinderung und Polypharmazie mit einer höheren Anwendungsprävalenz von Psychopharmaka assoziiert waren, wurde bei Männern, Wohnen in Süddeutschland, höherem Sozialstatus, besserem Gesundheitszustand und bei nicht Alleinlebenden eine höhere Prävalenz des Alkoholkonsums beobachtet.

Zu vergleichbaren Ergebnissen wie in unserer Studie kam durchgeführte Analyse von Daten des BGS98. Danach betragen die Prävalenzen des Psychopharmaka-Gebrauchs 20,1%, des Alkoholkonsum 47,3% und des riskanten Trinkens 15,1% [13]. In einer regionalen bevölkerungsbezogenen Gesundheitsstudie in Vorpommern (Study of Health in Pomerania, SHIP) nahmen 3,8% der Männer und 6,8% der Frauen in der Altersgruppe 60-79 Jahre Sedativa, Hypnotika oder Anxiolytika ein [23]. In unserer Studie wendeten 9,6% der Frauen (4,9% Hypnotika & Sedativa, 4,7% Benzodiazepine) und 3,3% der Männer (1,6% Hypnotika & Sedativa, 1,7% Benzodiazepine) Sedativa, Hypnotika und Benzodiazepine, bzw. Benzodiazepine-verwandte Arzneimittel an. Die Unterschiede zwischen den beiden Studien ergaben sich daraus, dass in der SHIP-Studie mehr Arzneimittel in der Substanzgruppe Sedativa, Hypnotika oder Anxiolytika [23]. Hinzu kam, dass in unserer Studie keine Barbiturate eingeschlossen wurden und Antiepileptika und Anxiolytika getrennt analysiert wurden. In der SHIP-Studie war die Anwendungsprävalenz von Opioiden mit 1,6% bei Frauen und 0,9% bei Männern [23], niedriger als in unserer Studie (Frauen 4,9%, Männer 3,3%). Die höheren Werte in unserer Analyse könnten durch Unterschiede in der Definition von Opioiden begründet sein, nach der wir nicht nur Opioid-haltige Schmerzmittel, sondern auch Opioid-haltige Antitussiva eingeschlossen hatten. Die U.S. National Health and Nutrition Examination Surveys (NHANES) 2007-2012 fanden bei Erwachsenen im Alter von 60 Jahren und älter eine Prävalenzrate des Gebrauchs Opioid-haltiger Analgetika von 7,9% innerhalb der letzten 30 Tage (Frauen 8,6%, Männer 6,9%) [24]. Im Australian National Survey of Mental Health and Wellbeing 2007, mit Teilnehmenden im Alter von 65-74 Jahren, wurde eine Prävalenz des Gebrauchs von Antidepressiva von 7,4%, und von Anxiolytika, Sedativa oder Hypnotika von 7,9% innerhalb der letzten 2 Wochen beobachtet [25]. In einer

bevölkerungsrepräsentativen, Irischen Studie bei Erwachsenen im Alter von mindestens 60 Jahren, die im eigenen Haushalt lebten, wurde eine Prävalenz der regelmäßigen Anwendung von 7,4% für Antidepressiva, 5,5% für Hypnotika, 2,7% für Anxiolytika und 3,1% für Opioidhaltige Analgetika berichtet [26].

Ein direkter Vergleich dieser Ergebnisse mit denen aus unserer Studie war nicht möglich, da Unterschiede hinsichtlich der Definition von Psychopharmaka, hinsichtlich des Beobachtungszeitraumes und der Studienpopulation bestanden. Vergleichbare Studien, die Deutschland und andere Europäische Länder einschlossen, zeigten jedoch, dass der Psychopharmaka-Gebrauch bei Erwachsenen in Deutschland niedriger war als in anderen West-Europäischen Ländern [27, 28, 29, 30, 31].

Der Alkoholkonsum unterscheidet sich stark zwischen den Ländern und wird von Trinkkulturen und sozialen Normen beeinflusst [32, 33]. Ein durchgehend hoher Alkoholkonsum bei älteren Erwachsenen mit einer Spannbreite von 40-60% und einem höheren Konsum bei Männern wurde in Belgien [34], den USA [35, 36] und in Spanien [37] beschrieben. Prävalenzraten von riskantem Trinken in internationalen Studien waren kaum vergleichbar, da sich Definitionen von Standardgrößen der Getränke, Leitlinien zum Alkoholkonsum [33] und Definitionen riskanten Trinkens [19] zwischen den Ländern stark unterschieden [33]. Nach den Ergebnissen des National Health and Nutrition Examination Surveys 2005-2008 waren in der Altersgruppe 65 Jahre und älter in den USA 53,6% abstinent. 8,3% gaben an, während der letzten 12 Monate täglich oder fast täglich Alkohol getrunken zu haben. 14,5% der Alkoholkonsumenten wiesen einen Alkoholkonsum auf, der über dem vom National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism (NIAAA) empfohlenen Limit lag [38]. Der National Survey on Drug Use and Health 2010 schätzte den Alkoholkonsum des letzten Monats und berichtete, dass 7,6% der Menschen der Altersgruppe 65 und älter Binge-Drinking und 1,6% starkes Alkoholtrinken praktizierten [39]. Nach Ergebnissen einer Belgischen Studie wies einer von fünf älteren Erwachsenen (20,5%) riskantes Trinken auf [34]. In einer Irischen Studie zeigten 19,7% [26], in einer Finnischen Studie 8,2% [40] und in einer Spanischen Studie 7,8% [37] einen riskanten Alkoholkonsum. Die Spanische Studie definierte riskanten Alkoholkonsum als  $\geq 40\text{g}$  Alkohol/Tag für Männer und  $\geq 24\text{g}$ /Tag für Frauen [37]. Damit lagen die Grenzwerte für riskanten Alkoholkonsum deutlich höher als die Schwellenwerte in unserer Studie.

Der gleichzeitige Gebrauch von Alkohol und Psychopharmaka, insbesondere Sedativa & Hypnotika und Benzodiazepinen, kann die sedative Wirkung der Arzneimittel verstärken und bei älteren Menschen das Risiko für Verletzungen durch Stürze und andere Unfälle erhöhen [41]. „Gleichzeitiger“ Gebrauch von Psychopharmaka und Alkohol wurde zwar in früheren Studien untersucht [36, 42, 43, 44, 13]. Aufgrund der Differenzen im Beobachtungszeitraum bei Arzneimittel- und Alkoholgebrauch, konnte aber nicht garantiert werden, dass die

Studienteilnehmenden beide Substanzen gleichzeitig konsumiert hatten. Um die Wahrscheinlichkeit des gleichzeitigen Gebrauchs beider Substanzen zu erhöhen, untersuchten wir deshalb in der vorliegenden Studie den täglichen Alkoholkonsum unter Personen mit Psychopharmaka-Anwendung. Unter denen, die Psychopharmaka einnahmen, tranken etwa 13% täglich Alkohol. Zu einem vergleichbaren Ergebnis kam eine Irische Studie, nach der 18,0% der älteren Erwachsenen Antidepressiva, 14,8% Opioiden, 13,0% Antiepileptika, Antipsychotika oder Hypnotika einnahmen und einen riskanten Alkoholkonsum aufwiesen [26]. In einer repräsentativen Stichprobe von Erwachsenen im Alter von 60 Jahren und älter aus Spanien waren 36,5% der Personen mit Schlaftabletten-Einnahme moderate und 5,6% riskante Alkoholkonsumenten [37]. In unserer Studie wiesen 62,4% der Frauen und Männer mit Hypnotika & Sedativa-Anwendung einen moderaten und 18,7% einen riskanten Alkoholkonsum auf. Die unterschiedlichen Ergebnisse zwischen den genannten Ländern und den Resultaten unserer Studie könnten durch die unterschiedlichen Definitionen von moderatem und riskantem Trinken zu erklären sein.

In unserer Analyse identifizierten wir Populationen, die häufiger psychotrope Substanzen konsumierten. Die höhere Prävalenz der Anwendung von Psychopharmaka bei Frauen und Personen mit schlechterem Gesundheitszustand, mit einer Behinderung oder Polypharmazie wurde auch in anderen Europäischen Studien beobachtet [45, 28]. Die höhere Prävalenz des täglichen Alkoholkonsums bei Männern, Personen mit höherem SES, nicht allein Lebenden, Raucherinnen und Rauchern sowie von Menschen mit einem besseren Gesundheitsstatus zeigten sich in vergleichbarer Weise in Studien zum Alkoholgebrauch in den USA [46], Belgien [34], Irland [26] und Finnland [40].

Frauen und Männer mit einem schlechteren Gesundheitsstatus und mit Polypharmazie wiesen in unserer Studie eine höhere Wahrscheinlichkeit auf, Alkohol und Psychopharmaka gleichzeitig zu konsumieren. Da Polypharmazie mit Multimorbidität assoziiert ist, nehmen wir an, dass ärztlich verordnete Polypharmazie mit dem Gesundheitsstatus in Zusammenhang steht. Polypharmazie insgesamt (verordnet und selbst mediziert) könnte aber auch mit dem Lebensstil oder dem Umgang mit Gesundheitsproblemen assoziiert sein. Sensitivitätsanalysen, die verordnete Polypharmazie berücksichtigten, ergaben in unserer Studie jedoch keinen substanziellen Unterschied in den Ergebnissen und sprechen damit gegen diese Hypothese.

### *3.1.6 Stärken und Limitationen unserer Studie*

Zu den Stärken unserer Studie gehörten der Bevölkerungsbezug und die Repräsentativität der Daten für die Altersgruppe der 60- bis 79 Jährigen. Eine Verallgemeinerung auf die im eigenen Haushalt lebenden älteren Erwachsenen Deutschlands war damit möglich. Darüber hinaus generierte der Einsatz standardisierter Datenerhebungsinstrumente valide

Ergebnisse. Ein möglicher Recall-bias hinsichtlich des Arzneimittelgebrauchs wurde minimiert durch die kurze Beobachtungszeit von 7 Tagen und dadurch, dass die Teilnehmenden gebeten wurden, die Verpackungen ihrer Arzneimittel ins Untersuchungszentrum mit zu bringen.

Zu den Limitationen unserer Studie zählte, dass ein Selektions-Bias nicht auszuschließen war, da hospitalisierte und institutionalisierte Frauen und Männer nicht in die Studie eingeschlossen wurden. Hinzu kommt, dass Personen mit kognitiver Beeinträchtigung, Depression, schwerer psychischer oder physischer Erkrankung eher unterrepräsentiert waren, weil sie nicht in der Lage waren, das Untersuchungszentrum aufzusuchen. Aus diesen Gründen könnten unsere Ergebnisse zur Unterschätzung des Psychopharmaka-Gebrauchs geführt haben. Eine weitere Schwäche unserer Studie bestand in der Altersgrenze von 79 Jahren. Bekannter Weise steigt die Prävalenz der Anwendung von Psychopharmaka über dieser Altersgrenze noch weiter an [47, 48]. Nicht zuletzt bestand eine Limitation unserer Studie darin, dass eine Untererfassung des Alkoholkonsums wahrscheinlich war, da die Interviewten bekannter Weise dazu tendieren, die Fragen im Sinne sozialer Erwünschtheit zu beantworten [49].

### *3.1.7 Schlussfolgerungen*

Psychopharmaka-Gebrauch und Alkoholkonsum sind unter älteren Erwachsenen in Deutschland weit verbreitet. Trotz der hohen Risiken synergetischer Effekte von Psychopharmaka und Alkohol, konsumieren mehr als die Hälfte der Frauen und Männer mit Psychopharmaka-Anwendung Alkohol moderat oder mindestens einmal pro Woche. Etwa 13-14% trinken Alkohol sogar täglich oder riskant. Vor dem Hintergrund gesundheitlicher Risiken und der weiten Verbreitung des Alkoholkonsums im Alter sollte bei der Verordnung und Abgabe von Psychopharmaka auf besonders vulnerable Gruppen mit schlechtem Gesundheitszustand und Polypharmazie geachtet werden. Auf die verstärkende Wirkung von Psychopharmaka bei gleichzeitigem Alkoholkonsum sollte eindrücklich hingewiesen werden.

## **3.2 Zeitliche Veränderungen in der Prävalenz von Psychopharmaka-Gebrauch und Alkoholkonsum bei Älteren zwischen 1997-1999 und 2008-2011. Ergebnisse von BGS98 und DEGS1**

### *3.2.1 Problemhintergrund und Wissensstand*

Die Prävalenz des Gebrauchs von Psychopharmaka und Alkohol-interaktiven Arzneimitteln steigt mit zunehmendem Alter stark an [43]. Eine altersbedingte Zunahme von Multimorbidität und Polypharmazie birgt höhere Risiken für Nebenwirkungen und ein reduzierter Arzneimittel-Metabolismus bei älteren Menschen verstärkt diese Risiken [50]. Potentiell ungünstige Gesundheits-Outcomes des Psychopharmaka-Gebrauchs wie z. B. Stürze, Schlaganfälle oder Mortalität wurden in der Literatur beschrieben [51, 52, 10]. Der Langzeitgebrauch einiger Psychopharmaka, wie z. B. von Opioiden und Benzodiazepinen, kann zu Abhängigkeit und Sucht führen. Mit Ausnahme von medizinisch notwendiger Indikation sollten diese Arzneimittel nur für einen kurzen Zeitraum eingenommen werden [53, 54]. Neben synthetischen Psychopharmaka ist die Anwendungsprävalenz psychoaktiver Arzneimittel pflanzlichen Ursprungs von Interesse, da in Deutschland der Gebrauch von alternativer Medizin eine lange Tradition hat und weit verbreitet ist [55].

Alkohol hat einen psychotropischen Effekt, kann zu Abhängigkeit führen und birgt Gesundheitsrisiken insbesondere für Ältere. Laut der „Organisation for Economic Co-operation and Development“ (OECD) ist der Alkoholkonsum in Deutschland mit 11 Liter pro Kopf höher als der durchschnittliche Europäische Konsumlevel von 10 Litern. Zudem konsumiert in Deutschland etwa jede sechste Frau und jeder dritte Mann Alkohol über dem gesundheitlich unbedenklichen Wert für Erwachsene von 10-12 g/Tag für Frauen und 20-24 g/Tag für Männer [56, 18]. Der kombinierte Gebrauch von Alkohol und Psychopharmaka kann potentielle Risiken beider Substanzen verstärken [10].

Durch Einführung neuer Arzneimittel und durch Änderung von Indikationen für bereits vorhandene Arzneimittel kann sich der Arzneimittelgebrauch mit der Zeit ändern. Außerdem können Änderungen in den Leitlinien zur medikamentösen Behandlung von Krankheiten zu Veränderungen im Arzneimittelgebrauch führen. Deshalb ist die Transparenz des Arzneimittelgebrauchs und dessen zeitlicher Veränderungen eine Voraussetzung für eine informierte Public Health Strategie.

Daten der Krankenkassen können Informationen zu Veränderungen der Arzneimittelverordnungen zur Verfügung stellen. Sie können aber den Gebrauch von Arzneimitteln nur bedingt abbilden, da Adhärenz und Persistenz mit der Arzneimitteltherapie entscheidend für die tatsächliche Anwendung sind. Hinzu kommt, dass in Selbstmedikation eingesetzte und auf Privatrezept verordnete Präparate durch Statistiken zu Verordnungsdaten nicht erfasst werden. Außerdem können Daten der

Krankenversicherungen nicht mit Daten unterschiedlicher Bevölkerungscharakteristika wie z. B. sozioökonomischen oder Merkmalen des Gesundheitsverhaltens (z. B. Alkoholkonsum), verknüpft werden.

In Deutschland stehen bevölkerungsbezogene Daten aus zwei Gesundheitssurveys, die mit weitestgehend identischer Methodik erhoben wurden, zur Verfügung - dem Bundesgesundheitsurvey 1997-1999 (BGS98) und der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland 2008-2011 (DEGS1). Neben soziodemographischen/sozioökonomischen Merkmalen sowie Informationen zum Gesundheitsverhalten und zur Morbidität stellen diese Surveys auch Ergebnisse zum Gebrauch von Psychopharmaka und zum Alkoholkonsum in der älteren Bevölkerung (60-79 Jahre) zur Verfügung. Eine Querschnittsanalyse des Psychopharmaka-Gebrauchs, des Alkoholkonsums und des kombinierten Gebrauchs beider Substanzen wurde bereits publiziert [57] und im vorliegenden Sachbericht in Kapitel 3.1 beschrieben. In Deutschland fehlen aber für Ältere repräsentative und bevölkerungsbezogene Informationen zu zeitlichen Veränderungen im Gebrauch psychotroper Substanzen und zu zeitlichen Veränderungen des Gebrauchs nach soziodemografischen/sozioökonomischen und gesundheitsrelevanten Merkmalen.

### 3.2.2 Ziele

Ziele der in Kapitel 3.2 beschriebenen Analyse waren:

1. Quantifizierung der zeitlichen Veränderungen in der Prävalenz des Gebrauchs von psychoaktiven Arzneimitteln, Alkohol und dem gleichzeitigen Gebrauch beider Substanzen bei Frauen und Männern der Altersgruppe 60-79 Jahre zwischen BGS98 und DEGS1
2. Untersuchung der Veränderungen in der Langzeitanwendung ausgewählter Psychopharmaka
3. Analysen zur Substanzenanwendung, stratifiziert nach soziodemographischen/sozioökonomischen und gesundheitsrelevanten Variablen zur Beschreibung von Veränderungen in riskantem Verhalten und gefährdeten Populationen

### 3.2.3 Methodik

#### 3.2.3.1 Studiendesign und Studienpopulation

Als Datengrundlagen für die vorliegenden Analysen dienten zwei bundesweite repräsentative Surveys unter nicht-institutionalisierten Erwachsenen in Deutschland: der Bundes-Gesundheitssurvey 1997-1999 (BGS98) und die Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland 2008-2011 (DEGS1). Beide Surveys wurden vom Robert Koch-Institut durchgeführt und folgten gleicher Sampling-Strategie und gleichem Studienprotokoll. Dies wurde bereits detailliert in früheren Publikationen beschrieben [58, 15, 14].

Beide Surveys gewannen Teilnehmerinnen und Teilnehmer durch eine zweistufige Stichprobenziehung. In der ersten Stufe wurden bundesweit Untersuchungsorte (Sample Points) ausgewählt, die repräsentativ für Größe und Struktur der Gemeinden Deutschlands waren (für BGS98 N=120 und für DEGS1 N=180 Gemeinden). In der zweiten Stufe wurde eine repräsentative Stichprobe von 18-79-Jährigen aus den lokalen Einwohnermelderegistern der ausgewählten Sample Points gezogen (Endteilnehmerzahl: BGS98: N=7.124 und DEGS1: N=8.152).

Während der BGS98 eine Querschnitts-Studie ist, wurde DEGS1 als Panel-Studie konzipiert. Somit sind sowohl Querschnitts- als auch Längsschnittanalysen möglich. Alle Teilnehmenden des BGS98 wurden zur Wiederteilnahme an DEGS1 eingeladen. 3.959 Frauen und Männer (Response Rate 62%) folgten dieser Einladung. Um eine bundesweit repräsentative Stichprobe zu erhalten, wurden zusätzlich 4.193 Erstteilnehmende in DEGS1 eingeschlossen (Response Rate 42%). Non-Responder Analysen in beiden Surveys zeigten hinsichtlich wesentlicher demographischer Merkmale und gesundheitsrelevanter Verhaltensweisen keine signifikanten Unterschiede zwischen Teilnehmenden und Nicht-Teilnehmenden [59, 16].

Für die vorliegenden Analysen wurden nur Frauen und Männer eingeschlossen, die am Arzneimittelinterview teilgenommen hatten und 60-79 Jahre alt waren. Aus dem BGS98 standen somit 1.615 und aus DEGS1 2.508 Teilnehmende für weitere Analysen zur Verfügung (Tabelle 6).

#### 3.2.3.2 Datenerhebung

Beide Surveys nutzten weitgehend identische Datenerhebungsmethoden. Es wurden selbst auszufüllende Fragebögen, standardisierte ärztliche persönliche computer-assistierte Interviews (CAPI), standardisierte persönliche Interviews zur Anwendung von Arznei- und Nahrungsergänzungsmitteln, medizinische Untersuchungen, physiologische Messungen und

Labortests eingesetzt [14]. Selbst auszufüllende Fragebögen wurden genutzt, um soziodemographische/sozioökonomische Charakteristika (Alter, Geschlecht, Wohnregion, Anzahl der im Haushalt lebenden Personen, Einkommen, Beruf, Bildungsstatus), Daten zum Gesundheitsverhalten (z. B. Tabakkonsum), Ernährungsverhalten (inklusive Alkoholkonsum), zum selbst eingeschätzten Gesundheitsstatus und zu anerkannten Behinderungen zu erheben [14].

### *3.2.3.3 Definitionen von Psychopharmaka-Gebrauch und Alkoholkonsum*

Detaillierte Informationen zum Gebrauch von Arznei- und Nahrungsergänzungsmitteln wurden bereits in Kapitel 3.1.3.3 beschrieben. Die dort ebenfalls beschriebenen Definitionen, Einschluss- und Ausschlusskriterien für Psychopharmaka wurden auch für diese Analyse angewandt. Analysen zu Veränderungen des Psychopharmaka-Gebrauchs zwischen den beiden Surveys wurden für alle in Kapitel 3.1.3.3 genannten ATC-Klassen durchgeführt.

Hinsichtlich Frequenz und Dauer des Psychopharmaka-Gebrauchs wurde zwischen “bei Bedarf”, “regelmäßig“, < 3 Monate” und “regelmäßig, ≥ 3 Monate” differenziert. Für den Langzeitgebrauch wurde der Grenzwert von ≥ 3 Monaten gewählt, weil einige Psychopharmaka ein Abhängigkeits- und Suchtpotential haben. So empfehlen Richtlinien zum Gebrauch von Opioiden bei nicht Krebs bedingter Schmerzbehandlung eine Anwendungsdauer von maximal 3 Monaten [53]. Die Empfehlungen zur Begrenzung der Anwendungsdauer von Benzodiazepinen gehen sogar von einem noch kürzeren Zeitraum aus [54, 60]. Antidepressiva müssen über einen längeren Zeitraum eingenommen werden, um einen therapeutischen Effekt zu erzielen. Sie sollten aus diesem Grund regelmäßig und bei Therapieerfolg mindestens ein halbes Jahr eingenommen werden. Ihr Suchtpotential ist im Vergleich zu Opioiden und Benzodiazepinen wesentlich geringer [61], ihre Anwendung kann aber mit anderen Risiken verbunden sein [62]. Deshalb untersuchten wir in der vorliegenden Analyse auch zeitliche Veränderungen im Langzeitgebrauch der am häufigsten angewandten Psychopharmaka-Subgruppen Antidepressiva, Benzodiazepine und Opiode

Die Erfassung, Definition und Klassifikation des Alkoholkonsums in „moderat“ und „riskant“ wurde ebenfalls wie in Kapitel 3.1.3.3 beschrieben, vorgenommen.

### *3.2.3.4 Ko-Variablen*

In den Analysen wurden die in Kapitel 3.1.3.4 detailliert beschriebenen Ko-Variablen Geschlecht, Alter, Wohnregion, Gemeindegröße, SES, Haushaltsgröße (alleinlebend ja/nein), Gesundheitsstatus, anerkannte Behinderung und Polypharmazie berücksichtigt.

Für Sensitivitäts-Analysen wurde Polypharmazie zusätzlich definiert als 1) nur verordnete Arzneimittel bei Einschluss von Psychopharmaka und 2) alle Arzneimittel einschließlich Selbstmedikation mit OTC-Präparaten unter Ausschluss von Psychopharmaka.

### *3.2.3.5 Statistische Analysen*

Ebenso wie bei den statistischen Analysen in Kapitel 3.1 wurde ein Gewichtungsfaktor eingeführt, um Abweichungen von der Deutschen Bevölkerung vom 31. Dezember 2010 zu korrigieren [16], bei dem die Berechnung der Re-Partizipationswahrscheinlichkeit von BGS98-Teilnehmenden eingeschlossen wurde.

Charakteristika der Studienbevölkerung wurden mittels deskriptiver Statistik analysiert. Um die Änderungen zwischen den Surveys darzustellen, berechneten wir die Prävalenz des Psychopharmaka-Gebrauchs und Alkoholkonsums in Prozenten (%) mit den entsprechenden 95% KI, sowohl nicht adjustiert als auch adjustiert durch Berücksichtigung aller eingeschlossenen Ko-Variablen. Die adjustierten Veränderungen in Prozentpunkten wurden von prädiktiven Margen abgeleitet und durch logistische Regressionsmodelle berechnet [63, 64]. First-order Interaktionen zwischen dem Survey-Jahr und den Ko-Variablen wurden getestet und in die Modelle eingeschlossen, wenn das Signifikanzniveau (p-Wert)  $<0,10$  war. Die prädiktiven Margen wurden kalkuliert als die von dem Modell vorausgesagten adjustierten Wahrscheinlichkeiten, gemittelt über alle Subjekte im Modell und unter der Annahme, dass die Ko-Variablenverteilung in BGS98 und DEGS1 identisch ist. Standardfehler und Korrelation der prädiktiven Margen wurden angenähert durch das SAS LSMEANS Statement und in der Berechnung der 95% KI für die adjustierten Veränderungen in Prozentpunkten eingesetzt. Für die statistischen Analysen wurden SAS 9.4 Survey Prozeduren für Komplexe Stichproben (SAS Institute Inc., Cary, NC) oder SPSS Komplex Stichproben Module genutzt. Eine Wahrscheinlichkeit für statistisch signifikante Gruppenunterschiede wurde angenommen bei  $p < 0,05$  basierend auf zweiseitigen Tests.

## *3.2.4 Ergebnisse*

### *3.2.4.1 Charakteristika der Studienpopulation*

Zwischen den Teilnehmenden von BGS98 und DEGS1 gab es weder für soziodemographische/sozioökonomische Faktoren (Alter, Geschlecht, Gemeindegröße, Wohnregion, allein lebend, SES) noch für den Anteil der Personen mit einer anerkannten Behinderung signifikante Unterschiede (Tabelle 6).

Signifikante Unterschiede zwischen den Teilnehmenden der beiden Surveys wurden jedoch für die Variablen "selbst eingeschätzter Gesundheitsstatus" und "Polypharmazie" beobachtet.

Im Vergleich zu BGS98 schätzten in DEGS1 mehr Menschen ihre Gesundheit als besser ein. Im Gegensatz dazu waren in DEGS1 mehr Menschen von Polypharmazie betroffen (Tabelle 6).

**Tabelle 6: Deskriptive Charakteristika der 60-79-jährigen Studienpopulationen. Nationale Gesundheitssurveys BGS98 (1997-1999) und DEGS1 (2008-2011)**

	BGS98 <sup>1</sup> (N=1.606)			DEGS1 <sup>1</sup> (N=2.501)			P Wert		
	n	%	95% KI	n	%	95% KIKI			
<b>Geschlecht</b>									
<i>Männer</i>	727	47,0	44,7	49,3	1227	46,9	44,5	49,3	0,962
<i>Frauen</i>	879	53,0	50,7	55,3	1274	53,1	50,7	55,5	
<b>Altersgruppen</b>									
<i>60-69 Jahre</i>	1031	52,5	49,9	55,1	1393	52,6	50,6	54,5	0,970
<i>70-79 Jahre</i>	575	47,5	44,9	50,1	1108	47,4	45,5	49,4	
<b>Allein lebend</b>									
<i>Ja</i>	355	24,2	21,0	27,7	506	21,3	19,2	23,6	0,084
<i>Nein</i>	1174	75,8	72,3	79,0	1983	78,7	76,4	80,8	
<b>Gemeindegröße<sup>2</sup></b>									
<i>Ländlich</i>	382	19,9	13,2	29,0	428	16,3	11,0	23,6	0,113
<i>Kleinstadt</i>	333	18,9	12,4	27,8	586	25,6	19,0	33,6	
<i>Mittelgroße Stadt</i>	406	28,1	20,0	37,9	733	27,8	21,2	35,6	
<i>Großstadt</i>	485	33,1	24,1	43,4	754	30,2	23,3	38,2	
<b>Wohnregion<sup>3</sup></b>									
<i>Nord-Deutschland</i>	375	26,0	18,0	35,9	641	25,6	19,1	33,5	0,979
<i>Zentral-Deutschland</i>	781	40,7	31,5	50,7	1137	41,4	33,6	49,6	
<i>Süd-Deutschland</i>	450	33,3	24,3	43,7	723	33,0	25,7	41,2	
<b>Sozialstatus (SES)</b>									
<i>Niedrig</i>	374	26,1	22,8	29,6	436	24,1	21,2	27,3	0,393
<i>Mittel</i>	935	59,1	55,8	62,4	1489	59,3	56,3	62,3	
<i>Hoch</i>	233	14,8	12,1	17,9	562	16,5	14,6	18,7	
<b>Anerkannte Behinderung</b>									
<i>Ja</i>	371	26,0	23,3	29,0	647	29,1	26,4	31,9	0,079
<i>Nein</i>	1.168	74,0	71,0	76,7	1797	70,9	68,1	73,6	

Selbst eingeschätzter Gesundheitsstatus									
<i>Besser</i>	781	47,8	44,4	51,1	1498	58,1	55,5	60,7	<b>&lt; 0,0001</b>
<i>Schlechter</i>	825	52,2	48,9	55,6	985	41,9	39,3	44,5	
<b>Polypharmazie<sup>4</sup></b>									
<i>Ja</i>	466	30,0	27,1	33,0	993	38,8	36,5	41,2	<b>&lt; 0,0001</b>
<i>Nein</i>	1.140	70,0	67,0	72,9	1508	61,2	58,8	63,5	

<sup>1</sup> Standardisiert auf die Wohnbevölkerung in Deutschland vom 1.12.2010

<sup>2</sup> Gemeindegröße: Ländlich (<5000 Einwohner), Kleinstadt (5000 - <20.000), mittelgroße Stadt (20.000 - <100.000), Großstadt (100.000 und mehr Einwohner)

<sup>3</sup> Regionen: Nord-Deutschland (Bundesländer: Berlin, Brandenburg, Bremen, Hamburg, Niedersachsen, Mecklenburg-Vorpommern, Schleswig-Holstein); Zentral-Deutschland (Hessen, Nordrhein-Westfalen, Sachsen, Sachsen-Anhalt, Thüringen), Süd-Deutschland (Baden-Württemberg, Bayern, Rheinland-Pfalz und Saarland)

<sup>4</sup> Polypharmazie: Gebrauch von 5 verschiedenen verschriebenen oder OTC-erworbenen Arzneimitteln (ohne Psychopharmaka) in den letzten 7 Tagen

Fehlende Werte: Alleinlebend (BGS98 n=77, DEGS1 n=12), SES (64, 14), offiziell anerkannte Behinderung (67, 57), selbst eingeschätzter Gesundheitsstatus (0, 18).

### 3.2.4.2 Veränderungen im Psychopharmaka-Gebrauch, Alkoholkonsum und im kombinierten Gebrauch beider Substanzen

Tabelle 7 beschreibt die zeitliche Entwicklung im Psychopharmaka-Gebrauch und Alkoholkonsum zwischen BGS98 und DEGS1, adjustiert für Geschlecht, Altersgruppe, Wohnregion, Gemeindegröße, SES, Polypharmazie, alleinlebend und anerkannte Behinderung. Nach der Adjustierung für die genannten Ko-Variablen wurden keine zeitlichen Veränderungen im Gebrauch synthetischer Psychopharmaka insgesamt oder pflanzlicher Psychopharmaka insgesamt beobachtet.

In allen Kategorien des Alkoholkonsums waren steigende Prävalenzen zu verzeichnen, die aber nur signifikant waren für tägliches (adjustierte Änderung: +9,6 Prozentpunkte,  $p < 0,001$ ) und moderates Trinken (adjustierte Änderung: +8,9 Prozentpunkte,  $p < 0,001$ ). Der gleichzeitige Gebrauch von Psychopharmaka und täglichem oder täglichem, riskantem Alkoholkonsum blieb unverändert (Tabelle 7).

Die Variable „selbst eingeschätzter Gesundheitsstatus“ wurde in die Modelle nicht als adjustierender Faktor eingeschlossen, weil sie sehr stark mit „Polypharmazie“ korrelierte. Wiederholte Analysen mit „selbst eingeschätztem Gesundheitsstatus“ anstelle von „Polypharmazie“ zeigten keine signifikanten Änderungen.

**Tabelle 7: Veränderungen in der Prävalenz des Psychopharmaka-Gebrauchs und des Alkoholkonsums bei 60-79-Jährigen in Deutschland. Nationale Gesundheitssurveys BGS98 (1997-99) und DEGS1 (2008-11)**

	BGS98 <sup>1</sup>			DEGS1 <sup>1</sup>			Nicht adjustierte Änderung <sup>1</sup>			Adjustierte Änderung <sup>1,2</sup>						
	n	%	95% KI	n	%	95% KI	Veränderung DEGS1-BGS98 %	95% KI	p Wert	Veränderung DEGS1-BGS98 %	95% KI	p Wert				
Psychopharmaka insgesamt ( <i>synthetische &amp; pflanzliche</i> )	313	20,5	18,2	22,9	518	21,4	19,3	23,7	1,0	-2,2	4,1	,554	-0,3	-5,4	4,8	0,897
Pflanzliche Psychopharmaka insgesamt	107	6,7	5,4	8,3	158	6,5	5,4	7,8	-0,2	-1,9	1,5	,827	-0,1	-2,3	2,2	0,956
Synthetische Psychopharmaka insgesamt	223	14,6	12,6	16,9	404	16,9	14,9	19,1	2,3	-0,8	5,3	,145	1,5	-4,3	7,2	0,622
Wöchentlicher Alkoholkonsum (mindestens einmal/Woche)	739	48,8	45,5	52,2	1295	51,0	48,1	53,9	2,1	-2,0	6,2	,305	4,0	-3,8	11,8	0,319
Täglicher Alkoholkonsum (mindestens einmal/Tag)	185	13,2	11,1	15,5	468	18,4	16,3	20,7	<b>5,2</b>	2,4	8,1	<b>,001</b>	<b>9,6</b>	5,7	13,6	<b>&lt;,001</b>
Moderater Alkoholkonsum <sup>3</sup>	919	58,0	54,6	61,3	1659	66,9	64,1	69,5	<b>8,9</b>	4,9	13,0	<b>&lt;,001</b>	<b>8,9</b>	4,6	13,1	<b>&lt;,001</b>
Riskanter Alkoholkonsum <sup>4</sup>	240	16,6	14,2	19,4	459	17,0	14,9	19,2	0,3	-2,7	3,3	,836	0,4	-2,0	2,9	0,724
Psychopharmaka-Gebrauch + täglicher Alkoholkonsum	25	1,8	1,2	2,7	76	2,7	2,0	3,7	0,9	-0,2	2,1	,122	1,3	-0,3	2,8	0,105
Psychopharmaka-Gebrauch + täglicher riskanter Alkoholkonsum	20	1,5	,9	2,4	59	2,1	1,5	2,9	0,6	-0,4	1,6	,274	0,7	-0,5	1,9	0,258

<sup>1</sup> Standardisiert auf die Wohnbevölkerung in Deutschland vom 31.12.2010

<sup>2</sup> Adjustiert für Geschlecht, Altersgruppen, Wohnregion, Gemeindegröße, Sozialstatus, Polypharmazie, alleinlebend, anerkannte Behinderung

<sup>3</sup> Moderater Alkoholkonsum: durchschnittlicher täglicher Alkoholkonsum zwischen >0 und <10 g für Frauen und zwischen >0 und <20 g für Männer

<sup>4</sup> Riskanter Alkoholkonsum: durchschnittlicher täglicher Alkoholkonsum von ≥10 g für Frauen, und ≥20 g für Männer

Fett gedruckte Zahlen stehen für statistische Signifikanz

### 3.2.4.3 *Veränderungen im Gebrauch spezifischer Psychopharmaka-Subgruppen*

Tabelle 8 zeigt die Veränderungen in der Anwendung spezifischer Psychopharmaka-Subgruppen zwischen 1997-99 (BGS98) und 2008-11 (DEGS1). Die Prävalenz des Gebrauchs von Antidepressiva insgesamt (6,4% vs. 7,9%) blieb unverändert. Die Anwendungsprävalenz des pflanzlichen Antidepressivums Johanniskraut nahm aber ab (adjustierte Änderung: -5,0 Prozentpunkte,  $p=0,001$ ) und die der synthetischen Antidepressiva nahm zu (adjustierte Änderung: +6,0 Prozentpunkte,  $p=0,001$ ). Unter den synthetischen Antidepressiva wurde ein signifikanter Anstieg der Anwendungsprävalenz von Selektiven Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmern (SSRIs) beobachtet (adjustierte Änderung: +4,1 Prozentpunkte,  $p<0,0001$ ).

Die Prävalenz des Gebrauchs von Hypnotika & Sedativa (3,6% vs. 3,3%) oder Benzodiazepinen & Benzodiazepin-verwandten Mitteln (Z-Substanzen) insgesamt blieb unverändert (3,9% vs. 2,4%). Bei getrennter Analyse von Benzodiazepinen und Z-Substanzen wurde jedoch eine signifikante Abnahme in der Anwendungsprävalenz von Benzodiazepinen (adjustierte Änderung: -3,4 Prozentpunkte,  $p=0,024$ ) und eine signifikante Zunahme in der Anwendung von Z-Substanzen (adjustierte Änderung: +1,3 Prozentpunkte,  $p\leq 0,001$ ) deutlich.

Ein signifikanter Anstieg in der Anwendungsprävalenz wurde bei Antidementiva insgesamt (adjustierte Änderung: +3,2 Prozentpunkte,  $p=0,001$ ) – insbesondere von Ginkgo biloba (adjustierte Änderung: +2,4 Prozentpunkte,  $p=0,001$ ) -, Opioid-haltigen Analgetika (adjustierte Änderung: +3,9 Prozentpunkte,  $p=0,026$ ), und Antiepileptika (adjustierte Änderung: +3,6 Prozentpunkte,  $p<0,001$ ) beobachtet. Im Beobachtungszeitraum gab es keine signifikanten Veränderungen in der Prävalenz der Anwendung von Antiparkinson-Mitteln (1,1% vs. 1,2%) und Anxiolytika (2,4% vs. 2,2%) (Tabelle 8).

Tabelle 8: Zeitliche Veränderungen in der Prävalenz des Gebrauchs spezifischer Psychopharmaka-Subgruppen bei 60-79-Jährigen in Deutschland. Nationale Gesundheitssurveys BGS98 (1997-99) und DEGS1 (2008-11)

	BGSS98 <sup>1</sup>			DEGS1 <sup>1</sup>			Zeitliche Veränderungen (BGS98-DEGS1)									
	n	%	95% KI	n	%	95% KI	Nicht adjustiert <sup>1</sup>	95% KI	p Wert	Adjustiert <sup>2</sup>	95% KI	p Wert				
<b>1. Antidepressiva insgesamt (Johanniskraut+synthet Antidepressiva)</b>	96	6,4	5,2	7,9	173	7,9	6,5	9,5	1,4	-0,6	3,4	,157	1,7	-1,8	5,2	0,343
<b>1.1. Johanniskraut (N06AP)</b>	47	2,9	2,1	3,9	27	1,1	0,8	1,7	-1,7	-2,7	-0,8	<b>&lt;,001</b>	-5,0	-7,9	-2,0	<b>0,001</b>
<b>1.2. Synthetische Antidepressiva insgesamt</b>	54	3,9	2,9	5,2	151	6,9	5,5	8,5	3,0	1,2	4,8	<b>,001</b>	6,0	2,5	9,4	<b>0,001</b>
1.2.1. NSMRIs <sup>3</sup> (N06AA)	45	3,6	2,6	4,8	80	3,8	2,8	5,2	0,3	-1,3	1,8	,741	0,4	-2,7	3,5	0,806
1.2.2. SSRIs <sup>4</sup> (N06AB)	3	0,3	0,1	1,0	47	2,0	1,4	2,7	1,7	1,0	2,4	<b>,001</b>	4,1	2,4	5,8	<b>&lt;,0001</b>
<b>2. Hypnotika &amp; Sedativa insgesamt (synth., Antihistamine und pflanzl. Mittel)</b>	62	3,6	2,8	4,8	98	3,3	2,6	4,3	-0,3	-1,6	1,0	,644	-1,3	-3,5	0,9	0,234
<b>2.1. Synth. Hypnotika &amp; Sedativa (N05C) und Antihistamine (N05CM) insgesamt</b>	31	1,6	1,1	2,4	52	1,6	1,1	2,2	0,0	-0,9	0,8	,921	-0,1	-1,7	1,4	0,861
2.1.1. Hypnotika & Sedativa (N05C)	31	1,6	1,1	2,4	42	1,3	0,9	1,9	-0,3	-1,1	0,5	,430	-0,6	-2,2	0,9	0,412
<b>2.2. Pflanzliche Mittel insgesamt</b>	32	2,1	1,4	3,0	51	1,9	1,3	2,6	-0,2	-1,2	0,8	,703	-0,6	-1,9	0,6	0,307
2.2.1. Baldrian (N05CP)	28	1,8	1,2	2,7	42	1,5	1,0	2,1	-0,3	-1,2	0,6	,453	-0,5	-1,7	0,7	0,408
<b>3. Benzodiazepine und Benzodiazepin-verwandte Mittel (Z-Substanzen) insgesamt</b>	64	3,9	2,9	5,2	84	3,3	2,4	4,4	-0,6	-2,1	0,8	,389	-2,0	-5,0	0,9	0,176
<b>3.1 Benzodiazepine (N05BA, N05CD, N03AE01)</b>	57	3,7	2,8	5,0	57	2,5	1,8	3,5	-1,2	-2,6	0,2	,081	-3,4	-6,3	-0,4	<b>0,024</b>
<b>3.2. Z-Substanzen (N05CF)</b>	8	0,2	0,1	0,5	28	0,8	0,5	1,3	0,6	0,2	1,0	<b>,003</b>	1,3	0,6	2,1	<b>&lt;0,001</b>
<b>4. Antidementiva insgesamt inkl. Ginkgo biloba</b>	34	2,2	1,4	3,4	97	4,2	3,3	5,4	2,0	0,7	3,3	<b>,005</b>	3,2	1,3	5,1	<b>0,001</b>
<b>4.1. Ginkgo biloba (N06DP01)</b>	34	2,2	1,4	3,4	88	3,8	2,9	4,8	1,6	0,3	2,8	<b>,022</b>	2,4	1,0	3,8	<b>0,001</b>
<b>5. Opioid-haltige Analgetika (N02A)</b>	39	3,0	2,1	4,2	96	4,1	3,2	5,3	1,2	-0,3	2,6	,121	3,9	0,5	7,3	<b>0,026</b>
<b>6. Antiepileptika (N03)</b>	14	1,0	0,5	1,7	63	2,3	1,7	3,3	1,4	0,4	2,3	<b>,008</b>	3,6	1,7	5,5	<b>&lt;0,001</b>
<b>7. Antiparkinson Mittel (N04)</b>	19	1,1	,7	1,8	32	1,2	0,7	2,0	0,1	-0,7	0,9	,806	-0,1	-1,4	1,3	0,934
<b>8. Anxiolytika (N05B)</b>	34	2,4	1,6	3,5	48	2,2	1,5	3,1	-0,2	-1,4	1,0	,751	-1,2	-3,2	0,9	0,268

<sup>1</sup>Standardisiert auf die Wohnbevölkerung in Deutschland vom 31.12.2010

<sup>2</sup> Adjustiert für Geschlecht, Altersgruppen, Wohnregion, Gemeindegröße, Sozialstatus, Polypharmazie, alleinlebend, anerkannte Behinderung

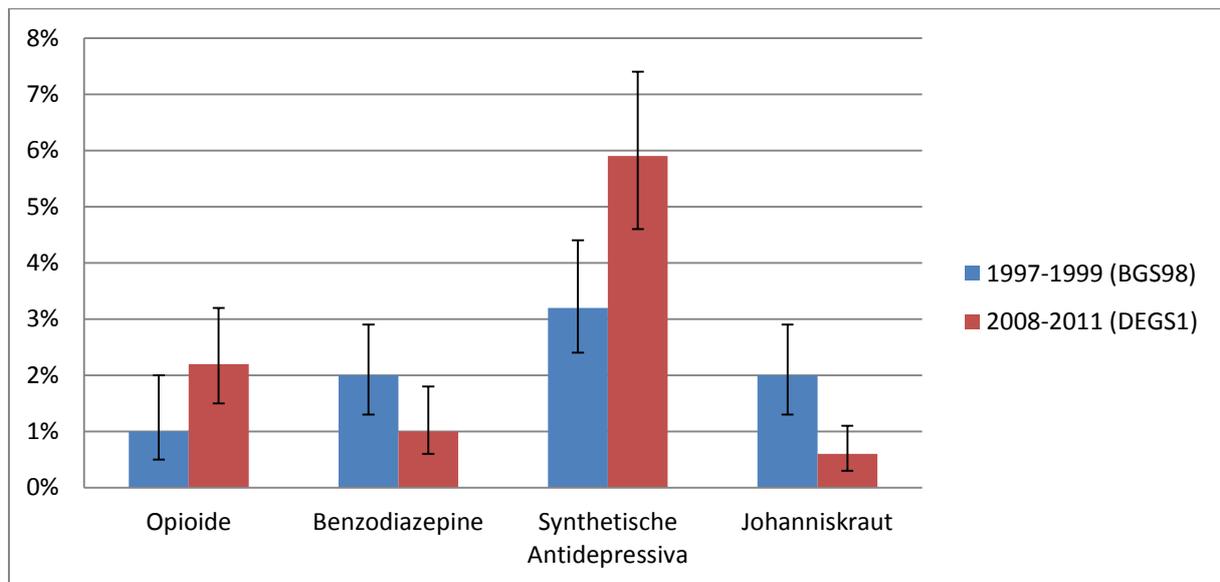
<sup>3</sup>Nicht-Selective Monoamin Wiederaufnahme-Hemmer

<sup>4</sup>Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer

Fett gedruckte Zahlen stehen für statistische Signifikanz

### 3.2.4.4 Veränderungen im Langzeitgebrauch von Psychopharmaka

Abbildung 2 zeigt die Veränderungen in der Prävalenz des Langzeitgebrauchs ausgewählter Psychopharmaka-Subgruppen zwischen den beiden Surveys (BGS98 und DEGS1). Der Langzeitgebrauch von Opioid-haltigen Analgetika (1,0% vs. 2,2%,  $p=0,045$ ) war in BGS98 mehr als doppelt so hoch und der Langzeitgebrauch von Benzodiazepinen (2,0% vs. 1,0%,  $p=0,059$ ) hatte sich in DEGS1 halbiert. Der Langzeitgebrauch synthetischer Antidepressiva (3,1% vs. 5,9%,  $p=0,002$ ) war signifikant angestiegen, während der Langzeitgebrauch von pflanzlichen Antidepressiva (Johanniskraut) signifikant abgenommen hatte (2,0% vs. 0,5%,  $p<0,001$ ) (Abbildung 2).

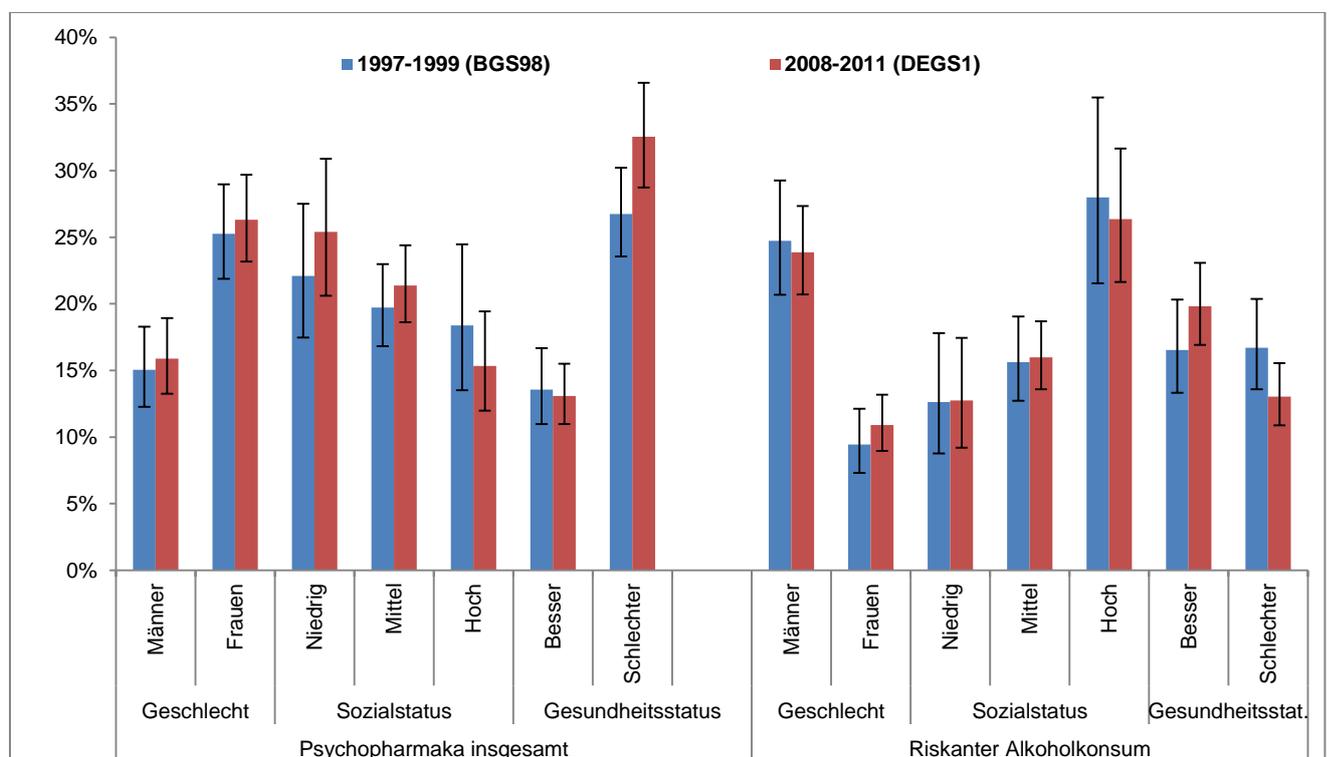


**Abbildung 2: Prävalenz des Langzeitgebrauchs von Psychopharmaka bei 60-79-Jährigen in Deutschland. Nationale Gesundheitssurveys BGS98 (1997-99) und DEGS1 (2008-11)**

### 3.2.4.5 Veränderungen des Gebrauchs psychotroper Substanzen nach soziodemographischen/sozioökonomischen und gesundheitsrelevanten Faktoren

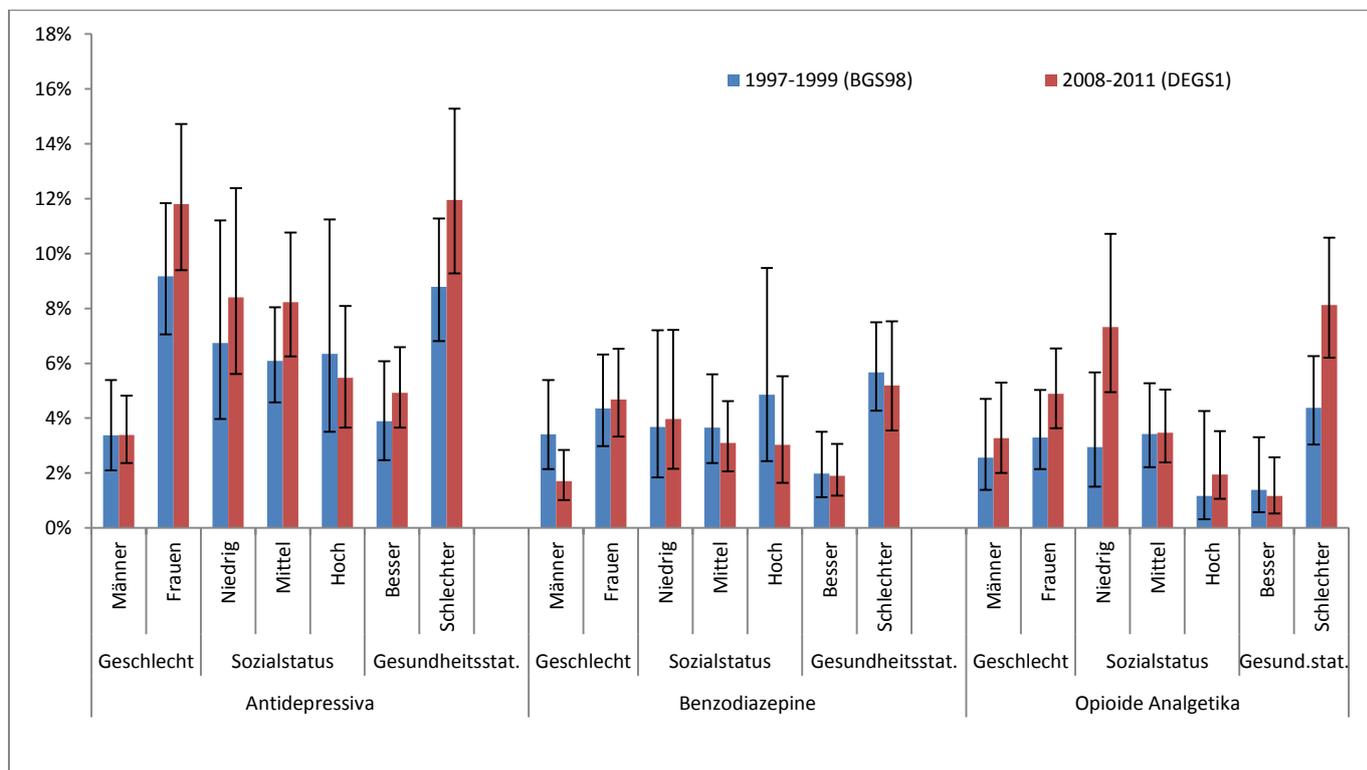
In den Abbildungen 3a und 3b sind der Psychopharmaka-Gebrauch und der riskante Alkoholkonsum bei älteren Studienteilnehmenden der beiden Surveys differenziert nach Geschlecht, SES und selbst eingeschätztem Gesundheitsstatus dargestellt. Bei Teilnehmenden mit einem schlechteren Gesundheitsstatus war der Psychopharmaka-Gebrauch insgesamt von 26,8% auf 32,5% (Abbildung 3a) ( $p=0,024$ ) und der Gebrauch von Opioid-haltigen Analgetika von 4,4% auf 8,1% (Abbildung 3b) ( $p=0,004$ ) angestiegen. Unter denjenigen mit niedrigem Sozialstatus erhöhte sich der Gebrauch Opioid-haltiger Analgetika von 2,9% auf 7,3% ( $p=0,018$ ). Bei Männern verringerte sich der Gebrauch von Benzodiazepinen von 3,3% auf 1,4% ( $p=0,023$ ) (Abbildung 3b).

Die Abbildungen 3a und 3b verdeutlichen, dass sich für die Prävalenz der Anwendung von Antidepressiva, Benzodiazepinen und Opioid-haltigen Analgetika die Geschlechterunterschiede vergrößerten und für riskanten Alkoholkonsum verkleinerten. Die Kluft zwischen unterem und oberem Sozialstatus wurde größer für die Anwendungsprävalenz von Antidepressiva, Benzodiazepinen, Opioid-haltigen Analgetika und kleiner für riskanten Alkoholkonsum. Zwischen denjenigen mit einem besseren und einem schlechteren Gesundheitsstatus wurden die Unterschiede in der Anwendungsprävalenz von Psychopharmaka insgesamt, Antidepressiva und Opioid-haltigen Analgetika größer. Zwischen Studienteilnehmenden mit einem besseren und einem schlechteren Gesundheitsstatus wurde der Unterschied für riskanten Alkoholkonsum größer.



Riskanter Alkoholkonsum: Durchschnittlicher täglicher Alkoholkonsum von  $\geq 10$  g für Frauen und  $\geq 20$  g für Männer

**Abbildung 3a: Psychopharmaka-Gebrauch und riskantes Trinken bei 60-79-Jährigen in Deutschland nach Geschlecht, Sozialstatus und selbst eingeschätztem Gesundheitsstatus. Nationale Gesundheitsveys BGS98 (1997-99) und DEGS1 (2008-11)**



Antidepressiva: Synthetische (N06A) und Johanniskraut (N06AP01)

Benzodiazepine: N05BA, N05CD, N03AE01 und N05CF

Opioid-haltige Analgetika: N02A

**Abbildung 3b: Anwendung von Antidepressiva, Benzodiazepinen und Opioid-haltigen Analgetika bei 60-79-Jährigen in Deutschland nach Geschlecht, Sozialstatus und selbst eingeschätztem Gesundheitsstatus. Nationale Gesundheitssurveys BGS98 (1997-99) und DEGS1 (2008-11)**

### 3.2.5 Diskussion

Zwischen den Gesundheitssurveys BGS98 (1997-99) und DEGS1 (2008-11) blieb der Psychopharmaka-Gebrauch insgesamt unverändert, der tägliche und der moderate Alkoholkonsum nahmen zu. Innerhalb bestimmter Psychopharmaka-Subgruppen wurden jedoch Veränderungen in der Anwendungsprävalenz beobachtet. Signifikante Zunahmen wurden bei synthetischen Antidepressiva (insbesondere SSRIs), Z-Substanzen, Antidementiva insgesamt (insbesondere Ginkgo biloba), Opioid-haltigen Analgetika und Antiepileptika gefunden. Die Prävalenz des Gebrauchs von Johanniskraut und von Benzodiazepinen ging signifikant zurück. Im Langzeitgebrauch wurde eine signifikante Zunahme der Anwendungsprävalenz Opioid-haltiger Analgetika und synthetischer Antidepressiva beobachtet. Die Prävalenz der Langzeitanwendung von Benzodiazepinen und Johanniskraut nahm signifikant ab. Bei Personen mit einem schlechteren Gesundheitsstatus war die Anwendungsprävalenz von Psychopharmaka insgesamt und von Opioid-haltigen Analgetika signifikant angestiegen. Auch unter Frauen und Männern mit niedrigem Sozialstatus nahm die Prävalenz des Gebrauchs Opioid-haltiger Analgetika

signifikant zu. Bei Männern war eine signifikante Abnahme der Anwendungsprävalenz von Benzodiazepinen zu verzeichnen.

Obwohl die Vergleichbarkeit unserer Untersuchung mit anderen Studien durch Unterschiede im Beobachtungszeitraum, im Jahr der Studiendurchführung, in Settings, Altersgruppen und eingeschlossenen Arzneimittelgruppen eingeschränkt ist, zeigen die Vergleiche unserer Ergebnisse mit denen aus westlichen Ländern hinsichtlich zeitlicher Veränderungen und Veränderungsrichtungen überwiegend ähnliche Tendenzen. Differenzen in der Prävalenz des Psychopharmaka-Gebrauchs zwischen den Ländern könnten auf Unterschiede im Gesundheits- und Erstattungssystem, im Verständnis von psychischen Problemen, Einstellungen und Traditionen bedingt sein. So hat z. B. Deutschland eine lange Tradition in der Anwendung pflanzlicher Arzneimittel [55, 65].

In den 10 Jahren zwischen den Surveys von 1997-99 (BGS98) und 2008-11 (DEGS1) blieb der Psychopharmaka-Gebrauch insgesamt unverändert. Eine Finnische Studie [66] berichtete ebenfalls unveränderte Prävalenzen im Psychopharmaka-Gebrauch insgesamt zwischen 1990-91 und 1998-99. Eine Schwedische Studie [67] beobachtete unveränderte Prävalenzen bei kognitiv intakten, aber signifikante Anstiege bei kognitiv beeinträchtigten Älteren zwischen 1987 und 2007. Im Gegensatz dazu wurden signifikante Zunahmen im Psychopharmaka-Gebrauch insgesamt von einer US [68] und von einer Spanischen Studie [69] berichtet. Die US-Studie umfasste aber nur einen dreijährigen Beobachtungszeitraum (1999-2002) und es war nicht auszuschließen, dass die Studie in einen Zeitraum mit hoher Zunahme gefallen sein könnte. Die Spanische Studie (1993 und 2003) schloss ältere Altersgruppen ein (65+) und hatte keine obere Altersgrenze wie unsere Studie. Da gerade bei Frauen und Männern im hohen Alter starke Zunahmen in der Anwendungsprävalenz zu verzeichnen sind, könnten die Unterschiede zu unseren Ergebnissen durch diesen Fakt erklärbar sein.

In unserer Studie hatte sowohl täglicher als auch moderater Alkoholkonsum signifikant zugenommen während andere Studien lediglich Zunahmen im riskanten Trinken von Alkohol [70, 71] beschrieben. Ebenso wie in unseren Analysen, wurden höhere Prävalenzraten des Alkoholkonsums bei Männern [70, 71, 72] berichtet. Vergleichbar mit unseren Ergebnissen wurde eine Verringerung der Geschlechterunterschiede in der Prävalenz des Alkoholkonsums in den US, Australien und Europäischen Ländern in einem Literatur-Review von Keyes et al. [72] und in einer Schwedischen Studie [73] beschrieben. Übereinstimmend mit unseren Ergebnissen, war riskantes Trinken assoziiert mit einem höheren Sozialstatus in Studien von Merrick et al. [77] aus den US sowie von Castillo-Carniglia et al. [74, 75] aus

Chile. Im Gegensatz dazu zeigte eine innerstädtische Studie aus Großbritannien eine signifikante Assoziation zwischen riskantem Alkoholkonsum und niedrigem Sozialstatus [76]. Gründe für den wachsenden Alkoholkonsum älterer Menschen könnten in der Zunahme gesunder Lebensjahre und verbesserten Einkommensverhältnissen liegen. Der steigende Alkoholkonsum bei Frauen wird im Zusammenhang mit einer größeren sozialen Akzeptanz und stärkerer finanzieller Unabhängigkeit diskutiert [77]. Veränderungen im Trinkverhalten könnten außerdem durch Kohorteneffekte und sozio-historische Kontexte beeinflusst sein [71].

Der signifikante Anstieg in der Anwendungsprävalenz von synthetischen Antidepressiva, insbesondere von SSRIs, bei Älteren wird auch von anderen bevölkerungsbasierten Studien [66, 68, 78, 67, 79] und von Studien mit Verordnungsdaten [80, 81] bestätigt. Im Gegensatz zu synthetischen ging in unserer Analyse die Anwendungsprävalenz von pflanzlichen Antidepressiva (Johanniskraut) signifikant zurück. Internationale Studien über Veränderungen im Gebrauch von Johanniskraut sind selten. Eine Amerikanische Publikation über Veränderungen im Verkauf von Nahrungsergänzungsmitteln [82] berichtete über einen Höhepunkt im Verkauf von Johanniskraut im Jahr 1998, gefolgt von einem Rückgang bis 2004 und danach von stabilen Verkaufszahlen bis 2006.

Ähnlich wie in unserer Untersuchung, beobachteten auch andere Studien in Europa und Amerika einen signifikanten Anstieg in der Anwendungsprävalenz von Opioid-haltigen Analgetika [83, 84, 85] und Z-Substanzen [86] sowie eine Abnahme in der Prävalenz des Benzodiazepin-Gebrauchs von [86, 87, 88].

Die Anwendungsprävalenz von Antidementiva insgesamt stieg wie in unseren Analysen in einer bevölkerungsbasierten Spanischen Studie [89] an. Auch eine Schwedische Studie unter Bewohnern geriatrischer Einrichtungen [90] zeigte Zunahmen der Anwendungsprävalenz von Antidementiva insgesamt. Der signifikante Anstieg in der Anwendungsprävalenz pflanzlicher Antidementiva (Ginkgo biloba) in unserer Studie wurde ebenso von einer Amerikanischen Studie (1994-1999) [91] berichtet. Eine spätere Amerikanische Studie (1998-2002) [92] beschrieb jedoch eine Abnahme der Prävalenz des Gebrauchs dieses pflanzlichen Antidementivums.

In Einklang mit unseren Studienergebnissen wurde ein signifikanter Anstieg in der Prävalenz des Gebrauchs von Antiepileptika von einer Dänischen [93], einer Kanadischen [94] und einer Studie, die Gesundheitsdaten aus Spanien, Dänemark, Niederlande, dem UK und Deutschland verglich [95], beschrieben.

Dem Anstieg in der Prävalenz des Gebrauchs synthetischer Antidepressiva, Antidementiva, Opioid-haltiger Analgetika und Antiepileptika könnten eine effizientere Diagnostik, eine größere Auswahl verfügbarer Arzneimittel, eine verbesserte Gesundheitsversorgung der Älteren und eine bessere Umsetzung der Leitlinien zu Grunde liegen. Eine Deutsche

Anpassung der Leitlinien für Potenziell Inadäquate Medikation (PIM) bei Älteren [96] empfiehlt z. B. spezifische SSRIs statt bestimmter klassischer Antidepressiva aus der Gruppe der NSMRIs zu verordnen. Dies könnte auch eine Erklärung für den signifikanten Anstieg im Gebrauch von SSRIs bei Älteren sein.

Die Gründe für die Abnahme der Anwendungsprävalenz des pflanzlichen Antidepressivums Johanniskraut sind unklar. Eine Meta-Analyse von Cui aus dem Jahre 2016 [97] kam zu dem Ergebnis, dass die Behandlung leichter bis mittelschwerer Depressionen mit Johanniskraut ebenso effektiv ist wie mit SSRIs, aber weniger Nebenwirkungen zeigt.

Die Abnahme der Benzodiazepin-Anwendungsprävalenz und die Verschiebung in Richtung Z-Substanzen könnte die wachsende Sorge über die Nebenwirkungen von Benzodiazepinen und eine größere Adhärenz mit den Leitlinien widerspiegeln. Die Leitlinien empfehlen, älteren Menschen Z-Substanzen anstelle von lang-wirksamen Benzodiazepinen zu verschreiben [96]. Außerdem empfehlen die Leitlinien für ältere Menschen beispielsweise die Anwendung von Baldrian anstelle von mittel- und kurz-wirksamen Benzodiazepinen [96]. Trotz dieser Empfehlung stellten wir in unserer Studie einen Rückgang der Anwendungsprävalenz von Baldrian fest. Die Gründe für den Rückgang der Anwendungsprävalenz konnten aber mit unserer Datenbasis nicht erklärt werden.

Die steigende Anwendungsprävalenz von Opioid-haltigen Analgetika bei älteren Erwachsenen könnte Ausdruck einer verbesserten Schmerzbehandlung sein. Gleichzeitig besteht aber auch die Gefahr der Beeinträchtigung mentaler Gesundheitsfunktionen [98] und eines höheren Sturzrisiko mit den damit verbundenen Folgen [99].

Ein Anstieg in der Prävalenz des Langzeitgebrauchs von Antidepressiva wurde wie in unserer Studie, auch in Finnland [66] und den US [100] beobachtet.

Vergleichbar mit unseren Ergebnissen, war der Langzeitgebrauch von Benzodiazepinen in einer Finnischen Studie [66] gesunken. Eine Holländische Studie [101] berichtete eine Abnahme der Prävalenz des Gebrauchs von Benzodiazepinen, die mit „moderater Dauer“ eingenommen wurden. „Moderate Dauer“ wurde definiert als  $\geq 1$  Monat –  $\leq 1$ Jahr. Da in unserer Studie Langzeitgebrauch als eine Anwendungsdauer von  $\geq 3$  Monate definiert wurde, sind die Ergebnisse nicht unmittelbar vergleichbar.

In Kongruenz mit anderen Studien [85, 102, 103] beobachteten wir bei älteren Menschen einen signifikanten Anstieg der Prävalenz im Langzeitgebrauch von Opioid-haltigen Analgetika.

Die Zunahme der Prävalenz im Langzeitgebrauch von synthetischen Antidepressiva könnte mit einer stärkeren Versorgung nach medizinischen Leitlinien zusammenhängen. Die Zunahme bei Opioid-haltigen Analgetika könnte auf eine verbesserte Schmerzdiagnostik und damit verbundenen Veränderungen in der Arzneimittelpolitik zurückzuführen sein [102, 103]

und ein adäquateres Behandeln von Schmerz bei älteren Erwachsenen abbilden. In der Literatur werden jedoch Nutzen und Risiken des Langzeitgebrauchs von Opioiden kontrovers diskutiert [85, 53, 98, 52].

In unseren Analysen hatten Frauen und Männer mit niedrigem Sozialstatus eine höhere Wahrscheinlichkeit Opioid-haltige Analgetika anzuwenden. Diejenigen mit einem schlechteren Gesundheitsstatus wiesen eine höhere Wahrscheinlichkeit des Psychopharmaka-Gebrauchs insgesamt und des Gebrauchs Opioid-haltiger Analgetika auf, wobei sich der Unterschied im Vergleich zu Frauen und Männern mit einem besseren Gesundheits- und Sozialstatus im Beobachtungszeitraum vergrößerte. Eine Studie, die Daten aus Kanada, Albanien, Kolumbien und Brasilien [104] verglich, fand eine höhere Prävalenz des Psychopharmaka-Gebrauchs bei Menschen mit niedrigem Sozialstatus in Kanada nicht aber in Lateinamerika. In Albanien war ein niedriger Sozialstatus ein Prädiktor für einen vermehrten Gebrauch von Anxiolytika, Sedativa & Hypnotika [104]. In einer Schottischen Studie [83] war die Prävalenz des Gebrauchs starker Opiode (klassifiziert nach der British National Formulary 2012) signifikant angestiegen und mit einem niedrigen Sozialstatus und mit Polypharmazie assoziiert. In einer Holländischen Untersuchung [101] blieb die Prävalenz des Benzodiazepin-Gebrauchs zwischen 1992 und 2002 unverändert und war mit weiblichem Geschlecht, niedrigerem Sozialstatus und einem schlechteren Gesundheitszustand assoziiert. Signifikante Zunahmen in der Anwendungsprävalenz von Psychopharmaka bei Menschen mit einem schlechteren Gesundheitsstatus wurden auch in einer Spanischen Studie berichtet [78]. In einer Brasilianischen Analyse [105] wurde ein signifikanter Anstieg in der Prävalenz des Antidepressiva-Gebrauchs beobachtet, der mit verbessertem Einkommen und einem zufriedenstellenden Gesundheitsstatus assoziiert war. In Übereinstimmung mit einer Holländischen Studie [101], fanden wir einen Rückgang im Benzodiazepin-Gebrauch bei Männern.

Unsere Analysen zeigten eine höhere Prävalenz des Psychopharmaka-Gebrauchs bei Frauen. Im Beobachtungszeitraum nahm der Geschlechterunterschied zu. Diese geschlechtsspezifische Zunahme wurde auch von anderen Studien z. B. aus Finnland [66], US [85] und Italien [80] berichtet.

Unterschiede im Psychopharmaka-Gebrauch nach Sozialstatus reflektieren die allgemeine soziale Ungleichheit der Gesundheit. Die höhere Prävalenz des Psychopharmaka-Gebrauchs bei Frauen und Männern mit einem schlechteren Gesundheitszustand war zu erwarten. Der höhere Verbrauch von Psychopharmaka bei älteren Frauen könnte in der unterschiedlichen Wahrnehmung von psychischer und physischer Gesundheit [106] oder in einer unterschiedlichen Inanspruchnahme des Gesundheitssystems [107] begründet sein. Hinzu könnten auch eine höhere Wahrscheinlichkeit Frauen Psychopharmaka zu

verschreiben [106], mehr unangemessenes Verordnen bei Frauen [108, 107] oder das Unterdiagnostizieren bei Männern aufgrund unterschiedlicher Symptommuster [109] kommen.

### *3.2.6 Stärken und Limitationen*

Auf die Stärken und Limitationen wurde bereits im Kapitel 3.1.6 detailliert eingegangen. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass unsere Studienergebnisse eine Verallgemeinerung auf die nicht institutionalisierte Bevölkerung im Alter von 60 bis 79 Jahren zulassen. Als Limitationen wirken sich der Selektionsbias, die Altersgrenze von 79 Jahren, die Unterrepräsentation von Frauen und Männern mit starken gesundheitlichen Einschränkungen und die Wahrscheinlichkeit der Unterschätzung des Alkoholkonsums aus.

### *3.2.7 Schlussfolgerung*

Die Prävalenz des Psychopharmaka-Gebrauchs insgesamt bei Älteren in Deutschland blieb auf einem hohen Niveau unverändert, stieg aber in einigen Subgruppen signifikant an. Dazu gehörten synthetische Antidepressiva, Opioid-haltige Analgetika, Z-Substanzen, Antidementiva und Antiepileptika. Personen mit niedrigem SES und schlechterem Gesundheitsstatus sowie Frauen wiesen in beiden Surveys eine höhere Prävalenz des Psychopharmaka-Gebrauchs auf, wobei sich der Unterschied zu ihren Pendanten im zeitlichen Verlauf vergrößerte. Zeitliche Veränderungen wurden auch bei den Alkoholkonsummustern registriert mit signifikanten Zunahmen bei täglichem und moderatem Alkoholkonsum.

Der steigende Alkoholkonsum und die Zunahme der Anwendung potentiell suchterzeugender Arzneimittel bei Älteren sind Entwicklungen, die auf ein wachsendes Public Health Problem hinweisen. Weitere Studien sind notwendig, um gesundheitliche Folgen der Veränderungen im Gebrauch psychotroper Substanzen bei Älteren zu untersuchen.

### 3.3 Psychopharmaka-Gebrauch und Sturz bei Älteren in Deutschland - Ergebnisse von DEGS1

#### 3.3.1 Problemhintergrund und Wissensstand

Etwa ein Drittel der Menschen im Alter von 65 Jahren und mehr sind innerhalb eines Jahres von mindestens einem Sturz betroffen [1, 110]. Stürze können schwere Folgen auf individueller (Verletzungen, Brüche, funktionelle Einschränkungen, Behinderungen, Abnahme der Lebensqualität) und auf gesellschaftlicher Ebene (Gesundheitskosten, Hospitalisation, Mortalität) zur Folge haben [111, 112]. Etwa 2,3 Millionen Ältere in der EU und 2,8 Millionen in den US werden aufgrund von Verletzungen, die durch Stürze verursacht wurden, in Notaufnahmen behandelt. Jährlich sterben 36.000 Personen in der EU und 27.000 in den US in Folge von Stürzen [113, 110]. Die Gesundheitsausgaben zur Behandlung von Verletzungen durch Sturz werden in der EU auf € 25 Milliarden [113] und in den US auf \$31 Milliarden [114] geschätzt. Hinzu kommt, dass sich viele ältere Menschen davor fürchten zu stürzen. Dies kann zu psychologischen Beeinträchtigungen, Stress, Depressionen und Ängsten führen [115].

Stürze bei älteren Menschen sind zu einem großen Teil durch Identifikation und Kontrolle von modifizierbaren Faktoren vermeidbar [112, 116, 117]. Der Psychopharmaka-Gebrauch wurde als unabhängiger Risikofaktor für Stürze in verschiedenen Studien, systematischen Reviews und Meta-Analysen identifiziert [118, 119, 120, 121, 122]. Die meisten der bisherigen Studien zu Psychopharmaka-Gebrauch und Sturz haben jedoch nur einige Sturz relevante Einflussfaktoren wie z. B. Sehbeeinträchtigung [123, 124], Gebrechlichkeit [125], Polypharmazie [122], Anwendung potentiell Sturz verursachender Arzneimittel [122] und vorhandene Behinderungen [126] berücksichtigt. Die Ergebnisse dieser Studien könnten daher durch nicht berücksichtigte Faktoren verzerrt sein.

Die Prävalenz von Sturz-assoziierten Verletzungen bei älteren Erwachsenen nehmen mit dem demographischen Wandel zu [127, 128]. Deutschland hat z. Z. die zweitälteste Bevölkerung weltweit, mit einem Anteil von 20,9% (16,9 Millionen) im Alter von 65 Jahren und älter [129]. Etwa 40% der Frauen und 30% der Männer in der Altersgruppe 65-90 Jahre berichteten von einem Sturzereignis in den letzten 12 Monaten [130].

Jede/r fünfte Erwachsene im Alter von 60-79 Jahren in Deutschland nahm mindestens ein Psychopharmakon in den letzten 7 Tagen ein [57]. Da der Psychopharmaka-Gebrauch ein potentiell modifizierbarer Risikofaktor ist, können Analysen zur Assoziationen zwischen Psychopharmaka-Gebrauch und Sturz zu Präventionsstrategien von Stürzen bei Älteren

beitragen. Bevölkerungsbezogene, epidemiologische Studien zum Zusammenhang zwischen Psychopharmaka-Gebrauch und Stürzen fehlen jedoch in Deutschland.

### *3.3.2 Ziele*

In diesem Kapitel wird der Zusammenhang von Psychopharmaka-Gebrauch und Sturz (einmalig oder wiederholt) untersucht. Dabei sollen neben den Psychopharmaka insgesamt und deren wichtigen Untergruppen auch potentielle Einflussgrößen, die in Zusammenhang mit Stürzen stehen könnten, berücksichtigt werden. Dazu zählen soziodemographische/sozioökonomische Faktoren, Merkmale des Gesundheitsstatus (Gebrechlichkeit, Sehbehinderung, anerkannte Behinderung, Polypharmazie, Blutdruck), des Gesundheitsverhaltens (Alkoholkonsum, Body Mass Index) und der Gebrauch von Arzneimitteln, die das Sturzrisiko erhöhen können.

Daten zum Psychopharmaka-Gebrauch und zum Sturzereignis liegen für Frauen und Männer im Alter von 65-79 Jahren aus der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland 2008-2011 (DEGS1) vor.

### *3.3.3 Methodik*

#### *3.3.3.1 Studiendesign und Studienpopulation*

Als Datengrundlage für die vorliegenden Analysen diente die Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland 2008-2011 (DEGS1). Studiendesign, Sampling-Strategie und Studienprotokoll wurden bereits detailliert in früheren Publikationen [15, 14] und im Wesentlichen im vorangegangenen Kapitel zur Methodik (Kapitel 3.1.3) beschrieben.

Für die Analysen zum Zusammenhang von Psychopharmaka-Anwendung und Sturz wurden nur Ergebnisse der Frauen und Männer von DEGS1 der Altersgruppe 65-79 Jahre mit vollständigen Daten zu Stürzen und zu Psychopharmaka-Gebrauch eingeschlossen (N=1.833).

#### *3.3.3.2 Datenerhebung*

Zur Datenerhebung in DEGS1 wurden selbst auszufüllende Fragebögen, standardisierte ärztliche persönliche computer-assistierte Interviews (CAPI), standardisierte persönliche Interviews zur Erfassung der Anwendung von Arznei- und Nahrungsergänzungsmitteln in den letzten 7 Tagen vor der Untersuchung, medizinische Untersuchungen, physiologische Messungen und Labortests eingesetzt [14] (siehe Kapitel 3.1.3.2).

**Primärer Endpunkt: Sturz und wiederholte Stürze**

Die Zielvariablen für die Analysen zum Zusammenhang zwischen Psychopharmaka-Gebrauch und Sturz waren „Sturz“ und „wiederholte Stürze“. Diese Variablen wurden in DEGS1 bei Frauen und Männern ab 65 Jahre erhoben. Im Selbst-Ausfüllfragebogen wurde den Teilnehmenden dazu folgende Frage gestellt: „Sind Sie innerhalb der letzten 12 Monate gefallen, gestolpert oder ausgerutscht, so dass Sie Ihr Gleichgewicht verloren haben und auf dem Boden oder einer niedrigeren Oberfläche gelandet sind?“ Bei „ja“, wurde nach der Häufigkeit der Stürze gefragt. In Abhängigkeit von der Häufigkeit des Sturzes wurden folgende Kategorien gebildet:

- „ohne Sturz“ (0 Stürze)
- „mit Sturz“ (mindestens 1 Sturz) sowie
- „wiederholte Stürze“ (2 Stürze und mehr) [130].

### *3.3.3.3 Definition Psychopharmaka-Gebrauch*

Detaillierte Informationen zur Erfassung des Gebrauchs von Arznei- und Nahrungsergänzungsmitteln wurden bereits in Kapitel 3.1.3.3 beschrieben. Definition, Einschluss- und Ausschlusskriterien für Psychopharmaka wurden dort ebenfalls genannt.

### *3.3.3.4 Ko-Variablen*

Als Ko-Variablen wurden soziodemographische/sozioökonomische Faktoren (Alter, Geschlecht, Gemeindegröße, Wohnregion, alleinlebend, SES), gesundheitsrelevantes Verhalten (Alkoholkonsum) und Gesundheitszustand (anerkannte Behinderung, verordnete Polypharmazie) berücksichtigt. Die detaillierte Beschreibung der Ko-Variablen erfolgte in Kapitel 3.1.3.4. Abweichend von Kapitel 3.1.3.4 wurden für die vorliegenden Analysen die Wohnregionen in 4 geographische Gebiete unterteilt: Nord-Deutschland (Bundesländer: Bremen, Hamburg, Niedersachsen, Schleswig-Holstein); Zentral-Deutschland (Hessen, Nordrhein-Westfalen, Rheinland-Pfalz, Saarland), Süd-Deutschland (Baden-Württemberg, Bayern) und Ost-Deutschland (Berlin, Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen, Sachsen-Anhalt, Thüringen). Die Einteilung in diese vier Regionen wurde gewählt, um Vergleiche zwischen Nord und Süd bzw. zwischen Ost und West zu ermöglichen.

Täglicher Alkoholkonsum wurde angenommen, wenn Studienteilnehmende berichteten, mindestens einmal täglich alkoholhaltige Getränke in den letzten 12 Monaten konsumiert zu haben [57]. Ebenfalls berücksichtigt wurde der Body Mass Index (BMI), berechnet als das Verhältnis von Körpergewicht (kg) zu Körperhöhe (m<sup>2</sup>) und kategorisiert in <25 kg/m<sup>2</sup>, 25-29.9 kg/m<sup>2</sup> und >=30 kg/m<sup>2</sup>.

Darüber hinaus wurden folgende Sturz-relevante Faktoren, die in der Literatur beschrieben sind, berücksichtigt: Gebrechlichkeit [125], Sehbehinderung [123] und systolischer Blutdruck (SBP) [131]. Gebrechlichkeit (Frailty) wurde angenommen, wenn 3 oder mehr der folgenden Kriterien zutrafen: Erschöpfung, niedriges Gewicht, wenig körperliche Aktivität, langsame Gehgeschwindigkeit und niedrige Greifstärke. Das Vorliegen von 1 bis 2 dieser Kriterien wurde als Vorstufe der Gebrechlichkeit (Pre-Frailty) definiert [132]. Eine Sehbeeinträchtigung wurde mit der Frage nach Schwierigkeiten mit dem Lesen gedruckter Zeitungen oder dem Erkennen des Gesichts einer Person aus 4 Metern Entfernung, auch bei Benutzung einer Brille oder anderer Sehhilfen, erhoben. Mögliche Antwortkategorien waren: (1) kann ohne Schwierigkeiten lesen, (2) kann mit einigen Schwierigkeiten lesen (3) kann mit großen Schwierigkeiten lesen und (4) kann überhaupt nicht lesen. Bei den Antworten „3“ und „4“ wurde von einer „starken Sehbeeinträchtigung“ und bei der Antwort „2“ von einer „vorhandenen Sehbeeinträchtigung“ ausgegangen.

Der Blutdruck wurde mit einem oszillometrischen Gerät (Datascope Accutorr Plus) in drei standardisierten Untersuchungen gemessen. Der Mittelwert der zweiten und dritten Messungen des systolischen (SBP) und des diastolischen Blutdrucks (DBP) wurden in den Datensatz übernommen [133].

Arzneimittel, denen eine Sturzrisiko erhöhende Wirkung attestiert wird (potentiell Sturzrisiko erhöhende Arzneimittel) [134, 135], wurden in unserer Analyse anhand der Informationen aus dem Arzneimittelinterview berücksichtigt. Dazu gehörten antihypertensiv wirkenden Arzneimittel (ATC Kode C02 Antihypertensiva, C03 Diuretika, C07 Beta-Rezeptoren-Blocker, C08 Kalzium-Kanal-Blocker und C09 Mittel mit Wirkung auf das Renin-Angiotensin System) [136], Antidiabetika (ATC Kode: A10) [134], Nichtsteroidale Anti-Inflammatorische Mittel (NSAIDs) (ATC-Kode: M01A, M02AA und N02BA) [137, 138], Statine (ATC-Kode: C10AA, C10BA, C10BX) [139] und Schilddrüsentherapeutika (ATC-Kode: H03) [134].

### *3.3.3.5 Statistische Analysen*

Alle statistischen Analysen wurden mit SPSS Statistical Software (Version 20.0, SPSS Inc. Chicago, IL) durchgeführt. Um für Stichproben-Clustering-Effekte zu adjustieren, wurde das SPSS Stichproben-Modul angewendet. Eine Stichprobengewichtung wurde eingesetzt, um Abweichungen der Stichprobe von der Struktur der Allgemeinbevölkerung Deutschlands vom 31. Dezember 2010 zu korrigieren [16].

Die Teilnehmenden wurden in zwei Gruppen unterteilt: Personen mit Sturz und ohne Sturz in den letzten 12 Monaten. Unterschiede zwischen diesen beiden Gruppen wurden mittels Second-order Rao-Scott Chi-Square Tests für kategoriale Variablen und mittels des General Linear Model (CSGLM) für kontinuierliche Variablen untersucht.

Logistische Modelle mit Sturz oder wiederholten Stürzen in den letzten 12 Monaten als abhängige und Psychopharmaka-Gebrauch als unabhängige Variable wurden durchgeführt und adjustiert für Sturz-relevante Risikofaktoren. In Modell 1 wurde für Geschlecht und Altersgruppe, in Modell 2 zusätzlich für SES, Gemeindegröße, Wohnregion und Haushaltsgröße (allein lebend) adjustiert. Basierend auf Modell 2 wurden in Modell 3 Gesundheitsverhalten (tägliches Alkoholkonsum, BMI) und Gesundheitszustand (Gebrechlichkeit, verordnete Polypharmazie, anerkannte Behinderung, Sehbeeinträchtigung, systolischer Blutdruck) berücksichtigt. In Modell 4 erfolgte eine weitere Adjustierung, um potentiell Sturz-verursachende Arzneimittelgruppen wie Antihypertensiva, Antidiabetika, NSAIDs, Statine, und Schilddrüsentherapeutika zu berücksichtigen. Mit diesen Modellen wurde zunächst der Zusammenhang zwischen Psychopharmaka-Gebrauch insgesamt und Sturz, danach der Zusammenhang zwischen der Anwendung wichtiger Psychopharmaka-Subgruppen und Sturz, untersucht.

246 oder 13,4 % der Teilnehmenden wiesen fehlende Werte in einigen Variablen auf. Die Spannweite reichte von 0,2% für allein lebend, 2,6% für anerkannte Behinderung über 4,6% für Sehbeeinträchtigung/Behinderung bis 5,7% für täglichen Alkoholkonsum. Die Anzahl der fehlenden Werte wurde explizit für jede Variable angegeben (Tabelle 9). Personen mit fehlenden Werten wurden von der Analyse ausgeschlossen mit paarweisem Ausschluss für deskriptive Analysen und listenweisem Ausschluss für multivariable Analysen. Statistische Signifikanz wurde angenommen bei einem p Wert <0,05 basierend auf zweiseitigen Tests.

### 3.3.4 Ergebnisse

Tabelle 9 beschreibt wesentliche Merkmale der Studienpopulation, stratifiziert nach Personen mit und ohne Sturz. Von 1.833 älteren Erwachsenen lebten etwa 20% allein oder tranken täglich Alkohol, mehr als ein Drittel hatte einen BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> oder war von verordneter Polypharmazie betroffen. Etwa 40% fielen in die Kategorie Frailty oder Pre-Frailty. Etwa 4% hatten starke und rund 18% leichte Sehbeeinträchtigungen.

370 Ältere berichteten mindestens ein Sturzereignis. Das entsprach einer gewichteten Prävalenz von 20,7% (95% KI 18,7-23,0%). Von 370 Menschen mit Sturz gaben 149 (40,3%) wiederholte Stürze an (Daten nicht in Tabelle 9). Die Sturzprävalenz war höher für Frauen, allein Lebende, Menschen mit anerkannter Behinderung und niedrigerem durchschnittlichen SBP/DBP. Zudem wiesen Menschen mit Sturz einen höheren Anteil an Frailty und Pre-Frailty auf. Hinsichtlich Alter, Gemeindegröße, Wohnregion, Sozialstatus, BMI, verordneter

Polypharmazie, täglichem Alkoholkonsum und Sehbeeinträchtigung wurden keine Unterschiede zwischen Menschen mit und ohne Sturz beobachtet (Tabelle 9).

Tabelle 9: Deskriptive Charakteristika der Studienpopulation. Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland 2008-2011 (DEGS1)

		Insgesamt (N=1.833)				Ältere Personen mit Sturz (n=370)				Ältere Personen ohne Sturz (n=1.463)				p
		%*	95% KI*			%*	95% KI*			%*	95% KI*			
<b>Geschlecht</b>	<i>Männer</i>	46,0	43,5	48,4	911	34,2	28,6	40,3	142	49,0	46,1	52,0	769	<b>,000</b>
	<i>Frauen</i>	54,0	51,6	56,5	922	65,8	59,7	71,4	228	51,0	48,0	53,9	694	
<b>Alter in Jahren</b>	<i>65-69</i>	34,8	32,3	37,5	736	31,4	25,9	37,4	139	35,7	32,9	38,7	597	,212
	<i>70-74</i>	42,8	39,9	45,9	744	42,4	35,8	49,2	146	43,0	39,7	46,3	598	
	<i>75-79</i>	22,3	19,8	25,1	353	26,2	21,0	32,3	85	21,3	18,6	24,3	268	
<b>Allein lebend</b>	<i>Ja</i>	23,0	20,4	25,9	395	32,0	25,5	39,3	98	20,7	18,1	23,5	297	<b>,001</b>
	<i>Nein</i>	77,0	74,1	79,6	1434	68,0	60,7	74,5	271	79,3	76,5	81,9	1163	
<b>Gemeindegröße</b>	<i>Ländlich</i>	15,6	10,4	22,6	301	14,3	8,7	22,6	55	15,9	10,7	23,0	246	,404
	<i>Kleinstadt</i>	26,4	19,6	34,5	430	24,4	17,1	33,6	73	26,9	19,9	35,3	357	
	<i>Mittelgroße Stadt</i>	27,8	21,2	35,5	546	27,0	19,6	36,0	113	28,0	21,2	36,0	433	
	<i>Großstadt</i>	30,3	23,3	38,3	556	34,3	25,9	43,7	129	29,2	22,2	37,4	427	
<b>Wohnregion</b>	<i>Ost-Deutschland</i>	23,0	17,3	30,0	621	23,1	16,4	31,6	119	23,0	17,2	30,1	502	,138
	<i>Nord-Deutschland</i>	15,8	10,4	23,3	236	14,3	8,9	22,3	47	16,2	10,6	23,9	189	
	<i>Zentral-Deutschland</i>	34,5	27,1	42,8	567	39,7	30,8	49,4	123	33,2	25,8	41,5	444	
	<i>Süd-Deutschland</i>	26,7	19,9	34,7	409	22,8	15,8	31,8	81	27,7	20,5	36,2	328	
<b>SES</b>	<i>Niedrig</i>	26,0	22,6	29,8	345	24,4	18,1	32,0	66	26,5	22,8	30,5	279	,767
	<i>Mittel</i>	59,4	55,8	62,9	1105	61,4	54,2	68,1	221	58,9	54,7	62,9	884	
	<i>Hoch</i>	14,6	12,5	16,9	376	14,2	10,7	18,7	80	14,7	12,4	17,3	296	
<b>BMI, kg/m<sup>2</sup></b>	<i>&lt;25</i>	20,3	18,2	22,6	400	20,0	15,3	25,8	83	20,4	17,9	23,0	317	,215
	<i>25-30</i>	44,0	41,2	46,9	823	39,5	33,6	45,8	146	45,2	41,9	48,5	677	
	<i>&gt;=30</i>	35,7	32,7	38,8	592	40,5	34,2	47,1	139	34,4	31,0	38,0	453	
<b>Anerkannte Behinderung</b>	<i>Ja</i>	28,3	25,2	31,6	463	40,6	33,9	47,7	127	25,0	21,8	28,6	336	<b>,000</b>
	<i>Nein</i>	71,7	68,4	74,8	1322	59,4	52,3	66,1	238	75,0	71,4	78,2	1084	
<b>Verordnete Polypharmazie</b>	<i>Ja</i>	35,0	32,4	37,7	641	39,2	33,2	45,5	152	33,9	31,0	36,9	489	,115
	<i>Nein</i>	65,0	62,3	67,6	1192	60,8	54,5	66,8	218	66,1	63,1	69,0	974	
<b>Täglicher Alkoholkonsum</b>	<i>Ja</i>	18,1	15,7	20,8	348	14,9	10,6	20,4	63	19,0	16,3	22,0	285	,163
	<i>Nein</i>	81,9	79,2	84,3	1381	85,1	79,6	89,4	287	81,0	78,0	83,7	1094	
<b>Sehbeeinträchtigung</b>	<i>Nein</i>	77,9	75,2	80,5	1393	75,2	68,4	81,0	269	78,6	75,3	81,6	1124	,179
	<i>Leicht</i>	18,2	15,8	20,9	290	18,5	13,5	24,8	61	18,1	15,4	21,2	229	
	<i>Stark</i>	3,9	2,8	5,3	66	6,3	3,4	11,2	19	3,3	2,2	4,7	47	
<b>Frailty</b>	<i>Nein</i>	58,6	55,7	61,5	1129	52,8	45,8	59,6	201	60,2	56,7	63,5	928	<b>,019</b>
	<i>Pre-Frailty</i>	38,9	36,0	41,9	649	42,5	35,7	49,6	149	38,0	34,7	41,4	500	
	<i>Frailty</i>	2,5	1,7	3,5	43	4,7	2,7	8,1	17	1,9	1,2	3,0	26	
<b>Kontinuierliche Variablen</b>														
	<b>Blutdruck</b>													
	<i>Systolisch, mm Hg</i>	130,3	129,2	131,5	1828	128,1	125,9	130,3	367	130,9	129,7	132,1	1461	<b>,015</b>
<i>Diastolisch, mm Hg</i>	72,8	72,2	73,5	1828	71,2	70,0	72,4	367	73,3	72,5	74,0	1461	<b>,003</b>	

\*Gewichtet und standardisiert auf die Wohnbevölkerung in Deutschland vom 31.12.2010.

P-Werte: Vergleich zwischen Menschen mit und ohne Sturz.

Gemeindegröße: Ländlich (<5,000 Einwohner), Kleinstadt (5,000-<20,000), Mittlere Stadt (20,000-<100,000) und Großstadt (100,000 und mehr).

Wohnregion: Ost-Deutschland (Berlin, Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen, Sachsen-Anhalt, Thüringen); Nord-Deutschland (Bremen, Hamburg, Niedersachsen, Schleswig-Holstein);

Zentral-Deutschland (Hessen, Nordrhein-Westfalen, Rheinland-Pfalz, Saarland); Süd-Deutschland (Baden-Württemberg, Bayern).

Fehlende Werte: Alleinlebend (n=4), Sozialstatus (n=7), anerkannte Behinderung (n=48), Sehbeeinträchtigung (n=84), täglicher Alkoholkonsum (n=104), Gebrechlichkeit (Frailty) (n=12).

In Tabelle 10 wird die Prävalenz des Psychopharmaka-Gebrauchs und des Gebrauchs potentiell Sturz auslösender Arzneimittel bei Menschen mit und ohne Sturz dargestellt. Frauen und Männer mit Sturz hatten insgesamt einen höheren Psychopharmaka-Gebrauch als diejenigen ohne Sturz (33,1% vs. 20,7%,  $p < ,001$ ). Das galt für den Gebrauch von Psychopharmaka insgesamt, synthetischen und pflanzlichen Mitteln, Antidepressiva (synthetische Antidepressiva, Johanniskraut) und Antidementiva (überwiegend Ginkgo biloba) (Tabelle 10).

In Bezug auf die Anwendung von Antihypertonika, Antidiabetika und Statinen wurde kein Unterschied in der Sturzprävalenz zwischen Älteren mit und ohne Sturz gefunden. Frauen und Männer mit Sturz hatten jedoch höhere Anwendungsprävalenzen von NSAIDs und von Arzneimitteln zur Behandlung der Schilddrüse (Tabelle 10)

**Tabelle 10: Prävalenz<sup>1</sup> des Gebrauchs von Psychopharmaka und von potentiell Sturzrisiko-erhöhenden Arzneimitteln bei älteren Erwachsenen mit und ohne Sturz. Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland 2008-2011 (DEGS1)**

	Ältere Personen mit Sturz(n=370)			Ältere Personen ohne Sturz (n=1.463)			P Wert		
	%	95%KI	n	%	95%KI	n			
<b>Psychopharmaka</b>									
Psychopharmaka insgesamt (synthetische & pflanzliche Mittel) <sup>2</sup>	33,1	27,4	39,2	113	20,7	18,0	23,7	300	,000
Synthetische Psychopharmaka insgesamt	25,1	19,9	31,3	89	16,2	13,6	19,1	231	,001
Pflanzliche Psychopharmaka insgesamt	12,1	7,8	18,1	33	6,3	4,9	8,0	93	,016
Antidepressiva insgesamt (Johanniskraut und synthetische Mittel)	15,3	10,8	21,2	46	6,1	4,6	8,1	77	,000
<i>Johanniskraut(N06AP)</i>	2,3	,8	6,1	5	,5	,2	1,0	9	,010
Synthetische Antidepressiva insgesamt	13,0	8,8	18,6	41	5,8	4,3	7,7	71	,001
NSMRI <sup>3</sup> (N06AA)	7,0	3,8	12,6	21	3,1	2,1	4,8	36	,019
SSRI <sup>4,3</sup> (N06AB)	4,3	2,4	7,6	14	1,3	,8	2,2	19	,002
Hypnotika & Sedativa insgesamt (synthetische, Antihistamine und pflanzliche)	4,3	2,4	7,5	19	3,7	2,7	5,1	62	,660
Synthetische Hypnotika & Sedativa insgesamt (N05C) und Antihistamine (N05CM)	2,4	1,1	5,1	11	1,7	1,1	2,6	33	,493
Synthetische Hypnotika & Sedativa insgesamt (N05C)	2,4	1,1	5,1	11	1,3	,8	2,1	25	,207
Baldrian (N05CP)	1,8	,7	4,4	7	1,6	1,0	2,6	27	,887
Benzodiazepine insgesamt (N05BA, N05CD, N03AE01)	4,0	1,8	8,6	12	2,9	1,9	4,4	37	,485
Benzodiazepin-verwandte Mittel (N05CF)	5,2	2,7	9,5	20	3,7	2,6	5,4	52	,366
Opioid-haltige Analgetika (N02A)	6,6	4,1	10,5	23	4,1	3,0	5,6	61	,087
Antidementiva insgesamt (N06DA und Ginkgo biloba)	8,3	4,7	14,2	24	4,2	3,1	5,7	59	,046
<i>Ginkgo biloba (N06DP01)</i>	8,0	4,4	14,0	21	3,9	2,9	5,3	55	,037
Antiepileptika (N03)	2,6	1,3	5,0	13	1,9	1,0	3,3	30	,448
Antiparkinson Mittel (N04)	2,5	1,1	5,5	9	1,4	,7	2,6	21	,203
<b>Potentiell Sturzrisiko erhöhende Arzneimittel</b>									
Antihypertensiva insgesamt (ATC-Code C02, C03, C07, C08, C09)	65,5	59,1	71,4	246	68,9	65,8	71,8	984	,307
Antidiabetika (A10)	17,0	12,6	22,5	58	13,6	11,3	16,3	196	,193
NSAIDs <sup>5</sup> (M01A, M02AA und N02BA)	29,1	23,9	34,9	107	19,0	16,1	22,2	260	,000
Statine (C10AA & C10BA)	25,4	20,6	30,8	106	27,0	24,3	29,8	399	,596
Schilddrüsentherapeutika (H02)	24,2	18,6	30,9	86	17,6	14,9	20,6	253	,031

<sup>1</sup>Gewichtet und standardisiert auf die Wohnbevölkerung in Deutschland vom 31.12.2010.

<sup>2</sup>Pflanzliche Mittel: *Johanniskraut (N06AP)*, *Ginkgo biloba (N06DP01)*, *Baldrian(N05CP)*.

Fett gedruckte Zahlen stehen für statistische Signifikanz (p<.050)

<sup>3</sup>NSMRI: Nicht Selektive Monoamin Wiederaufnahme-Hemmer

<sup>4</sup>SSRI: Selektive Serotonin Wiederaufnahme-Hemmer

<sup>5</sup>NSAIDs: Nichtsteroidale Anti-Inflammatorische Mittel (M01A, M02AA und N02BA)

In logistischen Regressionsmodellen adjustiert für Alter und Geschlecht waren der Psychopharmaka-Gebrauch insgesamt und der Gebrauch synthetischer Psychopharmaka mit Sturz assoziiert. Auch bei Adjustierungen für weitere Ko-Variablen in Modell 2, 3 und 4 blieben die Assoziationen bestehen (Tabelle 11). Bei Frauen und Männern mit Anwendung von Psychopharmaka war das Sturzrisiko um 64% höher als bei denjenigen ohne Anwendung. Innerhalb der wesentlichen Psychopharmaka-Subgruppen war das Sturzrisiko bei Anwendung von Antidepressiva insgesamt, nach Berücksichtigung aller potentiellen Ko-Variablen signifikant erhöht (OR 2,88; 95% KI 1,63-5,09). Dabei war die Anwendung von synthetischen Antidepressiva (2,66; 1,50-4,73), nicht aber von Johanniskraut assoziiert mit Stürzen. Insbesondere beim Gebrauch von SSRIs (OR 6,22; 95% KI 2,28-17,0) zeigte sich ein erhöhtes Risiko für Stürze. Die Anwendung anderer Psychopharmaka war nicht signifikant mit einem erhöhten Risiko für Stürze verbunden (Tabelle 11).

**Tabelle 11: Assoziation zwischen Psychopharmaka-Gebrauch und Sturzrisiko. Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland 2008-2011 (DEGS1)**

	Modell 1			Modell 2			Modell 3			Modell 4		
	OR	95%KI		OR	95%KI		OR	95%KI		OR	95%KI	
Psychopharmaka insgesamt (synthetische & pflanzliche Mittel)	<b>1,69</b>	<b>1,24</b>	<b>2,31</b>	<b>1,68</b>	<b>1,23</b>	<b>2,29</b>	<b>1,64</b>	<b>1,14</b>	<b>2,35</b>	<b>1,64</b>	<b>1,14</b>	<b>2,37</b>
Synthetische Psychopharmaka insgesamt	<b>1,58</b>	<b>1,12</b>	<b>2,24</b>	<b>1,61</b>	<b>1,14</b>	<b>2,29</b>	<b>1,52</b>	<b>1,05</b>	<b>2,21</b>	<b>1,57</b>	<b>1,08</b>	<b>2,28</b>
Pflanzliche Psychopharmaka insgesamt	1,76	0,98	3,19	1,62	0,91	2,89	1,66	0,84	3,29	1,62	0,82	3,19
Antidepressiva insgesamt (Johanniskraut und synthetische Mittel)	<b>2,39</b>	<b>1,43</b>	<b>4,01</b>	<b>2,33</b>	<b>1,39</b>	<b>3,90</b>	<b>2,69</b>	<b>1,50</b>	<b>4,83</b>	<b>2,88</b>	<b>1,63</b>	<b>5,09</b>
Johanniskraut (N06AP)	<b>4,36</b>	<b>1,30</b>	<b>14,6</b>	<b>4,66</b>	<b>1,21</b>	<b>18,0</b>	4,22	0,62	28,9	3,71	0,64	21,6
Synthetische Antidepressiva insgesamt	<b>2,10</b>	<b>1,21</b>	<b>3,62</b>	<b>2,01</b>	<b>1,16</b>	<b>3,47</b>	<b>2,43</b>	<b>1,36</b>	<b>4,34</b>	<b>2,66</b>	<b>1,50</b>	<b>4,73</b>
NSMRI <sup>1</sup> (N06AA)	1,95	0,89	4,24	1,72	0,80	3,68	1,75	0,77	4,01	1,84	0,83	4,10
SSRI <sup>2</sup> (N06AB)	<b>2,97</b>	<b>1,31</b>	<b>6,74</b>	<b>3,18</b>	<b>1,34</b>	<b>7,56</b>	<b>5,46</b>	<b>1,96</b>	<b>15,2</b>	<b>6,22</b>	<b>2,28</b>	<b>17,0</b>
Hypnotika & Sedativa insgesamt (synthetische, Antihistamine, pflanzliche Hypnotika & Sedativa)	0,99	0,49	2,00	1,05	0,52	2,13	0,88	0,42	1,83	0,79	0,37	1,71
Baldrian (N05CP)	0,73	0,26	2,05	0,79	0,28	2,21	0,96	0,33	2,77	0,90	0,31	2,61
Synthetische Hypnotika & Sedativa insgesamt (N05C) und Antihistamine (N05CM)	1,27	0,53	3,03	1,30	0,53	3,18	0,67	0,28	1,61	0,58	0,22	1,49
Benzodiazepine insgesamt (N05BA, N05CD, N03AE01)	1,20	0,47	3,07	1,22	0,48	3,14	0,90	0,24	3,39	0,90	0,25	3,28
Benzodiazepine (N05BA, N05CD, N03AE01) und Benzodiazepin-verwandte Mittel (N05CF)	1,22	0,57	2,60	1,24	0,58	2,66	0,89	0,32	2,44	0,85	0,31	2,32
Opioid-haltige Analgetika (N02A)	1,52	0,84	2,72	1,58	0,87	2,88	1,39	0,68	2,84	1,48	0,70	3,12
Antidemeriva insgesamt (N06DA+ Ginkgo biloba)	1,81	0,90	3,68	1,53	0,78	3,03	1,60	0,71	3,64	1,57	0,69	3,60
Ginkgo biloba (N06DP01)	1,87	0,91	3,85	1,56	0,77	3,14	1,64	0,71	3,77	1,61	0,69	3,74
Antiepileptika (N03)	1,58	0,62	3,98	1,76	0,75	4,17	1,36	0,51	3,61	1,47	0,58	3,73
Antiparkinson Mittel (N04)	1,76	0,70	4,40	1,80	0,70	4,65	1,12	0,31	4,08	1,08	0,26	4,55

Odds Ratio (OR) und 95% Konfidenzintervalle (95% KI) wurden von logistischen Regressionsmodellen abgeleitet

Modell 1: adjustiert für Geschlecht und Altersgruppen (65-69, 70-74, 75-79 Jahre)

Modell 2: Modell 1+Sozialstatus (niedrig, mittel, hoch), Gemeindegröße (ländlich, kleine, mittlere und große Stadt, Region (Osten, Norden, Zentral, Süden), allein lebend (ja, nein)

Modell 3: Modell 2+ Frailty (Frailty, Pre-frailty, keine Frailty), Polypharmazie (ja, nein), Behinderung (ja, nein), Sehbehinderung (starke, leichte, keine), tägliches Alkoholtrinken (ja, nein), BMI <25, 25-30, >=30), SBP (kontinuierliche Variablen)

Modell 4: Modell 3+Anwendung von Antihypertensiva, Antidiabetika, Nicht Steroidale Anti-Inflammatorische Mittel(NSAIDs), Statine, Schilddrüsen therapeutika (ja, ein)

<sup>1</sup>NSMRIs: Nicht Selektive Monoamin Wiederaufnahme-Hemmer

<sup>2</sup>SSRI: Selektive Serotonin Wiederaufnahme-Hemmer,

Fett gedruckte Zahlen stehen für statistische Signifikanz (p<05)

Der Psychopharmaka-Gebrauch insgesamt war auch mit wiederholten Stürzen assoziiert (OR 1.84; 95% KI 1.02-3.31) (Tabelle 12). Die ORs für den Zusammenhang zwischen wiederholten Stürzen und der Anwendung von Antidepressiva insgesamt und synthetischen Antidepressiva, wie z. B. SSRIs, waren in allen 4 Modellen konsistent signifikant ( $p < 0.05$ ). Die ORs für Opioid-haltige Analgetika (N02A) und Antiparkinson Mittel (N04) waren signifikant in Modell 1 und 2, jedoch nicht in Modell 3 und 4 (Tabelle 12).

**Tabelle 12: Assoziation zwischen Psychopharmaka-Gebrauch und der Wahrscheinlichkeit für wiederholte Stürze. Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1)**

	Model 1			Model 2			Model 3			Model 4		
	OR	95%KI		OR	95%KI		OR	95%KI		OR	95%KI	
Psychopharmaka insgesamt (synthetische & pflanzliche Mittel)	<b>1,97</b>	<b>1,27</b>	<b>3,05</b>	<b>1,96</b>	<b>1,25</b>	<b>3,08</b>	1,83	0,99	3,35	<b>1,84</b>	<b>1,02</b>	<b>3,31</b>
Synthetische Psychopharmaka insgesamt	<b>1,65</b>	<b>1,04</b>	<b>2,64</b>	<b>1,70</b>	<b>1,05</b>	<b>2,75</b>	1,30	0,77	2,20	1,38	0,83	2,29
Pflanzliche Psychopharmaka insgesamt	1,60	0,74	3,44	1,44	0,64	3,24	1,76	0,58	5,35	1,69	0,57	5,00
Antidepressiva insgesamt (Johanniskraut und synthetische Mittel)	<b>2,09</b>	<b>1,14</b>	<b>3,82</b>	<b>2,08</b>	<b>1,10</b>	<b>3,95</b>	<b>2,74</b>	<b>1,36</b>	<b>5,51</b>	<b>3,15</b>	<b>1,60</b>	<b>6,23</b>
Johanniskraut (N06AP)	1,10	0,22	5,58	1,19	0,20	7,16	3,30	0,46	23,7	2,76	0,30	25,3
Synthetische Antidepressiva insgesamt	<b>2,16</b>	<b>1,15</b>	<b>4,07</b>	<b>2,12</b>	<b>1,08</b>	<b>4,15</b>	<b>2,53</b>	<b>1,22</b>	<b>5,27</b>	<b>3,01</b>	<b>1,48</b>	<b>6,09</b>
NSMRI <sup>1</sup> (N06AA)	1,28	0,51	3,23	1,11	0,40	3,06	0,95	0,35	2,57	1,11	0,42	2,92
SSRI <sup>2</sup> (N06AB)	<b>3,10</b>	<b>1,25</b>	<b>7,69</b>	<b>3,55</b>	<b>1,42</b>	<b>8,85</b>	<b>6,74</b>	<b>2,47</b>	<b>18,4</b>	<b>7,02</b>	<b>2,38</b>	<b>20,7</b>
Hypnotika & Sedativa insgesamt (synth., Antihistamine und pflanzl.)	0,74	0,27	2,08	0,80	0,29	2,22	0,89	0,28	2,88	0,72	0,22	2,40
Baldrian (N05CP)	0,71	0,16	3,23	0,76	0,17	3,35	1,10	0,21	5,78	0,89	0,16	4,80
Synthetische Hypnotika & Sedativa insgesamt (N05C) und Antihistamine (N05CM)	0,73	0,20	2,65	0,81	0,21	3,08	0,56	0,13	2,51	0,45	0,10	2,08
Benzodiazepine insgesamt (N05BA, N05CD, N03AE01)	1,23	0,40	3,78	1,28	0,42	3,92	0,93	0,16	5,22	1,01	0,17	5,88
Benzodiazepine (N05BA, N05CD, N03AE01) und Benzodiazepin-verwandte Mittel (N05CF)	1,31	0,52	3,26	1,41	0,57	3,49	0,92	0,24	3,48	0,88	0,22	3,56
Opioid-haltig Analgetika (N02A)	<b>2,64</b>	<b>1,30</b>	<b>5,38</b>	<b>2,66</b>	<b>1,30</b>	<b>5,43</b>	2,21	0,97	5,05	2,27	0,97	5,34
Antidemensiva insgesamt (N06DA+ Ginkgo biloba)	2,21	0,95	5,11	1,85	0,73	4,64	1,91	0,50	7,26	1,92	0,54	6,79
Ginkgo biloba (N06DP01)	2,15	0,89	5,20	1,78	0,67	4,76	1,85	0,45	7,56	1,90	0,51	7,09
Antiepileptika (N03)	0,74	0,21	2,59	0,85	0,24	2,94	0,47	0,11	1,99	0,42	0,10	1,81
Antiparkinson Mittel (N04)	<b>3,51</b>	<b>1,18</b>	<b>10,4</b>	<b>3,80</b>	<b>1,29</b>	<b>11,2</b>	1,44	0,34	6,02	1,43	0,37	5,56

Odds Ratio (OR) und 95% Konfidenzintervalle (95% KI) wurden von logistischen Regressionsmodellen abgeleitet.

Modell 1: adjustiert für Geschlecht und Altersgruppen (65-69, 70-74, 75-79 Jahre)

Modell 2: Modell 1+Sozialstatus (niedrig, mittel, hoch), Wohnortgröße (ländlich, kleine, mittlere und große Stadt, Region (Osten, Norden, Zentral, Süden), allein lebend (ja, nein)

Modell 3: Modell 2+Frailtyt (Frailty, Pre-Frailty, keine Frailty), Polypharmazie (ja, nein), Behinderung (ja, nein), Sehbehinderung (starke, leichte, keine), tägliches Alkoholtrinken (ja, nein), BMI <25, 25-30, >=30), SBP

Modell 4: Modell 3+Anwendung von Antihypertensiva, Antidiabetika, Nicht-Steroidale Anti-Inflammatorische Mittel (NSAIDs), Statine, Schilddrüsenherapie (ja, ein)

<sup>1</sup>NSMRI: Nicht Selective Monoamin-Wiederaufnahme-Hemmer

<sup>2</sup>SSRI: Selektive Serotonin Wiederaufnahme-Hemmer

Fett gedruckte Zahlen stehen für statistische Signifikanz (p<05)

### 3.3.5 Diskussion

Die vorliegende Studie kam zu dem Ergebnis, dass die Anwendung von Psychopharmaka mit einem erhöhten Sturzrisiko bei älteren, in Privathaushalten lebenden Erwachsenen assoziiert war. Dies traf insbesondere für synthetische Psychopharmaka, überwiegend synthetische Antidepressiva und hier-speziell für SSRIs zu.

Der Zusammenhang zwischen Psychopharmaka-Gebrauch und Sturz wurde bereits in zahlreichen Studien untersucht und systematisch reviewed [118, 119, 120, 121, 122]. Eine Meta-Analyse von Studien, die zwischen 1966-1996 publiziert wurden und den Zusammenhang zwischen Psychopharmaka-Gebrauch und Sturz bei Menschen der Altersgruppe 60 Jahre und älter untersuchten, fand eine gepoolte OR von 1,73 (95%KI 1,52-1,97) [118]. Dieses Ergebnis wurde von einer weiteren Meta-Analyse bestätigt, die 71 Studien zwischen 1982 und 2007 einschloss und eine um 78% erhöhte Wahrscheinlichkeit (OR1,78, 95% KI1,57-2,01) berichtete [121]. Die Ergebnisse beider Meta-Analysen sind vergleichbar mit unseren Resultaten (OR 1,64, 95% KI 1,14-2,37). Ein aktueller Review von prospektiven und retrospektiven Studien, die zwischen 2008 und 2013 publiziert wurden, zeigte eine positive Assoziation zwischen Sturzrisiko und Psychopharmaka-Gebrauch, einschließlich Sedativa & Hypnotika, Antidepressiva und Benzodiazepine bei 29 von 36 Studien, [122]. Darüber hinaus wies eine umfangreiche Sammlung der Evidenz aus prospektiven Studien und klinischen Trials darauf hin, dass eine Reduktion des Psychopharmaka-Gebrauchs zu einer Verminderung von Stürzen führte [140].

Unsere Ergebnisse zur Assoziation zwischen Antidepressiva-Gebrauch und Sturz oder wiederholten Stürzen sind vergleichbar mit Ergebnissen anderer Studien. So war die Anwendung von Antidepressiva, insbesondere von SSRIs, durchgehend mit einem erhöhten Sturzrisiko verbunden [141, 142, 143, 144]. In einer Längsschnittanalyse von 2.948 nicht-institutionalisierten älteren Erwachsenen mit einem Follow-Up von 7 Jahren hatte die Anwendung von Antidepressiva im Vergleich zur Nichtanwendung eine 48% höhere Wahrscheinlichkeit für wiederholte Stürze (OR 1,48; 95% KI 1,12-1,96). Das traf insbesondere für die Anwendung von SSRIs zu (OR 1,62; 95% KI 1,15-2,28) [141]. In einem Querschnittssurvey, der ältere Patientinnen und Patienten aus Australischen Hausarztpraxen einschloss, war der Antidepressiva-Gebrauch assoziiert mit multiplen Stürzen (OR 1,46; 95% KI 1,25-1,70). Unter allen Psychopharmaka war in dieser Studie die Anwendung von SSRIs mit dem höchsten Risiko für multiple Stürze verbunden (OR 1,66; 95% KI 1,36-2,02) [145]. Basierend auf Daten des schwedischen Registers mit Informationen von mehr als einer Million Personen der Altersgruppe  $\geq 65$  fanden Johnell et al. [146], dass Antidepressiva die Wahrscheinlichkeit für Sturz-relevante Verletzungen am stärksten erhöht hatten (OR 1,42; 95% KI 1,38-1,45). Die genannten Studien wiesen darauf hin, dass die Anwendung von

Antidepressiva zu einer 40-70% höheren Wahrscheinlichkeit für Stürze führte [141, 145, 146]. In unsere Untersuchung fanden wir bei Antidepressiva-Gebrauch eine noch höhere Wahrscheinlichkeit für Stürze (OR 2,88; 95% KI 1,63-5,09). Damit ist unser Ergebnis vergleichbar mit den Resultaten einer prospektiven bevölkerungs-basierten Studie unter älteren Männern im Alter von 60-75 Jahre in Dänemark (OR 2,8; 95% KI 1,9–4,1) [147]. Allerdings weisen die großen 95% KI aus unserer Analyse darauf hin, dass unsere Ergebnisse nicht so belastbar sind, wie die der Dänischen Studie.

Interessanterweise fanden wir, dass der Gebrauch von pflanzlichen Psychopharmaka (Johanniskraut, Baldrian oder Gingko biloba) nicht mit Stürzen oder wiederholten Stürzen assoziiert war. Dies könnte auf ihren schwachen Effekt im Vergleich zu den synthetischen Psychopharmaka oder dem unterschiedlichen Schweregrad der zugrunde liegenden Erkrankungen zurückzuführen sein.

Die Anwendung von Hypnotika & Sedativa, Antiepileptika oder von Opioid-haltigen Analgetika war nicht mit einmaligem Sturz oder wiederholten Stürzen assoziiert. Dieses Ergebnis steht im Einklang mit Studien, bei denen entweder keine signifikanten Assoziationen zwischen Stürzen und der Anwendung von Anxiolytika / Hypnotika [147], oder eine schwächere Assoziation bei Anwendung von Hypnotika & Sedativa [146] oder Antiepileptika [148] gefunden wurde. Im Gegensatz dazu berichteten andere Studien eine positive Assoziation zwischen Stürzen und der Anwendung von Hypnotika & Sedativa [149, 122, 148, 120], Opioiden/Narkotika [147, 150, 151] und Antiepileptika [147]. Die Inkonsistenz zwischen den Ergebnissen unserer Studie und den Ergebnissen anderer Untersuchungen könnte auf mehreren Gründen beruhen. Erstens war die Stichprobengröße für die Anwendung von Hypnotika & Sedativa, Antiepileptika und Opioid-haltigen Analgetika in unserer Studie relativ klein. So hatten in unserer Studie z.B. nur 36 Personen synthetische Hypnotika & Sedativa angewandt (Tabelle 11). Zweitens wurde über die Hälfte aller Benzodiazepine, Hypnotika & Sedativa bei Bedarf eingenommen und nur ein geringer Anteil regelmäßig, länger als 3 Monate (Appendix Tabelle I). Drittens wurde die Evidenz einer Assoziation von substanziiell erhöhtem Risiko für Stürze und der Anwendung von Benzodiazepinen (insbesondere lang-wirksamen Mitteln) tendenziell in früheren Studien gefunden. Letztlich könnten ältere Erwachsenen mit hohem Risiko für Stürze aufgrund hinlänglich bekannter „Sturzrisiko erhöhender Nachwirkungen“ von Hypnotika & Sedativa, von ihrer Ärztin oder ihrem Arzt darüber aufgeklärt worden sein und so die Einnahme dieser Arzneimittel vermieden haben. In unserer Studie tendierten die ORs für die Anwendung synthetischer Hypnotika & Sedativa, Benzodiazepine und Benzodiazepin-verwandter Mittel zu einem Wert <1, waren aber nicht statistisch signifikant (Tabelle 12).

### *3.3.6 Stärken und Limitationen*

Die wesentliche Stärke unserer Studie besteht darin, dass wir auf eine bundesweit repräsentative Stichprobe nicht-institutionalisierter älterer Erwachsene (65-79 Jahre) zurückgreifen konnten. Die gewichteten Ergebnisse können für diese Gruppe älterer Erwachsener generalisiert werden. Die Datenlage erlaubte es, verschiedene logistische Regressionsmodelle zu rechnen, um die Assoziationen zwischen Psychopharmaka-Gebrauch und Stürzen zu untersuchen. Dadurch konnten wir für eine Reihe von Sturz relevanten Ko-Variablen einschließlich Gebrechlichkeit, Sehbeeinträchtigung und Anwendung weiterer, das Sturzrisiko erhöhender Arzneimittel kontrollieren.

Die Ergebnisse unserer Studie weisen aber auch Limitationen auf, die bereits in Kapitel 3.1.6 thematisiert wurden. Hinzu kommt, dass in unserer Studie die Stürze innerhalb der letzten 12 Monate und der Arzneimittelgebrauch innerhalb der letzten 7 Tage erhoben wurden. Wegen dieser unterschiedlichen Beobachtungszeiten haben wir Anwendungsmuster und -dauer aller eingeschlossenen Psychopharmaka untersucht. Die Ergebnisse zeigten, dass über die Hälfte aller Psychopharmaka für 12 Monate und länger eingenommen wurden. Dies trifft insbesondere für wichtige Untergruppen von Psychopharmaka, wie z. B. synthetische Antidepressiva (72.4%) zu (s. Appendix Tabelle I). Einschränkend auf die Interpretation unserer Ergebnisse wirkt sich auch aus, dass aufgrund des Studiendesigns weitere Faktoren, die das Sturzrisiko erhöhen können wie die tägliche Arzneimittelexposition, Änderungen in den Dosierungen und Arzneimittelinteraktionen nicht berücksichtigt werden konnten. Darüber hinaus wirkt sich limitierend aus, dass die Anzahl der Arzneimittelanwenderinnen und -anwender in einigen Untergruppen relativ klein war, was dazu führte, dass schwache Assoziationen nicht validiert werden konnten. Am wichtigsten war aber, dass in unserer Studie ein Indikationsbias aufgrund des Beobachtungsdesigns nicht zu vermeiden war. Ein Indikationsbias entsteht bei Verordnung und Anwendung von Arzneimitteln, die an sich mit der interessierenden Zielvariable assoziiert sind [152, 153]. So sind z. B. Antidepressiva indiziert zur Behandlung einer Depression, die selbst einen unabhängigen Risikofaktor für Stürze darstellt [154, 155, 156]. Es gibt jedoch Studien, die darauf hinweisen, dass die Anwendung von Antidepressiva, (insbesondere SSRIs) stark mit Stürzen assoziiert ist und zwar unabhängig von der Präsenz einer Depression oder depressiver Symptome [145].

### *3.3.7 Schlussfolgerungen*

Zusammenfassend lassen unsere Ergebnisse den Schluss zu, dass der Psychopharmaka-Gebrauch, insbesondere synthetischer Antidepressiva wie SSRIs, mit einem höheren Risiko für Stürze bei nicht-institutionalisierten älteren Erwachsenen im Alter von 65-79 Jahre in Deutschland assoziiert ist. Unsere Studie bestätigt damit die bereits publizierte Evidenz zur

direkten Assoziation zwischen Psychopharmaka-Gebrauch und Sturz. In Anbetracht der zum Teil erheblichen Konsequenzen, die ein Sturzereignis im höheren Lebensalter nach sich zieht und vor dem Hintergrund des höheren Psychopharmaka-Gebrauchs in dieser Altersgruppe, unterstreichen unsere Ergebnisse die Notwendigkeit einer rationalen Arzneimitteltherapie. Aufgrund der Limitationen unserer Studie sind aber weitere Studien notwendig, um die Assoziationen zwischen der Anwendung häufig benutzter Psychopharmaka, wie Hypnotika & Sedativa und Stürzen zu untersuchen. Darüber hinaus erlaubt das Querschnittsdesign unserer Studie nicht, Aussagen über Ursache und Wirkung zu treffen. So lässt sich nicht einschätzen, ob die Anwendung von Psychopharmaka zum Sturz geführt hat oder ob das Sturzereignis die Anwendung von Psychopharmaka veranlasst hat.

### 3.3.8 Appendix:

**Tabelle I: Anwendungsmuster von Psychopharmaka bei Frauen und Männern im Alter von 65-79 Jahren – nach Anwendungsdauer. Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland 2008-2011 (DEGS1)**

	N (%)	Bei Bedarf		<3 Monate		3-12 Monate		≥12 months	
		n	%	n	%	n	%	n	%
<b>Synthetika</b>									
Antidepressiva (N06A, inkl. N06AB, N06AA, N06AX02-22)	127(100)	9	7,1	5	3,9	21	16,5	92	72,4
Opioide (N02A & R05DA)	91(100)	34	37,4	11	12,1	17	18,7	29	31,9
Anti-Migräne-Mittel (N02C)	5(100)	4	80,0	0	0,0	0	0,0	1	20,0
Antiepileptika (N03)	49(100)	3	6,1	1	2,0	7	14,3	38	77,6
Antiparkinson Mittel (N04)	45(100)	4	8,9	4	8,9	9	20,0	28	62,2
Antipsychotika (N05A)	17(100)	1	5,9	0	0,0	0	0,0	16	94,1
Anxiolytika (N05B)	38(100)	23	60,5	2	5,3	1	2,6	12	31,6
Hypnotika & Sedativa (N05C)	36(100)	16	44,4	0	0,0	1	2,8	19	52,8
Antihistamin-Mittel als Hypnotika und Sedativa (N05CM21/22)	8(100)	7	87,5	0	0,0	1	12,5	0	0,0
Antidementiva (N06DA02/04)	7(100)	0	0,0	2	28,6	2	28,6	3	42,9
Psychostimulantien und Nootropika (N06B)	4(100)	0	0,0	1	25,0	0	0,0	3	75,0
Antivertigonosa & andere (N07CA, N07CH20, N07XX)	27(100)	2	7,4	4	14,8	1	3,7	20	74,1
<b>Alle Synthetika</b>	<b>454(100)</b>	<b>103</b>	<b>22,7</b>	<b>30</b>	<b>6,6</b>	<b>60</b>	<b>13,2</b>	<b>261</b>	<b>57,5</b>
<b>Pflanzliche Arzneimittel</b>									
Gingko Biloba (N06BX19/N06DP01/N06DX02)	77(100)	5	6,5	5	6,5	12	15,6	55	71,4
Baldrian (N05CM09)	36(100)	21	58,3	0	0,0	2	5,6	13	36,1
Johanniskraut (N06AX/N05CP03/N06AP01)	13(100)	7	53,8	1	7,7	1	7,7	4	30,8
Andere pflanzliche Arzneimittel bei Schlafstörung	7(100)	6	85,7	1	14,3	0	0,0	0	0,0
<b>Alle pflanzlichen Arzneimittel</b>	<b>133(100)</b>	<b>39</b>	<b>29,3</b>	<b>7</b>	<b>5,3</b>	<b>15</b>	<b>11,3</b>	<b>72</b>	<b>54,1</b>
<b>Insgesamt (alle Synthetika und alle pflanzlichen Arzneimittel)</b>	<b>587(100)</b>	<b>142</b>	<b>24,2</b>	<b>37</b>	<b>6,3</b>	<b>75</b>	<b>12,8</b>	<b>333</b>	<b>56,7</b>
<b>Ausgewählte Arzneimittelklassen</b>									
Benzodiazepine und Benzodiazepin-verwandte Mittel (N05BA, N05CD, N03AE01, N05CF)	72(100)	39	54,2	1	1,4	2	2,8	30	41,7
Antidepressiva (N06A synthetische Antidepressiva und Johanniskraut)	140(100)	16	11,4	6	4,3	22	15,7	96	68,6
Antidementiva (N06D synthetische Antidementiva und Ginkgo biloba)	84(100)	5	6,0	7	8,3	14	16,7	58	69,0
Hypnotika & Sedativa (N05C synthetische Hypnotika & Sedativa, Baldrian und andere)	87(100)	50	57,5	1	1,1	4	4,6	32	36,8

### **3.4 Zusammenhang zwischen dem Gebrauch psychotroper Arzneimittel (Opioide, Benzodiazepine, Antipsychotika, Antidepressiva) und Mortalität bei Älteren. Ergebnisse des Mortalitäts-Follow-Ups des BGS98**

#### *3.4.1 Problemhintergrund und Wissensstand*

Psychopharmaka wie Antidepressiva, Anxiolytika und Hypnotika werden häufig bei älteren Erwachsenen zur Behandlung von neurologischen und psychischen Problemen wie Depressionen, Angstzuständen und Schlafproblemen eingesetzt [157, 42, 69, 158, 31, 159]. Ältere Frauen und Männer, die ohnehin zu den vulnerablen Gruppen gehören (z.B. Personen mit einem schlechteren Gesundheitsstatus, Behinderung, Polypharmazie) weisen häufiger einen Gebrauch psychotroper Arzneimittel auf [13, 57, 160]. Unsere eigenen Studien zeigen, dass jede/r fünfte, im eigenen Haushalt lebende, ältere Erwachsene in Deutschland mindestens ein Psychopharmakon innerhalb der letzten 7 Tage eingenommen hatte [13, 57, 160]. Opioide, Antidepressiva, Antipsychotika und Benzodiazepine gehörten zu den am häufigsten eingesetzten psychotropen Arzneimitteln [13, 57, 160].

Vor dem Hintergrund von Komorbidität und Polypharmazie sowie im Zusammenhang mit pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Veränderungen im Zuge des Alterungsprozesses sind Fragen der Sicherheit bei der Anwendung psychotroper Arzneimittel im höheren Lebensalter von großer Bedeutung. Stürze, Frakturen und Verletzungen [161, 121, 146, 162], Schlaganfall [163, 161], Herzrhythmusstörungen und plötzlicher Tod [164, 165, 166], rapider kognitiver und funktionaler Verfall [167, 168] bei Personen mit Alzheimer Erkrankung, sind gut-dokumentierte Nebenwirkungen des Psychopharmaka-Gebrauchs bei älteren Personen. In den letzten Jahren erhielt der Zusammenhang zwischen dem Gebrauch psychotroper Arzneimittel und der Mortalität zunehmende Aufmerksamkeit. So wurde die Assoziation zwischen Mortalität und Subgruppen von Psychopharmaka (z. B. Benzodiazepine und Antidepressiva) bei älteren Erwachsenen mit spezifischen Erkrankungen wie z. B. Demenz, Schlaganfall und Schizophrenie untersucht [146, 169, 170, 171, 172, 173, 174, 175]. Die Ergebnisse relevanter, epidemiologischer Studien wurden systematisch bewertet [176, 177, 178, 179, 180] und zeigten, dass durch die breite Varianz hinsichtlich Studienpopulation, Definition von psychotropen Arzneimitteln, berücksichtigter Ko-Variablen, methodischer Limitationen und weiterer Faktoren, die Ergebnisse zwischen Sterblichkeit und Anwendung psychotroper Arzneimittel inkonsistent und kontrovers waren [176, 177, 178, 179, 180]. Darüber hinaus basierten viele dieser Studien auf Daten aus Patienten-Registern [146] oder auf Daten von Patientinnen und Patienten aus dem stationären Bereich oder aus Pflegeheimen. Wesentlich Merkmale des Lebensstils oder des Gesundheitsverhaltens, die einen Einfluss auf die

Mortalität haben könnten, standen mit diesen Daten nicht zur Verfügung [146]. Um den Zusammenhang zwischen dem Gebrauch psychotroper Arzneimittel und Mortalität valide einschätzen zu können, bedarf es bevölkerungsbezogener, repräsentativer, epidemiologischer Studien mit umfassenden Datenerhebungen einschließlich notwendiger Informationen zu möglichen Einflussvariablen.

Vor diesem Hintergrund untersuchten wir den Zusammenhang zwischen der Anwendung von spezifischen, häufig eingesetzten Subgruppen psychotroper Arzneimitteln wie Opioiden, Benzodiazepinen, Antipsychotika und Antidepressiva und der allgemeinen Mortalität. Als Datengrundlage nutzten wir die Ergebnisse des Mortalitäts-Follow-Ups des BGS98. Mit den Daten des Gesundheitssurveys BGS98 standen uns zur Basiserhebung eine Vielzahl möglicher Ko-Variablen einschließlich soziodemografischer/sozioökonomischer Merkmale, Informationen zu Gesundheitsverhalten und Gesundheitszustand für die Analyse zur Verfügung.

### *3.4.2 Ziele*

Mit der vorliegenden Studie sollte der Zusammenhang zwischen dem Gebrauch relevanter Subgruppen psychotroper Arzneimittel (Opioide, Benzodiazepine, Antipsychotika und Antidepressiva) und der allgemeinen Mortalität analysiert werden.

### *3.4.3 Methodik*

#### *3.4.3.1 Studiendesign und Studienpopulation*

##### *3.4.3.2 Mortalitäts-Follow-Up des BGS98*

Der Bundesgesundheitsurvey 1997-1999 (BGS98) wurde vom Robert Koch-Institut zwischen Oktober 1997 und März 1999 durchgeführt und hatte das Ziel bevölkerungsrepräsentative Daten zur gesundheitlichen Lage der Frauen und Männer in Deutschland im Alter von 18 bis 79 Jahren zu generieren. Design, Stichprobenziehung und Studienprotokoll wurden bereits im Detail beschrieben [58]. Die Studienpopulation umfasste 7.124 Erwachsene (3.674 Frauen, 3.450 Männer). Das entsprach einer Responserate von 61,4% [59]. Das Studienprotokoll des BGS98 wurde vom Bundesbeauftragten für Datenschutz und Informationsfreiheit geprüft. Alle Teilnehmenden gaben ihr schriftliches Einverständnis zur Teilnahme an der Studie.

Alle Teilnehmerinnen und Teilnehmer des BGS98, die ihr Einverständnis gegeben hatten (N=6.979 oder 98% der BGS98 Teilnehmenden), wurden falls sie noch lebten, erneut eingeladen an der ebenfalls vom RKI durchgeführten Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1, 2008-2011) teilzunehmen. Zum Abschluss der DEGS1-Studie (Ende November 2011) war der Vitalstatus von 6.979 Personen bekannt und bildete den Grundstein für ein Mortalitäts-Follow-Up. Für 145 (2%) der Teilnehmenden aus dem BGS98, die eine erneute Kontaktaufnahme abgelehnt hatten, lagen keine Informationen zum Vitalstatus vor [181, 182].

Von 6.979 Personen nahmen 3.959 Frauen und Männer an DEGS1 teil, während 3.020 Personen es nicht taten. Die 3.959 teilnehmenden Personen, mit komplettem Interview- und Untersuchungsteil (n=3.045) wurden zensiert zum Datum der Untersuchung. Diejenigen Frauen und Männer, die nur den Interviewteil von DEGS1 absolviert hatten (n=914) wurden zum Datum des Telefoninterviews oder zum Datum des Posteingangs des zurück geschickten Fragebogens zensiert. Frauen und Männer (n=3.020), die nicht erneut an DEGS1 teilgenommen hatten, wurden zensiert mit dem Datum der letzten Abfrage zum Vitalstatus bei den lokalen Einwohnermeldeämtern [182, 181]. Während eines medianen Follow-Ups von 12 Jahren und von 80.742,5 Personenjahren wurden am Ende von DEGS1 (30. November 2011) 671 Todesfälle (285 Frauen und 386 Männer) registriert [182].

#### *3.4.3.3 Datenerhebung*

Alle Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer füllten zum Zeitpunkt der Basiserhebung (BGS98) einen standardisierten Fragebogen zu soziodemografischen/sozioökonomischen Merkmalen und gesundheitsrelevantem Verhalten wie Rauchen, Alkoholkonsum und körperlicher Aktivität aus. In einem standardisierten Face-to-Face- Computer-assistierten persönlichen Interview (CAPI) wurden durch Ärztinnen und Ärzte detaillierte Informationen zur Anamnese bereits vorliegender und ärztlich diagnostizierter Gesundheitsprobleme wie z. B. Herz-Kreislauferkrankungen, Bluthochdruck, Hyperlipidämie, Diabetes, psychischen Krankheiten und Krebs erhoben [58]

#### *Definition des Gebrauchs von Opioiden, Benzodiazepinen, Antipsychotika und Antidepressiva*

Erhebungen zum Gebrauch von Arznei- und Nahrungsergänzungsmitteln wurden bereits in Kapitel 3.1.3.3 detailliert beschrieben. In die vorliegende Analyse wurden spezifische Subgruppen psychotroper Arzneimittel einbezogen, die häufig von älteren Erwachsenen angewendet worden waren [13]. Dazu gehörten folgende Arzneimittelgruppen:

- Opioide angewendet als Opioid-haltige Analgetika (ATC-Kode: N02A) und Opioid- haltige Antitussiva (R05DA)
- Anitpsychotika (N05A)
- Synthetische Antidepressiva (N06A)
- Benzodiazepine (N05BA, N05CD, N03AE)

Als Personen ohne Anwendung wurden Diejenigen definiert, die weder Opioide, noch Benzodiazepine, noch Antitpsychotika oder Antidepressiva in den letzten 7 Tagen vor der Untersuchung eingenommen hatten.

Berücksichtigung fanden nur Daten von Frauen und Männern, die älter als 60 Jahre waren und für die sowohl Daten zum Gebrauch psychotroper Arzneimittel zur Basiserhebung und Informationen zum Vitalstatus im Mortalitäts-Follow-Up vorlagen. Danach betrug die Studienpopulation 1.563 Personen (854 Frauen, 709 Männer) (Tabelle 13).

#### *3.4.3.4 Ko-Variablen*

Als Ko-Variablen wurden in dieser Studie folgende Merkmale aus der Basisuntersuchung berücksichtigt: soziodemographische Faktoren (Alter, Geschlecht, Gemeindegröße, Wohnregion), der sozioökonomische Status (SES), gesundheitsrelevantes Verhalten, wie Rauchen, sportliche Aktivität und riskanter Alkoholkonsum, der Body Mass Index (BMI) und gesundheitliche Merkmale (anerkannte Behinderungen, Polypharmazie, Angabe ärztlich diagnostizierter, chronischer Krankheiten). Die Gemeindegröße wurde basierend auf der Einwohnerzahl in ländlich/kleinstädtisch (< 20.000 Einwohner) und mittel-/größtstädtisch (≥ 20.000 Einwohner) unterteilt. Die Wohnregionen wurden in 2 geographische Gebiete stratifiziert: West-Deutschland (Bundesländer: Schleswig-Holstein, Hamburg, Niedersachsen, Bremen, Nordrhein-Westfalen, Hessen, Rheinland-Pfalz, Saarland, Bayern, Baden-Württemberg) und Ost-Deutschland (Mecklenburg-Vorpommern, Brandenburg, Berlin, Sachsen-Anhalt, Sachsen, Thüringen). Der SES wurde nach einem etablierten Index aus Informationen zu Bildung, Berufsstatus und Haushaltseinkommen bestimmt [22] und klassifiziert als „unterer“, „mittlerer“ und „höherer“ SES. Sportliche Aktivität und Raucherstatus wurden wie in Kapitel 3.1.3.3 definiert. Als Adipositas wurde ein BMI von ≥30 kg/m<sup>2</sup> definiert. Darüber hinaus wurden die Survey-Teilnehmenden gefragt, ob sie eine anerkannte Behinderung haben (ja/nein). Die Erfassung, Definition und Klassifikation des Alkoholkonsums in „moderaten Alkoholkonsum“ und „riskanten Alkoholkonsum“ wurde ebenfalls wie in Kapitel 3.1.3.3 beschrieben, vorgenommen. Unter Berücksichtigung von Stichprobengröße und Verteilung wurden die Ko-Variablen dichotomisiert (Tabelle13)

Informationen zur Lebenszeitprävalenz selbst berichteter, chronischer Krankheiten wie kardiovaskulärer Krankheit (einschließlich Koronarer Herzkrankheit, Herzinsuffizienz, Schlaganfall), Bluthochdruck, Hyperlipidämie, Diabetes, Krebs und psychischer Erkrankung wurden im CAPI erhoben. Dazu wurden die Studienteilnehmer gefragt: „Hat ein Arzt jemals eine der folgenden Krankheiten bei Ihnen festgestellt?“.

#### *3.4.3.5 Statistische Analysen*

Alle statistischen Analysen wurden mit Stata (Version 14.0, Stata Corp, College Station, TX, USA) durchgeführt. Ein Gewichtungsfaktor wurde berechnet und in den Analysen angewendet, um für Abweichungen der Studienpopulation hinsichtlich demografischer Merkmale (Alter, Geschlecht, Bildung, Nationalität, Bundesland, und Gemeindegröße) von der offiziellen Bevölkerungsstatistik vom 31.12.1997 zu adjustieren.

Merkmale der Studienpopulation zur Basisuntersuchung im Vergleich zwischen Personen mit und ohne Anwendung psychotroper Arzneimittel wurden mit deskriptiven statistischen Verfahren analysiert. Die rohe Mortalitätsrate (MR) und deren 95%-Konfidenz Intervall (KI) für Personen mit und ohne Anwendung von Opioiden, Antipsychotika, Antidepressiva oder Benzodiazepinen wurde nach der Jackknife Methode berechnet. Alters- und geschlechtsadjustierte Mortalitätsraten-Ratios (MRR), welche die rohe Mortalitätsrate (MR) zwischen den Personen mit und ohne Anwendung der genannten Gruppen psychotroper Arzneimittel vergleichen, wurden einschließlich der entsprechenden 95 % KI mittels Mantel-Haenszel eingeschätzt. Hazard Ratios (HR) und deren 95% KI wurden aus Cox Proportional Hazards Regressions-Modellen abgeleitet unter Berücksichtigung aller oben genannten Ko-Variablen. Die Follow-Up-Zeit als abhängige Zeitvariable wurde ermittelt als Zeitintervall zwischen dem Datum der Basisuntersuchung in BGS98 und dem Datum des erneuten Kontaktes bei Überlebenden oder dem Sterbedatum bei den inzwischen Verstorbenen.

Personen mit fehlenden Werten wurden aus den Analysen ausgeschlossen, mit listenweisem Ausschluss bei multivariablen Analysen. Die multivariablen Analysen wurden beschränkt auf Teilnehmende mit gültigen Werten für alle in den Modellen berücksichtigten Ko-Variablen. Statistische Signifikanz wurde definiert bei einem p-Wert von  $p < 0,05$  basierend auf zweiseitigen Tests.

#### 3.4.4 Ergebnisse

In Tabelle 13 sind die Merkmale der Studienpopulation zur Basiserhebung beschrieben. Zur Basisuntersuchung (BGS98) wiesen 39 Personen die Anwendung von Opioiden, 30 Personen die Anwendung von Antipsychotika, 53 Frauen und Männer die Anwendung von Antidepressiva und 54 Studienteilnehmende die Anwendung von Benzodiazepinen auf. Die am häufigsten beobachteten Kombinationen dieser psychotropen Arzneimittelgruppen waren Antidepressiva + Antipsychotika (n=8), gefolgt von Antidepressiva + Benzodiazepinen (n=7) und Opioiden + Benzodiazepinen (n=3) (Daten nicht in der Tabelle). Verglichen mit Personen ohne Anwendung der genannten psychotropen Arzneimittel waren Frauen und Männer mit Anwendung im Durchschnitt 2 bis 3 Jahre älter und wiesen erwartungsgemäß eine höhere Prävalenz psychischer Krankheiten auf (Tabelle 13). Anwenderinnen und Anwender von Benzodiazepinen oder Antidepressiva berichteten häufiger eine ärztlich diagnostizierte Herz-Kreislaufkrankung ( $p < 0,5$ ), während bei Personen mit Antipsychotika-Gebrauch seltener eine Hyperlipidämie oder riskantes Trinken von Alkohol zu verzeichnen waren. Die Anwendungsprävalenz von Antidepressiva war höher bei Frauen und bei Angabe einer Herz-Kreislaufkrankung. Frauen und Männer mit Opioid-Gebrauch wiesen eine höhere Prävalenz anerkannter Behinderungen auf (Tabelle 13)

**Tabelle 13: Charakteristika der Studienpopulation. Mortalitäts-Follow-Up BGS98.**

Personen mit Anwendung von	<i>Opioiden</i> (N02A & R05DA)	<i>Antipsychotika</i> (N05A)	<i>Antidepressiva</i> (N06A)	<i>Benzodiazepinen</i> (N05BA, N05CD, N03AE)	Personen ohne Anwendung der genannten Arzneimittelgruppen	
	Insgesamt, N	39	30	53	54	1.406
Alter in Jahren (Mittelwert und Standardfehler)	69,7(0,9)*	70,8 (0,9)**	69,6 (0,9)*	69,9(0,8)*	67,7 (0,2)	
Frauen (%)	65,6	61,9	76,0*	65,6	55,7	
Wohnort West-Deutschland <sup>1</sup> (%)	79,1	71,6	84,0	78,4	77,4	
Leben in Städten <sup>2</sup> (%)	71,7	57,6	56,1	69,5	61,2	
SES (%)						
	<i>Unterer</i>	28,4	30,3	38,0	23,4	25,5
	<i>Mittlerer</i>	67,4	60,4	52,3	58	60,2
	<i>Oberer</i>	4,2	9,2	9,7	18,6	14,3
Rauchen (%)	20,0	11,6	10,0	15,8	14,0	
Kein Sport (%)	80,8	76,8	70,3	63,6	67,3	
Riskanter Alkoholkonsum <sup>3</sup> (%)	7,2	3,2*	12,5	17,8	16,9	
Anerkannte Behinderung (%)	42,6*	32,1	24,5	38,6	24,7	
Chronische Erkrankungen (%)						
	<i>Adipositas</i> <sup>4</sup>	35,2	22,5	30,3	31,3	30,2
	<i>Hyperlipidämie</i>	45,7	21,9*	37,2	44,0	41,0
	<i>Bluthochdruck</i>	58,0	47,5	52,3	52,7	47,7
	<i>Herz-Kreislaufkrankheit</i> <sup>5</sup>	30,0	22,8	42,1*	43,6*	26,9
	<i>Diabetes</i>	10,8	13,8	21,1	13,8	14,1
	<i>Krebs</i>	14,3	9,1	8,7	11,1	7,5
	<i>Psychische Erkrankung</i>	20,8*	56,3**	60,0**	41,3**	7,2

% gewichtet und standardisiert auf die Wohnbevölkerung vom 31.12.1997

<sup>1</sup>West-Deutschland (Bundesländer: Schleswig-Holstein, Hamburg, Niedersachsen, Bremen, Nordrhein-Westfalen, Hessen, Rheinland-Pfalz, Saarland, Bayern, Baden-Württemberg)

<sup>2</sup>Städte (20.000 Einwohner und mehr)

<sup>3</sup>Riskanter Alkoholkonsum: Täglicher Alkoholkonsum  $\geq 10$  g für Frauen,  $\geq 20$  g für Männer

<sup>4</sup>Adipositas: BMI  $\geq$  30kg/m<sup>2</sup>

<sup>5</sup>Herz-Kreislaufkrankheit (einschließlich Koronarer Herzkrankheit, Herzinsuffizienz, Schlaganfall)

P < 0,05, \*\* p < 0,001, Chi-Quadrat-Test im Vergleich zu Personen ohne Anwendung der Arzneimittelgruppe

In Tabelle 14 werden die rohen Mortalitätsraten (MR) und die Mortalitäts-Raten-Ratios (MRR) für Personen mit und ohne Anwendung psychotroper Arzneimittelgruppen beschrieben. Die Studienpopulation wies eine durchschnittliche Beobachtungszeit von 11,4 Jahren auf mit einer Spannweite von 0,05 bis 14,1 Jahren. Während des Follow-Ups wurden 21 Sterbefälle bei Anwendung von Opioiden, 18 Todesfälle bei Antipsychotika-Gebrauch, 23 Verstorbene bei Antidepressiva- und 26 bei Benzodiazepin-Gebrauch beobachtet. Das entsprach z. B. einer MR von 57,7 je 1000 Personen-Jahren (PJ) bei Personen mit Opioid-Anwendung und 53,7 je 1000 PJ bei Frauen und Männern mit Benzodiazepin-Anwendung. Unter den Frauen und Männern ohne Anwendung wurden 400 Sterbefälle verzeichnet (MR 26,7 pro 1000 PJ). Die alters- und geschlechtsadjustierte MMR betrug für Opiode 2,2, für Antipsychotika 1,66, für Antidepressiva 1,56 und für Benzodiazepine 1,57 und war im Vergleich zu Personen ohne Anwendung für alle Gruppen signifikant erhöht (Tabelle 14).

Der überwiegende Anteil der angewendeten Antidepressiva waren Nicht Selektive Monoamin-Wiederaufnahme Hemmer (NSMRIs, ATC-Kode N06AA) (n=45). Lediglich 2 Personen wiesen zur Basisuntersuchung die Anwendung Selektiver Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (SSRIs, ATC-Kode N06AB) auf. Unter den Personen mit Anwendung von NSMRs wurden 21 Sterbefälle und unter denen mit SSRI-Gebrauch wurde 1 Sterbefall beobachtet. Die alters- und geschlechtsadjustierte MMR betrug für die Anwendung von NSMRIs 1,58 (95 % KI 1,06-2,38, p=0,22) und für die Anwendung von SSRIs 2,52 (95% KI 0,68-9,37, p=0,152) (Daten nicht in der Tabelle).

**Tabelle 14:Rohe Mortalitätsraten (MR) und Mortalitäts-Raten-Ratio (MMR) bei Anwendung spezifischer psychotroper Arzneimittelgruppen. Mortalitäts-Follow-Up. BGS98**

	Insgesamt (N)	Anzahl Verstorbener (n)	Follow-up (Personen- Jahre, PJ)*	MR (je 1000 PJ)*	95% KI		MMR*§	95% KI*	P- Wert
<b>Personen mit Anwendung psychotroper Arzneimittelgruppen (ATC-Kode)</b>									
Opioide (N02A, R05DA)	39	21	379,5	57,7	33,1	101,9	2,20	1,42 3,41	<b>,000</b>
Antipsychotika (N05A)	30	18	300,9	59,1	36,5	97,4	1,66	1,03 2,70	<b>,037</b>
Antidepressiva (N06A)	53	23	674,8	44,6	30,4	67,6	1,56	1,06 2,28	<b>,022</b>
Benzodiazepine (N05BA, N05CD, N03AE)	54	26	550,8	53,7	36,9	79,6	1,57	1,07 2,31	<b>,020</b>
<b>Personen ohne Anwendung oben genannter Arzneimittelgruppen</b>	1.406	400	15454,6	26,7	23,9	29,8	1 (Referenz)		

\* gewichtet und standardisiert auf die Wohnbevölkerung vom 31.12.1997

§ Alters- und geschlechtsadjustiert

Tabelle 15 beschreibt die Ergebnisse zum Mortalitätsrisiko (HR) für den Gebrauch von Opioiden, Antipsychotika, Antidepressiva, Benzodiazepinen unter Berücksichtigung aller genannten Ko-Variablen (Alter, Geschlecht, Gemeindegröße, Region, Rauchen, Sport, Alkoholkonsum, Adipositas, anerkannte Behinderung, Selbstangabe zu ärztlich diagnostiziertem Bluthochdruck, Hyperlipidämie, Herz-Kreislaufkrankheit, Diabetes, Krebs und psychischer Krankheit). Bei Frauen und Männern mit Anwendung von Opioiden (HR 2,04, 95% KI 1,07-3,89), Antipsychotika (HR 2,15, 95% KI 1,11-4,15) und Benzodiazepinen (HR 1,76, 95% KI 1,09-2,83) zeigte sich ein signifikant höheres Mortalitätsrisiko im Vergleich zu Personen ohne Anwendung. Für die Anwendung synthetischer Antidepressiva war die HR nicht signifikant erhöht. (Tabelle 15).

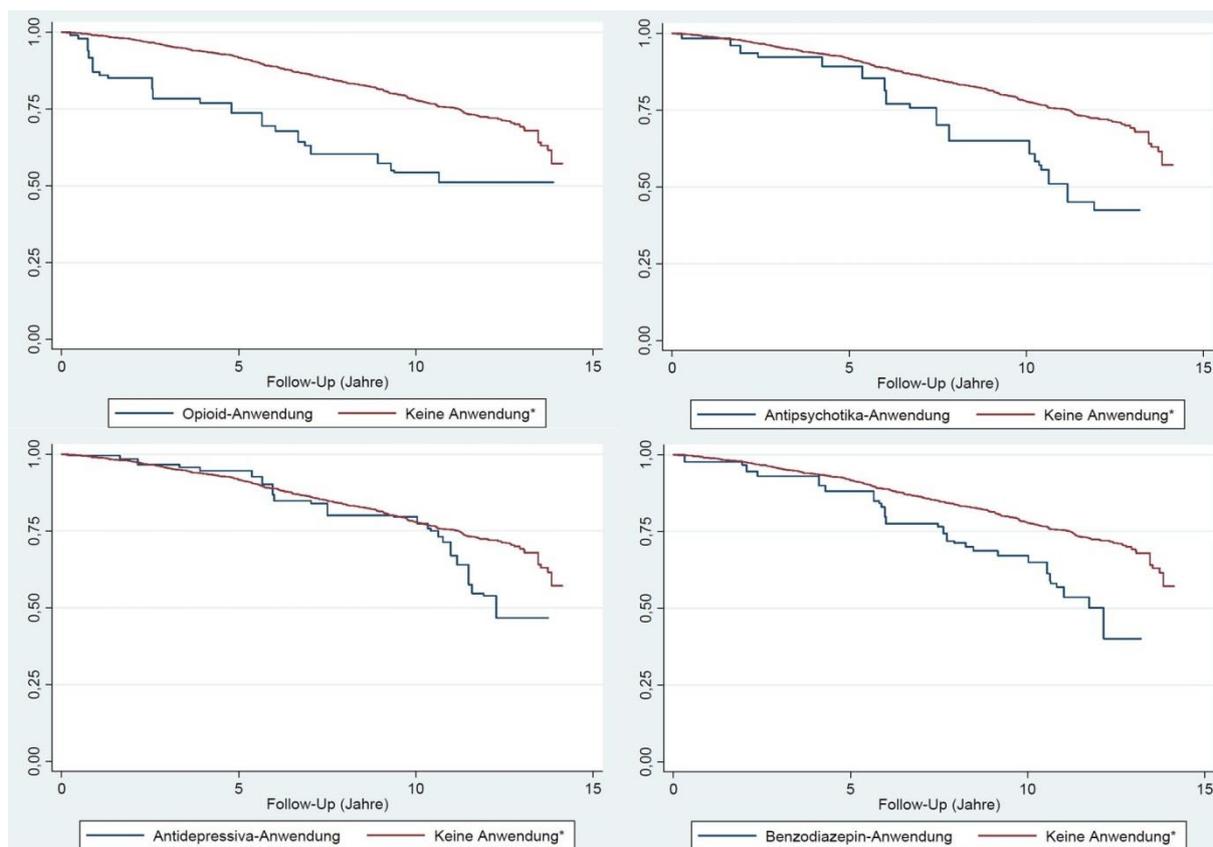
**Tabelle 15: Hazard Ratio (HR) der allgemeinen Mortalität bei Anwendung spezifischer psychotroper Arzneimittelgruppen. Mortalitäts-Follow-Up. BGS98**

	HR	95% KI		p-Wert
Opioide (N02A & R05DA)	2,04	1,07	3,89	<b>,029</b>
Antipsychotika (N05A)	2,15	1,11	4,15	<b>,023</b>
Antidepressiva (N06A)	1,24	0,70	2,19	,465
Benzodiazepine (N05BA, N05CD, N03AE)	1,76	1,09	2,82	<b>,020</b>

Hazard Ratio (HR) und 95% Konfidenzintervall (95% KI) berechnet mit Cox proportional hazards models, adjustiert für Geschlecht, Alter (kontinuierlich), Gemeindegröße (ländlich/kleinstädtisch vs. mittel-/großstädtisch), Region (Ost-Deutschland, West-Deutschland), SES (unterer, mittlerer, oberer), BMI (<25, 25-30, >=30 kg/m<sup>2</sup>), Rauchstatus (Rauchen, Ex-Rauchen, Nichtraucher), Sport (0, <2, >=2 Stunden/Woche), riskanter Alkoholkonsum (ja, nein), offiziell anerkannte Behinderung (ja, nein), Selbstangabe ärztlich diagnostizierter Lebenszeitprävalenz von Bluthochdruck, Hyperlipidämie, Herz-Kreislaufkrankheit, Diabetes, Krebs, psychische Erkrankung (ja vs. nein); Referenz: Personen ohne Anwendung einer der oben genannten psychotropen Arzneimittelgruppen

Sensitivitätsanalysen, bei denen Personen mit Anwendung von Kombinationen der genannten psychotropen Arzneimittel ausgeschlossen wurden, zeigten keine Änderungen in der Signifikanz der Ergebnisse (Daten nicht in der Tabelle).

In Abbildung 4 sind die Ergebnisse der Kaplan-Meier Überlebenskurven zur allgemeinen Mortalität dargestellt. Die Überlebenswahrscheinlichkeit sank sowohl für Personen mit als auch für Personen ohne Anwendung der analysierten, psychotropen Arzneimittelgruppen. Aus den Darstellungen wird aber deutlich, dass die Überlebenswahrscheinlichkeit für Frauen und Männer mit Anwendung von Opioiden, Antipsychotika und Benzodiazepinen, nicht aber Antidepressiva, stärker sank als bei Personen ohne Anwendung.



\*keine Anwendung von Opioiden, Antipsychotika, Antidepressiva, Benzodiazepinen

**Abbildung 4: Kaplan-Meier Überlebenskurven bei Personen mit Anwendung von Opioiden, Antipsychotika, Antidepressiva und Benzodiazepinen im Vergleich zu Personen ohne Anwendung. Mortalitäts-Follow-Up, BGS98**

### 3.4.5 Diskussion

In der vorliegenden Längsschnittanalyse mit einem durchschnittlichen Follow-Up von 12 Jahren war der Gebrauch von Opioiden, Antipsychotika und Benzodiazepinen bei älteren, in Privathaushalten lebenden Frauen und Männern in Deutschland mit einem höheren Mortalitätsrisiko assoziiert. Dieses Ergebnis zeigte sich auch nach Berücksichtigung aller Kovariablen.

Ein erhöhtes Mortalitätsrisiko für ältere Personen nach Anwendung psychotroper Arzneimittel wird aus zahlreichen epidemiologischen Studien berichtet. So untersuchten z. B. Registerbasierte Studien, die allgemeine Mortalität zwischen Patienten mit (Fälle) und ohne ausgewählte Krankheiten (Kontrollen) [183, 174, 169]. Unter den Kontrollen ohne Morbus Parkinson wurde eine signifikant höhere Mortalität beobachtet bei Anwendung von SSRIs oder von Serotonin-Noradrenalin-Wiederaufnahme-Hemmern (HR 1,77; 95% KI 1,64-1,91),

Benzodiazepinen (HR 1,39; 95% KI 1,29-1,51), Benzodiazepin-verwandten Mitteln (HR 1,27; 95% KI 1,18-1,37) sowie Antipsychotika der ersten (HR 2,12; 95% 1,82-2,47) und der zweiten Generation (HR 2,00; 95% KI 1,66-2,43) [183]. Gleiche Ergebnisse zeigten sich bei Kontrollen ohne Demenz [174] oder Schlaganfall [169] aber auch für Patienten mit diesen Erkrankungen [183, 174, 169]. Eine weitere, große Register-basierte Fall-Kontroll-Studie ergab, dass die Anwendung von Antipsychotika (OR 2,10 ,95% KI 2,02–2,17), Anxiolytika (OR 1,35, 95% KI 1.32–1.38) und Antidepressiva (OR 1.43, 95% KI 1.40–1.46) im letzten Jahr stark mit Sterblichkeit assoziiert war [146].

Im Unterschied zu Analgetika wie z. B. Aspirin oder Ibuprofen wirken narkotische Analgetika an Opioid-Rezeptoren und erzeugen Morphin ähnliche Effekte. Da sie ein Suchtpotential besitzen wurden sie hauptsächlich für die Schmerztherapie bei Krebs eingesetzt. Inzwischen werden diese Präparate zunehmend zur Therapie von Schmerzen verordnet, die nicht durch Krebs bedingt sind. Das hat zu einer Steigerung von Todesfällen durch Überdosierung [184] geführt. In einer prospektiven Kohortenstudie mit 50.045 Teilnehmenden im Alter von 40-75 Jahren, die von 2004 bis 2008 in die Studie eingeschlossen und über eine durchschnittliche Dauer von 12,7 Jahren beobachtet wurden, fanden Khademi et al., dass die Anwendung von Opium mit einem fast doppelt so hohen allgemeinen Mortalitätsrisiko verbunden war (HR 1,86, 95% KI 1,68-2,06) [185]. Der Gebrauch von Opium erhöhte das Mortalitätsrisiko über verschiedene Krankheiten hinweg einschließlich kardiovaskulärer Krankheiten und Krebs [185], aber auch bei respiratorischen [186] und Krankheiten des Verdauungssystems [187]. Wie bei Opium kann auch die Anwendung von Opioiden das allgemeine Mortalitätsrisiko erhöhen. In unserer Studie war das allgemeine Mortalitätsrisiko bei älteren Frauen und Männern mit Opioid-Anwendung verdoppelt. In einer Propensity Score gematchten Kohortenstudie, an der ältere Erwachsene mit Osteoarthritis aus den US teilgenommen hatten, war die Anwendung verordneter Opiode im Vergleich zu NSAIDs mit einem erhöhten Risiko der allgemeinen Mortalität verbunden (HR, 1,87; 95% KI 1,39-2,53) [188]. Eine aktuellere US Propensity Score-gematchte, retrospektive Kohortenstudie, die das Mortalitätsrisiko zwischen Personen mit Anwendung langwirkender Opiode mit dem Gebrauch analgetisch wirkender Antikonvulsiva oder niedrig Dosis zyklischer Antidepressiva verglich, berichtete ein signifikant höheres Mortalitätsrisiko bei Gebrauch der Opiode (HR 1.64, 1.26-2.12) [184].

Nach Literaturangaben war ein Antidepressiva-Gebrauch mit plötzlichem Tod [189] und Suizid [190, 191]. In diesen Publikationen wurde kontrovers diskutiert, ob bei Patienten mit Depression, die mit Antidepressiva behandelt wurden, das erhöhte Suizidrisiko auf die Medikation oder auf die Erkrankung selbst zurück zu führen war. Medikamentös behandelte Depression war assoziiert mit einem um 49% erhöhten Mortalitätsrisiko (HR 1,49; 1,03-2,16)

bei Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz [192]. Dieses Ergebnis wurde durch eine Follow-Up Studie bei älteren Personen mit Herzinsuffizienz bestätigt [193]. Innerhalb der Antidepressiva wurden unterschiedliche Effekte auf die Mortalität für SSRIs und trizyklische Antidepressiva berichtet. Während der Gebrauch von Antidepressiva insgesamt (HR 0,89; 95% KI 0,71-1,13) und von SSRIs insgesamt (HR 0,90; 95% KI 0,71–1,15) nicht mit Mortalität assoziiert war, zeigte sich bei Anwendung von Fluoxetin - einem SSRI-Wirkstoff – ein erhöhtes Mortalitätsrisiko (HR 1,66; 95% KI 1,13-2,44) und zwar unabhängig von Depressionssymptomen [193]. In unserer Studie fanden wir bei Anwendung von Antidepressiva insgesamt und bei NSMRIs kein erhöhtes Mortalitätsrisiko. Das erhöhte Mortalitätsrisiko für SSRIs (8,84; 95% KI 3,99-19,60;  $p < 0.000$ ) konnte aufgrund der kleinen Fallzahl nicht als belastbares Ergebnis gewertet werden. Darauf wies auch das große Konfidenzintervall hin. Eine große Kohorten-Studie von älteren Frauen und Männern mit diagnostizierter Depression zeigte, dass ein erhöhtes Mortalitätsrisiko mit der Anwendung trizyklischer Antidepressiva (HR 1,16; 95% KI 1,10-1,22) und SSRIs (HR 1,54; 95% KI 1,1-1,59) assoziiert war [163]. Im Gegensatz dazu wurde bei einem durchschnittlichen Follow-Up von 7,2 Jahren für die Anwendung trizyklischer Antidepressiva (HR 1,74; 95% KI 1,12-2,69), nicht aber von SSRIs (1,15, 95% KI 0,81-1,64,  $p=0.44$ ) eine erhöhte Mortalität unter älteren Patienten mit Koronarer Herzkrankheit berichtet [194]. Zivin et. al schätzten das Risiko für die Ein-Jahres-Sterblichkeit bei Antidepressiva-Gebrauch mithilfe der konventionellen und Propensity-stratifizierten Cox-Regression und 2 Formen marginal struktureller Modelle. Im Gegensatz zu unseren Ergebnissen fanden sie, dass eine Antidepressiva-Medikation mit einem niedrigeren Mortalitätsrisiko in konventionellen (HR 0,93; 0,90-0,97) und Propensity Score basierten Cox Modellen (HR 0,94; 0,91-0,98) assoziiert war [195]. Bei marginal strukturellen Modell-basierten Schätzungen zeigten sich entweder keine Differenzen in den Mortalitätsrisiken (HR, 0,91; 0,66-1,26) oder ein erhöhtes Risiko (HR, 1,07; 1,02-1,13) abhängig von der Exposition (spezifiziert als "as-treated" oder als "intent-to-treat") [195]. Die Autoren schlussfolgerten daraus, dass Antidepressiva-Gebrauch nicht assoziiert war mit Exzess-Schäden, wenn klinische und demografische Merkmale sowie Behandlungs-Selektions-Bias berücksichtigt werden [195]. Die Ergebnisse unterstreichen, dass die Adjustierung essentieller Ko-Variablen notwendig ist und belegen deren kritische Rolle in Analysen zur Assoziation zwischen psychotropen Arzneimitteln und Mortalität.

Wir fanden in unserer Studie nach Berücksichtigung der genannten Ko-Variablen eine signifikante Erhöhung der Mortalität bei Personen mit Anwendung von Benzodiazepinen. In einem systematischen Review [179] wurde ein signifikant höheres Mortalitätsrisiko für Benzodiazepin-Anwendung im Vergleich zu Nicht-Anwendung gefunden (HR 1,60; 1,03-2,49). Die Vergleichbarkeit unserer Ergebnisse mit denen anderer Studien ist

möglicherweise durch die große Bandbreite von Definitionen hinsichtlich Studienpopulation, Datenerfassung und Adjustierung für mögliche Einflussfaktoren erschwert. Ergebnisse Register-basierter Analysen berücksichtigen eine Vielzahl von Ko-Variablen einschließlich Komorbidität, jedoch nicht Lebensstil-relevante Faktoren [146, 183, 174, 169]. Während nach unseren Ergebnissen das Mortalitätsrisiko bei Personen mit Anwendung von Benzodiazepinen auch nach Berücksichtigung von Ko-Variablen signifikant erhöht war, zeigte sich in einer Populations-basierten, retrospektiven Kohorten-Studie ein erhöhtes Mortalitätsrisiko nur für die nicht adjustierten Ergebnisse (HR 1,53; 95% KI 1,2 -1,82) nicht aber für die adjustierte Analyse (HR 1,01, 95% KI 0,84-1.21) [196].

#### *3.4.6 Stärken und Limitationen*

Stärken unserer Studie sind, dass es sich um eine bevölkerungsrepräsentative und bundesweite Stichprobe der älteren Bevölkerung in Deutschland handelt. Der Vitalstatus war bei 98% der Teilnehmenden des BGS98 nach einem durchschnittlichen Follow-Up von 12 Jahren bekannt. Die gewichteten Ergebnisse können auf die 60-79-jährige, in Privathaushalten lebende Bevölkerung, verallgemeinert werden. Darüber hinaus konnte die Anwendung mehrerer Cox-Regressions-Modelle den Zusammenhang zwischen der Anwendung psychotroper Arzneimittel wie Opioiden, Antipsychotika, Antidepressiva und Benzodiazepinen mit der Mortalität unter Berücksichtigung zahlreicher Ko-Variablen erklären.

Die Ergebnisse unserer Studie unterliegen aber verschiedenen Limitationen. Dazu gehört erstens, dass unsere Ergebnisse nicht für die gesamte ältere Population in Deutschland gelten. Frauen und Männer, die bei der Basiserhebung 1997-1999 80 Jahre und älter waren, oder diejenigen, die in Krankenhäusern, Pflegeheimen oder ähnlichen Institutionen waren, wurden aus dem Gesundheitssurvey ausgeschlossen. Hinzu kommt, dass in Privathaushalten Lebende mit kognitiven Einschränkungen, Depressionen, mentalen oder somatischen Erkrankungen eine höhere Wahrscheinlichkeit hatten, nicht an der Basisuntersuchung teilzunehmen, wenn sie nicht in der Lage waren, das Studienzentrum aufzusuchen. Da diese Personen sowohl eine höhere Wahrscheinlichkeit für den Gebrauch psychotroper Arzneimittel als auch für Mortalität haben, müssen unsere Ergebnisse eher als eine konservative Schätzung angesehen werden. Zweitens lagen uns in der Follow-Up-Periode keine weiteren Informationen zum Arzneimittelgebrauch und zu gesundheitsrelevanten Einflussgrößen vor, so dass deren Einfluss auf die Mortalität nicht berücksichtigt werden konnte. So ist es unbekannt, wie das Anwendungsverhalten für alle psychotropen Arzneimittel, die zur Basisuntersuchung angegeben worden waren, über die

gesamte Zeit des Follow-Ups war. Die Ergebnisse unserer Studie zu Muster und Dauer der Anwendung psychotroper Arzneimittel belegten aber, dass mehr als die Hälfte der psychotropen Arzneimittel 12 Monate und länger eingesetzt wurden. Das traf insbesondere für die Hauptgruppen psychotroper Arzneimittel wie z. B. synthetische Antidepressiva (72.4%) zu [162]. Drittens schwächte die relativ kleine Fallzahl von Sterbefällen bei Personen mit Anwendung psychotroper Arzneimittel die statistische Power. Das führte dazu, dass schwache Assoziationen nicht identifiziert werden konnten und verhinderte eine Todesursachen-spezifische Analyse. Letztendlich und am bedeutendsten war, dass es sich um Ergebnisse einer Beobachtungsstudie handelt. Unsere Ergebnisse, die einen Zusammenhang zwischen der Anwendung von psychotropen Arzneimitteln zur Basiserhebung und der Mortalität zeigten, können durch den Indikations-Bias beeinflusst sein. Ein Indikations-Bias liegt vor, wenn Frauen und Männer Arzneimittel verordnet bekommen, deren Erkrankung selbst mit dem Outcome, in diesem Fall der Mortalität, in Beziehung steht. Obwohl wir für zahlreiche Einflussfaktoren kontrolliert haben, kann es systematische Unterschiede zwischen Personen mit und ohne Arzneimitteltherapie geben. Frauen und Männer, die bereits eine Arzneimitteltherapie mit Opioiden, Antipsychotika, Antidepressiva oder Benzodiazepinen erhalten, befinden sich möglicherweise in einem schwereren Krankheitsstadium und weisen deshalb ein höheres Mortalitätsrisiko auf.

#### *3.4.7 Schlussfolgerungen*

Im Mortalitäts-Follow-Up des BGS98 fanden wir einen Zusammenhang zwischen Personen mit Gebrauch von Opioiden, Antipsychotika und Benzodiazepinen und der allgemeinen Mortalität. Unsere Ergebnisse werden durch Daten epidemiologischer Studien gestützt, sollten aber trotzdem mit Vorsicht interpretiert werden, da unsere Studie wie alle Beobachtungsstudien Limitationen aufweist (Indikations-Bias, berücksichtigte Ko-Variable, systematische Unterschiede zwischen Personen mit und ohne Anwendung psychotroper Arzneimittel).

### 3.5 Abkürzungsverzeichnis

**ATC Kode:** Anatomisch Therapeutisch Chemischer Kode

**BGS98:** Bundesgesundheitsurvey 1998 (von 1997-99)

**CAPI:** Computer Assistiertes Persönliches Interview

**DEGS1:** Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland, 2008-11, erste Welle

**HR:** Hazard Ratio

**KI:** Konfidenz Intervall

**MR:** Rohe Mortalitätsrate

**MMR:** Mortalitäts-Raten Ratio

**NSAIDs:** Nicht Steroidale Anti-Inflammatorische Arzneimittel)

**NSMRI:** Nicht-Selektive Monoamin-Wiederaufnahme-Hemmer

**OR:** Odds Ratios (Quotenverhältnisse)

**OTC:** Over-The Counter

**PIM:** Potentiell Inadäquate Medikation

**PJ:** Personenjahre

**PZN:** Pharmazentralnummer

**RKI:** Robert Koch Institut

**SSRI:** Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer

**Z-Substanzen:** Benzodiazepin-verwandte Mittel (Zolpiclon und Zolpidem)

## 4. Diskussion der Ergebnisse, Gesamtbeurteilung

**Interpretation der Ergebnisse hinsichtlich der im Antrag formulierten Projektziele (ggf. unter Berücksichtigung von Auflagen/Empfehlungen); Soll-Ist-Vergleich anhand der Auflistung unter Pkt. 5: In welchem Ausmaß wurden die ursprünglichen Vorhabensziele und -teilziele tatsächlich erreicht? Gab es wesentliche Änderungen? Wenn ja, wodurch und welche Konsequenzen ergeben sich hieraus für das Projekt?**

Das Projekt sollte bevölkerungsbezogene, bundesweite Ergebnisse zum aktuellen Gebrauch psychotroper Substanzen, zu Anwendungsmustern, zur zeitlichen Entwicklung und den gesundheitlichen Folgen bei über 60-Jährigen in Deutschland generieren. Unter dem Begriff psychotrope Substanzen wurden Psychopharmaka und Alkohol zusammengefasst. In Kapitel 3.1.3. wurde die Definition von Psychopharmaka zum Alkoholkonsum detailliert beschrieben.

Die Auswertungsstrategie und die Darstellung der Ergebnisse wurden in folgende 4 Kapitel unterteilt:

1. Prävalenz und Determinanten des Gebrauchs psychoaktiver Substanzen bei Älteren in Deutschland - Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland 2008-2011 (DEGS1)
2. Zeitliche Veränderungen in der Prävalenz von Psychopharmaka-Gebrauch und Alkoholkonsum bei Älteren zwischen 1997-1999 und 2008-2011 - Ergebnisse von BGS98 und DEGS1
3. Psychopharmaka-Gebrauch und Sturz bei Älteren in Deutschland - Ergebnisse von DEGS1
4. Zusammenhang zwischen dem Gebrauch psychotroper Arzneimittel (Opioide, Benzodiazepine, Antipsychotika, Antidepressiva) und Mortalität bei Älteren. Ergebnisse des Mortalitäts-Follow-Ups des BGS98

Zu 1. Prävalenz und Determinanten des Gebrauchs psychoaktiver Substanzen bei Älteren in Deutschland - Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland 2008-2011 (DEGS1)

Im vorliegenden Projekt wurde diese Zielstellung einschließlich der Teilziele erreicht. Die Ergebnisse wurden in einem internationalen Fachjournal publiziert und auf Fachtagungen vorgestellt (s. Kapitel 6: Verbreitung und Öffentlichkeitsarbeit der Projektergebnisse). Die

Ergebnisse zeigen, dass Psychopharmaka-Gebrauch und Alkoholkonsum unter älteren Erwachsenen in Deutschland weit verbreitet sind. Trotz der hohen Risiken synergetischer Effekte von Psychopharmaka und Alkohol, konsumieren mehr als die Hälfte der Personen mit Psychopharmaka-Gebrauch Alkohol moderat oder mindestens einmal pro Woche und etwa 13-14% trinken täglich oder riskant. Vor dem Hintergrund gesundheitlicher Risiken und der weiten Verbreitung des Alkoholkonsums im Alter sollte bei der Verordnung und Abgabe von Psychopharmaka besonders auf vulnerable Gruppen mit schlechtem Gesundheitszustand und Polypharmazie geachtet und auf die verstärkende Wirkung von Psychopharmaka bei gleichzeitigem Alkoholkonsum hingewiesen werden.

## Zu 2. Zeitliche Veränderungen in der Prävalenz von Psychopharmaka-Gebrauch und Alkoholkonsum bei Älteren zwischen 1997-1999 und 2008-2011 -Ergebnisse von BGS98 und DEGS1

Auch zu dem 2. Teilprojekt wurde die Zielstellung einschließlich der Teilziele erreicht. Veröffentlicht wurden die Resultate in einer Publikation sowie durch Vorträge und Poster auf Fachtagungen (s. Kapitel 6: Verbreitung und Öffentlichkeitsarbeit der Projektergebnisse). Die Ergebnisse der Trendanalyse zeigen, dass der Psychopharmaka-Gebrauch insgesamt bei Älteren in Deutschland auf einem hohen Niveau unverändert geblieben ist. Im zeitlichen Vergleich wurden jedoch Veränderungen im Gebrauch einiger Psychopharmaka-Gruppen/-Subgruppen und bei den Alkoholkonsummustern offensichtlich. So wurde ein signifikanter Anstieg im Gebrauch von synthetischen Antidepressiva, Opioid-haltigen Analgetika, Z-Substanzen, Antidementiva, Antiepileptika sowie im täglichen und moderaten Alkoholkonsum beobachtet. Frauen, Personen mit niedrigem SES und schlechterem Gesundheitsstatus wiesen in beiden Surveys eine höhere Prävalenz des Psychopharmaka-Gebrauchs auf, wobei sich der Unterschied zu ihren Pendanten im zeitlichen Verlauf vergrößerte. Der steigende Alkoholkonsum und die Zunahme der Anwendung potentiell suchterzeugender Arzneimittel bei Älteren sind Entwicklungen, die auf ein wachsendes Public Health Problem hinweisen.

## Zu 3. Psychopharmaka-Gebrauch und Sturz bei Älteren in Deutschland -Ergebnisse von DEGS1

Die Analyse wurde erfolgreich abgeschlossen. Die Ergebnisse wurden veröffentlicht als Publikation im internationalen Fachjournal und auf wissenschaftlichen Tagungen (s. Kapitel

6: Verbreitung und Öffentlichkeitsarbeit der Projektergebnisse). Zusammenfassend lässt sich einschätzen, dass das Ereignis Sturz (ein- oder mehrmalig) mit der Anwendung von Psychopharmaka, insbesondere synthetischer Antidepressiva, signifikant assoziiert war. Unsere Studie bestätigt damit die bereits publizierte Evidenz zur direkten Assoziation zwischen Psychopharmaka-Gebrauch und Sturz. In Anbetracht der zum Teil erheblichen Konsequenzen, die ein Sturzereignis in höherem Lebensalter nach sich zieht und vor dem Hintergrund des beträchtlichen Psychopharmaka-Gebrauchs in dieser Altersgruppe, unterstreichen unsere Ergebnisse die Notwendigkeit einer rationalen Arzneimitteltherapie.

Aufgrund der Limitationen unserer Studie durch die kleine Stichprobengröße für einige Untergruppen von Psychopharmaka werden aber weitere Studien benötigt, um die Assoziationen zwischen der Anwendung häufig benutzter Psychopharmaka, wie Hypnotika & Sedativa und Stürzen zu untersuchen. Darüber hinaus erlaubt das Querschnittsdesign unserer Studie nicht, Aussagen über Ursache und Wirkung zu treffen. So lässt sich nicht einschätzen, ob die Anwendung von Psychopharmaka zum Sturz geführt hat oder ob das Sturzereignis die Anwendung von Psychopharmaka veranlasst hat.

Zu 4. Zusammenhang zwischen dem Gebrauch psychotroper Arzneimittel (Opioide, Benzodiazepine, Antipsychotika, Antidepressiva) und Mortalität bei Älteren. Ergebnisse des Mortalitäts-Follow-Ups des BGS98

In der Antragstellung war das Ziel formuliert worden, gesundheitliche Folgen des Gebrauchs von Psychopharmaka zu analysieren. Ausgehend von der Basiserhebung in BGS98 sollten in einer Längsschnittstudie Personen mit und ohne Anwendung von Psychopharmaka hinsichtlich gesundheitsbezogener Lebensqualität (in DEGS1) und hinsichtlich allgemeiner Mortalität (im Mortalitäts-Follow-Up des BGS98) untersucht werden. Im Hinblick auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde von einer Analyse unserer Daten Abstand genommen, da der zeitliche Abstand zwischen den beiden Erhebungszeitpunkten BGS98 und DEGS1 mit 10 Jahren sehr groß ist. Der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und deren möglichen Einflussgrößen liegen dynamische Prozesse zugrunde, über die uns aus dem Zeitraum zwischen den beiden Gesundheitssurveys keine Informationen zur Verfügung standen. Alle diesbezüglichen Analysen wären mit einer großen Unsicherheit belastet gewesen.

Bei der Analyse des Zusammenhanges zwischen Psychopharmaka-Gebrauch und Mortalität haben wir uns auf häufig angewendete Psychopharmaka-Subgruppen wie Opioide, Benzodiazepine, Antipsychotika und Antidepressiva beschränkt. Alle anderen von uns als

Psychopharmaka definierten Subgruppen wurden nicht in die Analyse eingeschlossen, weil deren zugrunde liegende Indikationen einen starken Zusammenhang mit der Mortalität aufweisen. Pflanzliche Psychopharmaka wurden ebenso nicht berücksichtigt, weil diese bei leichteren Krankheitszuständen indiziert sind und Sensitivitätsanalysen ergaben, dass sie keinen signifikanten Zusammenhang zur Mortalität aufwiesen. Ein Einschluss dieser Arzneimittel hätte damit zu einer Abschwächung des ermittelten Risikos geführt. Im Mortalitäts-Follow-Up des BGS98 fanden wir eine signifikante Erhöhung des Mortalitätsrisikos bei Opioiden, Antipsychotika und Benzodiazepinen auch nach Berücksichtigung relevanter Ko-Variablen. Unsere Ergebnisse werden durch Daten epidemiologischer bzw. klinischer Studien gestützt, sollten aber trotzdem mit Vorsicht interpretiert werden, da unsere Studie wie alle Beobachtungsstudien Limitationen aufweist (Indikations-Bias, berücksichtigte Ko-Variablen, systematische Unterschiede zwischen Personen mit und ohne Anwendung von Psychopharmaka). Propensity-Score-basierte Analysen sind für zukünftige Studien zum Zusammenhang zwischen Psychopharmaka-Gebrauch und Mortalität notwendig.

Das Manuskript zum Thema „Zusammenhang zwischen dem Gebrauch psychotroper Arzneimittel (Opioide, Benzodiazepine, Antipsychotika, Antidepressiva) und Mortalität bei Älteren. Ergebnisse des Mortalitäts-Follow-Ups des BGS98“ liegt vor, soll zur Publikation eingereicht und die Ergebnisse sollen auf Fachtagungen vorgestellt werden.

### **Gesamtbeurteilung**

Mehr als jeder fünfte 60-79-Jährige wendet Psychopharmaka an, 66,9% konsumieren Alkohol moderat, 17,0% riskant, 2,8% nehmen Psychopharmaka ein bei täglichem Alkoholkonsum. Im Beobachtungszeitraum von 10 Jahren hat sich zwar der Psychopharmaka-Gebrauch insgesamt nicht verändert, es werden aber signifikante Veränderungen in Untergruppen und in den Alkoholkonsummustern beobachtet. Der Gebrauch von Psychopharmaka insgesamt, von synthetischen Antidepressiva und insbesondere von SSRIs, ist mit einem höheren Sturzrisiko (einmalig und wiederholt) assoziiert. Im Längsschnitt zeigt sich für Personen, die Opioide, Antipsychotika und Benzodiazepine anwendeten, ein erhöhtes Mortalitätsrisiko.

Die Ergebnisse der einzelnen Teilprojekte verdeutlichen die Public Health Relevanz der Anwendung psychotroper Arzneimittel bei älteren Frauen und Männern insbesondere bei gleichzeitigem Konsum von alkoholischen Getränken. Dies sollte bei der Verordnung und Abgabe von psychotropen Arzneimitteln in der ärztlichen Praxis in angemessener Weise

durch die Heilberufe kommuniziert werden, um Risiken, die mit der Anwendung verbunden sein können (z.B. Sturz, Mortalität), zu minimieren.

Nicht Gegenstand unserer Analysen, aber nicht minder bedeutend ist die Frage nach Alternativen oder begleitenden Maßnahmen zur Therapie mit psychotropen Arzneimitteln im Alter. Neben präventiven Angeboten zur Sturzprophylaxe wären in diesem Zusammenhang vor allem auch nicht medikamentöse psychotherapeutische Ansätze zu diskutieren. Eine multimodale Behandlung von chronischen Schmerzzuständen in dafür kompetenten Schmerzpraxen oder -kliniken gehört ebenso in diesen Kontext. Nicht zuletzt sollte der Aspekt der sozialen Isolierung im Alter Beachtung finden und nach Ansätzen zu deren Verminderung innerhalb der Familien aber auch der Gesellschaft gesucht werden.

Im Rahmen des Gesundheitsmonitorings am RKI soll zukünftig mit einer Erweiterung des Altersfensters über 80 Jahre hinaus der Notwendigkeit von Daten zur gesundheitlichen Situation älterer Menschen Rechnung getragen werden. Dies schließt auch differenzierte Daten zur Anwendung psychotroper Arzneimittel und zum Konsum psychotroper Substanzen wie Alkohol mit ein. Mit diesen Daten werden weitere Analysen zu aktuellen Prävalenzen, Anwendungs- und Konsummustern, Risikopopulationen und zur zeitlichen Entwicklung möglich sein. Vor dem Hintergrund der Limitationen unserer Studie erhebt sich die Forderung nach weiteren vertiefenden Analysen zu diesem Thema. Zur Beantwortung der Frage nach gesundheitlichen Folgen der Anwendung psychotroper Substanzen sind insbesondere prospektive Kohortenstudien notwendig mit ausreichend großen Teilnehmerzahlen und kürzeren Zeiträumen zur Erfassung wesentlicher, an der Zielstellung ausgerichteter Informationen.

#### **4.1 Ethische Überlegungen**

Vor der Teilnahme am Interview und der Untersuchung wurde in beiden Studien eine informierte, schriftliche Einwilligung von den Teilnehmenden eingeholt. BGS98 und DEGS1 wurden vom Bundesdatenschutzbeauftragten und den Landesdatenschutzbeauftragten und DEGS1 zusätzlich vom Ethik-Komitee der Charité-Universitätsmedizin Berlin (Nr. EA2/047/08) befürwortet.

#### **Danksagung:**

Wir danken allen Frauen und Männern für ihre Bereitschaft zur Teilnahme an den Studien. Sie haben damit die Analysen erst möglich gemacht. Dem Referat 425 im BMG, Leiterin Frau Kirschbaum, danken wir für die Bereitstellung der Fördermittel zur Bearbeitung der vorliegenden Fragestellungen.

### **Interessenkonflikt:**

Die Projektleitung und die Mitarbeitenden erklären, dass kein Interessenkonflikt besteht.

### **4.2 Gender Mainstreaming Aspekte**

#### **Betrachtung des Projektverlaufs und der Ergebnisse unter dem Aspekt des Gender Mainstreaming.**

In die Datenerhebung waren Frauen und Männer einbezogen. In der analysierten Altersgruppe (60-79 Jahre) war der Anteil von Frauen signifikant höher als der der Männer. In den Analysen wurde deshalb das Geschlecht als Einflussgröße berücksichtigt. Im Text werden überwiegend die weibliche und männliche Form verwendet. An einigen Stellen wurde jedoch auf die gendersensible Formulierung aus Gründen der besseren Lesbarkeit verzichtet.

## **5 Durchführung, Arbeits- und Zeitplan**

(Analyse der Arbeiten im Vergleich zu ursprünglichen Arbeits- und Zeitplan, Begründung der Abweichungen. Darstellen von positiven und negativen Erfahrungen und Problemen)

Die Durchführung des Projekts erfolgte nach den in der Antragstellung festgelegten Meilensteinen. Es kam jedoch im Projektverlauf zu Veränderungen, die zum einen methodisch bedingt waren und zum anderen Krankheits-bedingten Ausfällen der Mitarbeitenden anzulasten sind. Durch eine kostenneutrale Laufzeitverlängerung konnten die einzelnen Zielstellungen aber bis auf eine Ausnahme erreicht werden. Diese Ausnahme bezieht sich auf eine Längsschnittanalyse zum Einfluss psychoaktiver Substanzen auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität. Bei der Antragstellung waren die Limitationen der vorliegenden Daten zur Bearbeitung dieser Fragestellung nicht ausreichend bedacht worden. Aus den aufgetretenen Problemen methodischer Art und den Personalausfällen ergibt sich, dass diese Einflüsse zukünftige bei der Arbeits- und Zeitplanung stärker berücksichtigt werden müssen. Im Folgenden sind Arbeits- und Zeitplan und die Realisation differenziert nach den Meilensteinen beschrieben.

## **Meilenstein (M) 1:**

### **Ziel: Literaturrecherche**

Plan: 01.09. bis 31.12.2014; 1PM5

Da die Mittelzuweisung zum 01.12.2014 erfolgte konnte erst ab diesem Zeitpunkt mit der Bearbeitung des ersten Meilensteines begonnen werden. Die Literaturrecherche erstreckte sich deshalb bis Februar 2015 und wurde bei Erstellung der Manuskripte für die einzelnen Publikationen im weiteren Projektverlauf aktualisiert.

**Ziel wurde erreicht.**

## **M 2:**

### **Ziel: Datenaufbereitung, Daten-Re-Kodierung und deskriptive Analysen für DEGS1**

Plan: 01.01.2015 – 31.05. 2015; 5 PM

Bearbeitungszeit: 01.01.2015 – 31.05. 2015

Die Daten der Arzneimittelerhebungen von BGS98 lagen Qualitäts-kontrolliert vor. Zur Quantifizierung der zeitlichen Entwicklung des Gebrauchs psychoaktiver Substanzen mussten beide Dateien (BGS98 und DEGS1) in eine gemeinsame Datenbank überführt werden. Dabei wurden Re-Kodierungen zur Vereinheitlichung zahlreicher Variablen notwendig.

Die deskriptiven Analysen bezogen sich auf die folgenden Fragestellungen:

- Prävalenz des Gebrauchs psychoaktiver Substanzen stratifiziert nach Alter, Geschlecht und SES
- Anteil der Personen, mit Einnahme von psychotropen Arzneimitteln nach Wirkstoffen/Wirkstoffgruppen (z. B. Benzodiazepine, Opioid-haltige Analgetika, trizyklische Antidepressiva, Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer) nach Alter, Geschlecht und SES
- Alkohol- und riskanter Alkoholkonsum nach Alter, Geschlecht und Sozialstatus
- Gleichzeitiger Konsum von Psychopharmaka, Analgetika und Alkohol nach Alter, Geschlecht und SES

**Ziel wurde erreicht.**

- Ko-Medikation mit anderen Präparaten
- Kombination von verschiedenen Psychopharmaka und Analgetika (ärztlich verschrieben + OTC)

**Diese Fragestellungen wurden aufgrund der geringen Fallzahlen in den multivariablen Analysen berücksichtigt.**

**M3:**

**Ziel: Zusammenhangsanalysen DEGS1**

Plan: 01.06.2015 – 30.10.2015; 5 PM

Bearbeitungszeit: 01.06.2015 – 28.02.2016

Im beantragten Projekt wurden Zusammenhangsanalysen vorgenommen, mit dem Ziel, Risikopopulationen und Risikoverhalten zu identifizieren. Dabei war ein Vergleich geplant zwischen:

- Personen mit ausschließlicher Einnahme von Psychopharmaka
- Personen mit gleichzeitigem Gebrauch von psychotropen Arzneimitteln bei riskantem Alkoholkonsum

**Ziel wurde erreicht. Darüber hinaus wurden Zusammenhangsanalysen zum Alkoholkonsum vorgenommen.**

- Personen ohne Anwendung von Psychopharmaka und ohne riskanten Alkoholkonsum.

**Personen ohne Anwendung von Psychopharmaka und ohne riskanten Alkoholkonsum waren die jeweilige Referenzpopulation (=1) und wurden deshalb in den multivariablen Zusammenhangsanalysen nicht gesondert ausgewiesen**

Zur Durchführung der Zusammenhangsanalysen wurde die Generierung zusätzlicher Variablen aus den vorhandenen Datensätzen notwendig. Als mögliche Einflussfaktoren wurden in den Zusammenhangsanalysen folgende Merkmale berücksichtigt:

Geschlecht, Altersgruppen, Bildung, allein oder mit Andern lebend, vorbestehende Erkrankungen, Langzeitnutzung von Psychopharmaka und Alkoholkonsum, Tabakkonsum, psychische Gesundheit, subjektive Gesundheit und Lebensqualität, Unfälle durch Stürze, Mortalität.

**Ziel wurde erreicht**

Die ursprünglich geplante Längsschnittanalyse mit dem Endpunkt Sturz wurde aus methodischen Gründen in einer Querschnittsanalyse vorgenommen. Aus diesem Grund war es lediglich möglich, den Zusammenhang zwischen Psychopharmaka-Anwendung und Sturz (einmalig oder mehrmalig) zu analysieren.

**Ziel wurde nach Umwandlung der Fragestellung erreicht.**

#### **M4:**

##### **Ziel: Trendanalysen BGS98 und DEGS1**

Plan: 01.11.2015 -31.01.2016; 3 PM

Bearbeitungszeit: 01.03.2016 – 31.05.2016)

Mit der Auswertung wurde überprüft, ob zwischen BGS98 und DEGS1 signifikante Veränderungen in der Prävalenz des Gebrauchs psychotroper Substanzen (Psychopharmaka und Alkohol) eingetreten sind. Die Trendanalysen wurden insgesamt und stratifiziert nach folgenden Merkmalen durchgeführt:

Geschlecht, Altersgruppen, SES, allein oder mit Andern lebend, Gemeindegröße, Region, anerkannte Behinderung, subjektiver Gesundheitsstatus und Polypharmazie. Darüber hinaus wurden die zeitlichen Veränderungen zwischen BGS98 und DEGS1 für Subgruppen der Psychopharmaka analysiert und die zeitlichen Veränderungen in der Langzeitanwendung ( $\geq 3$  Monate) von Opioid-haltigen Schmerzmitteln, Antidepressiva und Benzodiazepinen eingeschätzt.

**Ziel wurde erreicht.**

#### **M5:**

##### **Ziel: Längsschnittanalysen zu gesundheitsrelevanten Folgen**

Plan: 01.02.2016 – 30.06.2016; 5 PM,

Bearbeitungszeit: 01.06.2016- 31.10.2016

Für Frauen und Männer, die bereits am BGS98 teilgenommen hatten, wurden darüber hinaus Aussagen zu den gesundheitlichen Folgen des Gebrauchs häufig angewendeter psychotroper Arzneimittel (Opioide, Antipsychotika, Antidepressiva, Benzodiazepine) getroffen. Als Endpunkt für die Längsschnittanalyse wurde die allgemeine Mortalität definiert.

**Ziel wurde erreicht.**

**M6:****Ziel: Ergebnisbericht und Publikation**

Plan: 01.07.2016 – 30.11.2016; 5 PM,

Bearbeitungszeit: 01.11. 2016 – 31.10.2017

Als Ergebnis der Studie wird dem Förderer der Sachbericht vorgelegt. Zur Studie mit seinen einzelnen Teilprojekten wurden Publikationen (s. Kapitel 6: Verbreitung und Öffentlichkeitsarbeit der Projektergebnisse) in internationalen Fachjournalen eingereicht und nach einem Peer-Review veröffentlicht. Für die Analyse zum Zusammenhang zwischen der Anwendung psychotroper Arzneimittel (Opioide, Antipsychotika, Antidepressiva, Benzodiazepine) und allgemeiner Mortalität liegt ein Manuskript vor, das zur Publikation vorgesehen ist. Dieses Manuskript ist wie die Publikationen Bestandteil des Kapitels 6: Verbreitung und Öffentlichkeitsarbeit der Projektergebnisse.

**Ziel wurde erreicht.**

## 6 Verbreitung und Öffentlichkeitsarbeit der Projektergebnisse

**Verbreitung: Darstellung der erfolgten oder geplanten Veröffentlichung der Ergebnisse sowie der Öffentlichkeitsarbeit für Fach- und Laienpublikum (Beiträge auf Kongressen, Publikationen, Pressemitteilungen, Internet etc.) und der Zugänglichkeit der Ergebnisse für mögliche Nutzer (Verfügbarkeit über Internet, Manual, Buch, etc.)**

### Vorträge und Interviews

- Hildtraud Knopf: Vortrag auf der Fachtagung des Bundesministeriums für Gesundheit am 20.4.2016
- Yong Du: Vortrag zu „Prävalenz, Mustern und Determinanten von Psychopharmaka-Gebrauch bei Älteren“, Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Epidemiologie (DGEpi), München 29.08.-02.09.2016
- Yong Du: Vortrag zu „Trends im Psychopharmaka-Gebrauch bei Älteren“, DGEpi, München 29.08.-02.09.2016 (s. PPP in Anlage)
- Yong Du: Vortrag bei der Gemeinsamen Jahrestagung der DGEpi, Deutschen Gesellschaft für Medizinische Soziologie (DGMS) und der Deutschen Gesellschaft für Sozialmedizin und Prävention (DGSMP), Lübeck 05. bis 08. 09.2017. „Association of psychotropic drug use with falls among older adults in Germany. Results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults 2008-2011 (DEGS1)“
- Interview mit Hildtraud Knopf und Yong Du: „Wie Alkohol und Psychopharmaka für Senioren zum Risiko werden“, Deutschlandfunk Sprechstunde, 08.11.2016.  
[http://www.deutschlandfunk.de/studie-wie-alkohol-und-psychopharmaka-fuer-senioren-zum.709.de.html?dram:article\\_id=370799](http://www.deutschlandfunk.de/studie-wie-alkohol-und-psychopharmaka-fuer-senioren-zum.709.de.html?dram:article_id=370799)

### Publikationen

- Du Y, Wolf IK, Knopf H: Psychotropic drug use and alcohol consumption among older adults in Germany: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults 2008-2011. BMJ Open 2016, 6(10):e012182.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5073532/pdf/bmjopen-2016-012182.pdf>
- Wolf IK, Du Y, Knopf H: Changes in prevalence of psychotropic drug use and alcohol consumption among the elderly in Germany: results of two National Health Interview and Examination Surveys 1997-99 and 2008-11. BMC Psychiatry 2017, 17(1):90.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5345233/>
- Du Y, Wolf IK, Knopf H: Association of psychotropic drug use with falls among older adults in Germany. Results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults 2008-2011 (DEGS1). PLoS One 2017, 12(8):e0182432.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28792521>

### Manuskript zur Publikation vorgesehen

- Du Y, Wolf IK, Knopf H: Associations between the use of specific psychotropic drugs and all-cause mortality among older adults: Results of the mortality follow-up of the German National Health Interview and Examination Survey 1998

## 7 Verwertung der Projektergebnisse

### (Nachhaltigkeit / Transferpotential)

#### **Welche Erfahrungen/Ergebnisse sind für den Transfer, ggf. für die Vorbereitung und Begleitung der Gesetzgebung des BMG geeignet?**

Die Studie weist eine hohe Prävalenz der Anwendung von Psychopharmaka bei älteren in Privathaushalten lebenden Frauen und Männern in Deutschland aus. Dieser Anteil zeigt sich auch im zeitlichen Vergleich als unverändert. Hinzu kommt für einen Teil der Personen mit Psychopharmaka-Anwendung der Konsum von Alkohol. 2,1% der Bevölkerung im Alter von 60 bis 79 Jahren nehmen Psychopharmaka ein und trinken Alkohol täglich und riskant. Dieser Prozentsatz stellt eine sehr konservative Schätzung dar, da in Befragungen der Konsum von alkoholischen Getränken erfahrungsgemäß eher niedriger angegeben wird, als er tatsächlich ist.

Auf die Verstärkung der Wirkung von Psychopharmaka bei Alkoholgenuss wird zwar in den Fachinformationen oder auf den Beipackzetteln der Präparate hingewiesen. Unsere Ergebnisse unterstreichen aber die Notwendigkeit der Aufklärung der Patientinnen und Patienten in der medizinischen Praxis bei Verordnung und Abgabe von Psychopharmaka.

#### **Wie wirken sich die Projektergebnisse auf die Gesundheitsversorgung/Pflege aus?**

Ärztinnen und Ärzte sollten bei der Verordnung von Psychopharmaka darauf hinweisen, dass der gleichzeitige Konsum von Alkohol die Wirkung und Nebenwirkung der Arzneimittel verstärkt. Durch die altersbedingten Veränderungen der Fähigkeiten des Organismus, auf Arzneistoffe zu reagieren und/oder diese auszuscheiden, trifft das insbesondere bei älteren Frauen und Männern zu. Unsere Ergebnisse belegen erneut den Zusammenhang zwischen Psychopharmaka-Anwendung und Sturzgefahr sowie den Einfluss von Opioiden, Antipsychotika und Benzodiazepinen auf die allgemeine Sterblichkeit.

Eine Aufklärung über Nebenwirkungen und Risiken sollte auch bei sogenannten OTC-Präparaten, die ohne ärztliche Verordnung eingesetzt werden durch Apothekerinnen und Apotheker erfolgen.

Darüber hinaus sollte die Versorgung von älteren Menschen mit psychischen Problemen nicht allein durch medikamentöse Therapien erfolgen, sondern unter anderem durch Psychotherapie und soziale Netzwerke ergänzt werden. Eine Langzeitverordnung von Opioiden sollte stärker durch kompetente Schmerzzambulanzen erfolgen oder zumindest

begleitet werden. Unsere Ergebnisse legen nahe, dass Versorgungsstrategien für ältere Frauen und Männer in diesem Bereich weiterentwickelt werden müssen.

### **Was wird nach Projektende mit den aufgebauten Strukturen passieren?**

Die Studienergebnisse basieren auf Daten des Gesundheitsmonitorings und wurden - außer der Projektleitung - durch wissenschaftliche Mitarbeiter, die aus Mitteln des Drittmittelprojekts finanziert wurden, bearbeitet. Diese Projektstellen konnten nicht verstetigt werden. Durch das detaillierte Arzneimittelinterview, das im Rahmen der Gesundheitssurveys im RKI auch zukünftig durchgeführt wird, können Prävalenz, Determinanten und zeitliche Entwicklung der Anwendung von Psychopharmaka auch zukünftig erfasst werden. Eine erneute Förderung oder Verstetigung der pharmakoepidemiologischen Forschung könnte zu einer kontinuierlichen diesbezüglichen Berichterstattung führen.

### **Weitere Implikationen der Ergebnisse (z.B. für weiterführende Fragestellungen)?**

Aus den Ergebnissen unsere Studie und deren Limitationen ergeben sich Ansatzpunkte für weiter führende und vertiefende Analysen. Dazu gehören die Forderung nach einer Erweiterung des Altersfensters über 80 Jahre hinaus und die Einbeziehung von Frauen und Männern, die nicht mehr in Privathaushalten, sondern in Pflegeeinrichtungen leben. Diesen Forderungen kann mit den Instrumenten eines erweiterten Gesundheitsmonitorings nachgegangen werden. Gegenwärtig wird mit dem Projekt „IMOA (Improving Health Monitoring in Old Age)“ die Entwicklung eines Rahmenkonzepts zur Erweiterung des Indikatoren-gestützten Gesundheitsmonitorings für die Bevölkerung ab 65 Jahren pilotiert.

Zur Einschätzung gesundheitsrelevanter Folgen der Anwendung psychotroper Substanzen sind weitere Studienansätze mit einem prospektiven Studiendesign zusätzlich zu den Erhebungen im Rahmen des Monitorings notwendig.

## **8 Publikationsverzeichnis**

**Verzeichnis der im Projekt entstandenen Publikationen, Diplom- und Doktorarbeiten (soweit zutreffend)**

- Du Y, Wolf IK, Knopf H: **Psychotropic drug use and alcohol consumption among older adults in Germany: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults 2008-2011**. *BMJ Open* 2016, **6**(10):e012182. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5073532/pdf/bmjopen-2016-012182.pdf>
- Wolf IK, Du Y, Knopf H: **Changes in prevalence of psychotropic drug use and alcohol consumption among the elderly in Germany: results of two National Health Interview and Examination Surveys 1997-99 and 2008-11**. *BMC Psychiatry* 2017, **17**(1):90. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5345233/>
- Du Y, Wolf IK, Knopf H: **Association of psychotropic drug use with falls among older adults in Germany. Results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults 2008-2011 (DEGS1)**. *PLoS One* 2017, **12**(8):e0182432. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28792521>

## 9 Anlagen

(bitte dem Sachbericht als getrenntes Dokument beifügen)

- Kurze Erläuterung von wesentlichen Abweichungen vom Finanzierungsplan (z.B. erhebliche Mehr- oder Minderausgaben, wesentliche Änderungen in der Personalstruktur)

Es wurde eine kostenneutrale Laufzeitverlängerung beantragt und gewährt.

- Gemäß ANBest-P (Nr. 6.2.1) ist auf die wichtigsten Positionen des zahlenmäßigen Verwendungsnachweises einzugehen. Die Notwendigkeit und Angemessenheit der geleisteten Arbeit ist zu erläutern.

Für das Drittmittelprojekt wurden lediglich Personalkosten beantragt und genehmigt.

## 10 Literaturangabe

1. Sim MG, Hulse G, Khong E (2004) Alcohol and other drug use in later life. *Aust Fam Physician* 33:820-824
2. Wetterling T, Backhaus J, Junghanns K (2002) [Addiction in the elderly - an underestimated diagnosis in clinical practice?]. *Nervenarzt* 73:861-866
3. Widlitz M, Marin DB (2002) Substance abuse in older adults. An overview. *Geriatrics* 57:29-34
4. Havemann-Reinecke U, Weyerer S, Fleischmann H, (Hrsg.) (1998) *Alkohol und Medikamente, Mißbrauch und Abhängigkeit im Alter*. Lambertus Verlag, Freiburg i. Breisgau
5. Bundesärztekammer (2007) *Medikamente – schädlicher Gebrauch und Abhängigkeit. Leitfaden für die ärztliche Praxis*.  
<http://www.bundesaerztekammer.de/downloads/LeitfadenMedAbhaengigkeit.pdf>.
6. Field TS, Gurwitz JH, Harrold LR et al. (2004) Risk factors for adverse drug events among older adults in the ambulatory setting. *Journal of the American Geriatrics Society* 52:1349-1354
7. Katona CL (2001) Psychotropics and drug interactions in the elderly patient. *International journal of geriatric psychiatry* 16 Suppl 1:S86-90
8. Simoni-Wastila L, Yang HK (2006) Psychoactive drug abuse in older adults. *The American journal of geriatric pharmacotherapy* 4:380-394
9. Schubert I, Kupper-Nybelen J, Ihle P, Thurmann P (2013) Prescribing potentially inappropriate medication (PIM) in Germany's elderly as indicated by the PRISCUS list. An analysis based on regional claims data. *Pharmacoepidemiology and drug safety* 22:719-727
10. Moore AA, Whiteman EJ, Ward KT (2007) Risks of combined alcohol/medication use in older adults. *The American journal of geriatric pharmacotherapy* 5:64-74
11. (Dhs). DHFSEV (2014) *Alkohol im Alter*. In,  
[http://www.dhs.de/fileadmin/user\\_upload/pdf/Factsheets/Alkohol\\_im\\_Alter\\_2008.pdf](http://www.dhs.de/fileadmin/user_upload/pdf/Factsheets/Alkohol_im_Alter_2008.pdf)
12. Jinks MJ, Raschko RR (1990) A profile of alcohol and prescription drug abuse in a high-risk community-based elderly population. *Dicp* 24:971-975
13. Du Y, Scheidt-Nave C, Knopf H (2008) Use of psychotropic drugs and alcohol among non-institutionalised elderly adults in Germany. *Pharmacopsychiatry* 41:242-251
14. Scheidt-Nave C, Kamtsiuris P, Gosswald A et al. (2012) German health interview and examination survey for adults (DEGS) - design, objectives and implementation of the first data collection wave. *BMC public health* 12:730
15. Gosswald A, Lange M, Kamtsiuris P, Kurth BM (2012) [DEGS: German Health Interview and Examination Survey for Adults. A nationwide cross-sectional and longitudinal study within the framework of health monitoring conducted by the Robert Koch Institute]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 55:775-780
16. Kamtsiuris P, Lange M, Hoffmann R et al. (2013) Die erste Welle der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1): Stichprobendesign, Response, Gewichtung und Repräsentativität. [The first wave of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1): sample design, response, weighting and representativeness]. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz* 56:620-630
17. Knopf H, Grams D (2013) Arzneimittelanwendung von Erwachsenen in Deutschland : Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). [Medication use of adults in Germany: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1)]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 56:868-877
18. Burger M, Mensink G, Bronstrup A, Et Al. (2004) Alcohol consumption and its relation to cardiovascular risk factors in Germany. *European journal of clinical nutrition* 58:605-614
19. Dawson DA (2011) Defining risk drinking. *Alcohol Res Health* 34:144-156
20. Burger M, Mensink GB (2004) High alcohol consumption in Germany: results of the German National Health Interview and Examination Survey 1998. *Public health nutrition* 7:879-884

21. Bundeszentrale Für Gesundheitliche Aufklärung (Bzga) (Hrsgb.). Alkohol. Kenn dein Limit. [Alcohol. Know your limit]. <http://www.kenn-dein-limit.de/alkohol/riskanter-konsum/>. Accessed 9 Sept 2015.
22. Lampert T, Kroll LE, Muters S, Stolzenberg H (2013) Messung des sozioökonomischen Status in der Studie "Gesundheit in Deutschland aktuell" (GEDA). [Measurement of the socioeconomic status within the German Health Update 2009 (GEDA)]. Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz 56:131-143
23. John U, Baumeister SE, Völzke H, Meyer C, Ulbricht S, Alte D (2007) Sedative, hypnotic, anxiolytic and opioid medication use and its co-occurrence with tobacco smoking and alcohol risk drinking in a community sample. BMC public health 7
24. Frenk SM, Porter KS, Paulozzi LJ (2015) Prescription opioid analgesic use among adults: United States, 1999-2012. NCHS Data Brief:1-8
25. Harris MG, Burgess PM, Whiteford HA, Pirkis J, Siskind D, Slade T (2011) Correlates of antidepressant and anxiolytic, hypnotic or sedative medication use in an Australian community sample. Australian and New Zealand Journal of Psychiatry 45:249-260
26. Cousins G, Galvin R, Flood M et al. (2014) Potential for alcohol and drug interactions in older adults: Evidence from the Irish longitudinal study on ageing. BMC Geriatrics 14
27. Lewer D, O'reilly C, Mojtabai R, Evans-Lacko S (2015) Antidepressant use in 27 European countries: Associations with sociodemographic, cultural and economic factors. British Journal of Psychiatry 207:221-226
28. Boyd A, Van De Velde S, Pivette M et al. (2015) Gender differences in psychotropic use across Europe: Results from a large cross-sectional, population-based study. European Psychiatry 30:778-788
29. Abbing-Karahagopian V, Huerta C, Souverein PC et al. (2014) Antidepressant prescribing in five European countries: Application of common definitions to assess the prevalence, clinical observations, and methodological implications. European Journal of Clinical Pharmacology 70:849-857
30. Demyttenaere K, Bonnewyn A, Bruffaerts R et al. (2008) Clinical factors influencing the prescription of antidepressants and benzodiazepines: Results from the European study of the epidemiology of mental disorders (ESEMeD). Journal of Affective Disorders 110:84-93
31. Alonso J, Angermeyer MC, Bernert S et al. (2004) Psychotropic drug utilization in Europe: results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) project. Acta Psychiatr. Scand. Suppl:55-64
32. Rehm J, Anderson P, Barry J et al. (2015) Prevalence of and potential influencing factors for alcohol dependence in Europe. European Addiction Research 21:6-18
33. Gell L, Meier PS, Goyder E (2015) Alcohol consumption among the over 50s: international comparisons. Alcohol and alcoholism (Oxford, Oxfordshire) 50:1-10
34. Hoeck S, Van Hal G (2013) Unhealthy drinking in the Belgian elderly population: Prevalence and associated characteristics. European Journal of Public Health 23:1069-1075
35. Substance Abuse and Mental Health Services Administration (2011) Results from the 2010 National Survey on Drug Use and Health: Summary of National Findings , NSDUH Series H-41, HHS Publication No. (SMA) 11-46. NSDUH Series H-41, HHS 58
36. Breslow RA, Dong C, White A (2015) Prevalence of Alcohol-Interactive Prescription Medication Use Among Current Drinkers: United States, 1999 to 2010. Alcoholism: Clinical and Experimental Research 39:371-379
37. León-Muñoz LM, Galán I, Donado-Campos J et al. (2015) Patterns of alcohol consumption in the older population of Spain, 2008-2010. Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics 115:213-224

38. Wilson S, Knowles S, Huang Q, Fink A (2014) The Prevalence of Harmful and Hazardous Alcohol Consumption in Older U.S. Adults: Data from the 2005–2008 National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). *J GEN INTERN MED* 29:312-319
39. Administration SaaMHS (2011) Results from the 2010 National Survey on Drug Use and Health: Summary of National Findings. NSDUH Series H-41, HHS Publication No. (SMA) 11-4658. In: Substance Abuse and Mental Health Services Administration, Rockville, MD
40. Immonen S, Valvanne J, Pitkala K (2011) Prevalence of at-risk drinking among older adults and associated sociodemographic and health-related factors. *J Nutr Health Aging* 15:789 - 794
41. Weathermon R, Crabb D (1999) Alcohol and medication interactions. *Alcohol Res Health* 23:40 - 54
42. Ialomaki J, Gnjjidic D, Hilmer SN et al. (2013) Psychotropic drug use and alcohol drinking in community-dwelling older Australian men: the CHAMP study. *Drug Alcohol Rev* 32:218-222
43. Pringle KE, Ahern FM, Heller DA, Gold CH, Brown TV (2005) Potential for alcohol and prescription drug interactions in older people. *Journal of the American Geriatrics Society* 53:1930-1936
44. Ialomaki J, Paljarvi T, Korhonen MJ, Et Al. (2013) Prevalence of concomitant use of alcohol and sedative-hypnotic drugs in middle and older aged persons: a systematic review. *Ann Pharmacother* 47:257-268
45. Carrasco-Garrido P, López De Andrés A, Barrera VH, Jiménez-Trujillo I, Jiménez-García R (2013) National trends (2003-2009) and factors related to psychotropic medication use in community-dwelling elderly population. *International Psychogeriatrics* 25:328-338
46. Platt A, Sloan FA, Costanzo P (2010) Alcohol-consumption trajectories and associated characteristics among adults older than age 50. *J Stud Alcohol Drugs* 71:169-179
47. Linden M, Bar T, Helmchen H (2004) Prevalence and appropriateness of psychotropic drug use in old age: results from the Berlin Aging Study (BASE). *Int Psychogeriatr* 16:461-480
48. Sonntag A, Matschinger H, Angermeyer MC, Et Al. (2006) Does the context matter? Utilization of sedative drugs in nursing homes--a multilevel analysis. *Pharmacopsychiatry* 39:142-149
49. Stockwell T, Zhao J, Greenfield T, Li J, Livingston M, Meng Y (2016) Estimating under- and over-reporting of drinking in national surveys of alcohol consumption: Identification of consistent biases across four English-speaking countries. *Addiction*
50. Trifiró G, Spina E (2011) Age-related changes in pharmacodynamics: Focus on drugs acting on central nervous and cardiovascular systems. *Current Drug Metabolism* 12:611-620
51. Coupland C, Dhiman P, Morriss R, Arthur A, Barton G, Hippisley-Cox J (2011) Antidepressant use and risk of adverse outcomes in older people: Population based cohort study. *BMJ* (Online) 343
52. Chou R, Deyo R, Devine B et al. (2014) The Effectiveness and Risks of Long-Term Opioid Treatment of Chronic Pain. Evidence Report/Technology Assessment No. 218. (Prepared by the Pacific Northwest Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-2012-00014-I.) AHRQ Publication No. 14-E005-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. [www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm](http://www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm). Accessed: 02 Aug 2016.
53. Häuser W, Bock F, Engeser P, Tölle T, Willweber-Strumpf A, Petzke F (2014) Clinical practice guideline: Long-term opioid use in non-cancer pain. *Dtsch Arztebl Int* 111:732-740
54. Janhsen K, Roser P, Hoffmann K (2015) The problems of long-term treatment with benzodiazepines and related substances. *Dtsch Arztebl Int* 112:1-7
55. Hartel U, Volger E (2004) [Use and acceptance of classical natural and alternative medicine in Germany--findings of a representative population-based survey]. *Forsch Komplementarmed Klass Naturheilkd* 11:327-334

56. Oecd (2014) Health at a Glance: EUROPE 2014. How does Germany compare. <http://www.oecd.org/els/health-systems/Health-at-a-Glance-EUROPE-2014-Briefing-Note-GERMANY.pdf>. Accessed: 18.01.2017.
57. Du Y, Wolf IK, Knopf H (2016) Psychotropic drug use and alcohol consumption among older adults in Germany: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults 2008-2011. *BMJ Open* 6:e012182
58. Bellach B, Knopf H, Thefeld W (1998) Der Bundes-Gesundheitssurvey 1997/98 [The National Health Survey 1997/98]. *Gesundheitsw* 60:59-68
59. Thefeld W, Stolzenberg H, Bellach B (1999) Bundes-Gesundheits Survey: Response, Zusammensetzung der Teilnehmer und Non-Responder-Analyse (German National Health Interview and Examination Survey: response, composition of participants and analysis of non-respondents). *Gesundheitswesen*, 61:57-62
60. Gemeinsamer Bundesausschuss, [the Federal Joint Committee] Arzneimittelrichtlinie [Pharmaceutical guideline]. <http://www.english.g-ba.de/structure/>. Accessed 28 April 2016.
61. Van Broekhoven F, Kan CC, Zitman FG (2002) Dependence potential of antidepressants compared to benzodiazepines. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 26:939-943
62. Hansen RA, Khodneva Y, Glasser SP, Qian J, Redmond N, Safford MM (2016) Antidepressant Medication Use and Its Association With Cardiovascular Disease and All-Cause Mortality in the Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS) Study. *Annals of Pharmacotherapy* 50:253-261
63. Greenland S (2004) Model-based estimation of relative risks and other epidemiologic measures in studies of common outcomes and in case-control studies. *Am J Epidemiol*, 160:301-305
64. Graubard BI, Korn EL (1999) Predictive margins with survey data. *Biometrics* 55:652-659
65. Du Y, Wolf IK, Zhuang W, Bodemann S, Knoss W, Knopf H (2014) Use of herbal medicinal products among children and adolescents in Germany. *BMC complementary and alternative medicine* 14:218
66. Linjakumpu T, Hartikainen S, Klaukka T, Koponen H, Kivela SL, Isoaho R (2002) Psychotropics among the home-dwelling elderly--increasing trends. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* 17:874-883
67. Craftman AG, Johnell K, Fastbom J, Westerbotn M, Von Strauss E (2016) Time trends in 20 years of medication use in older adults: Findings from three elderly cohorts in Stockholm, Sweden. *Arch Gerontol Geriatr* 63:28-35
68. Paulose-Ram R, Safran MA, Jonas BS, Gu Q, Orwig D (2007) Trends in psychotropic medication use among U.S. adults. *Pharmacoepidemiology and drug safety* 16:560-570
69. Carrasco-Garrido P, Jimenez-Garcia R, Stasio-Arbiza P, Ortega-Molina P, De Miguel AG (2007) Psychotropics use in the Spanish elderly: predictors and evolution between years 1993 and 2003. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf* 16:449-457
70. Sulander T, Helakorpi S, Rahkonen O, Nissinen A, Uutela A (2004) Smoking and alcohol consumption among the elderly: Trends and associations, 1985-2001. *Prev Med* 39:413-418
71. Wadd S, Papadopoulos C (2014) Drinking behaviour and alcohol-related harm amongst older adults: analysis of existing UK datasets. *BMC Res Notes* 7:741
72. Keyes K, Li G, Hasin D (2011) Birth cohort effects and gender differences in alcohol epidemiology: a review and synthesis. *Alcohol Clin Exp Res* 35:2101-2112
73. Waern M, Marlow T, Morin J, Ostling S, Skoog I (2014) Secular changes in at-risk drinking in Sweden: birth cohort comparisons in 75-year-old men and women 1976-2006. *Age Ageing* 43:228-234
74. Merrick E, Horgan C, Hodgkin D et al. (2008) Unhealthy drinking patterns in older adults: prevalence and associated characteristics. *Journal of the American Geriatrics Society* 56:214 - 223

75. Castillo-Carniglia A, Kaufman JS, Pino P (2014) Small area associations between social context and alcohol-attributable mortality in a middle income country. *Drug Alcohol Depend* 137:129-136
76. Rao R, Schofield P, Ashworth M (2015) Alcohol use, socioeconomic deprivation and ethnicity in older people. *BMJ Open* 5:e007525
77. Geels LM, Vink JM, Van Beek JH, Bartels M, Willemsen G, Boomsma DI (2013) Increases in alcohol consumption in women and elderly groups: evidence from an epidemiological study. *BMC public health* 13:207
78. Carrasco-Garrido P, Lopez De Andres A, Hernandez Barrera V, Jimenez-Trujillo I, Jimenez-Garcia R (2013) National trends (2003-2009) and factors related to psychotropic medication use in community-dwelling elderly population. *Int Psychogeriatr* 25:328-338
79. Soudry A, Dufouil C, Ritchie K, Dartigues JF, Tzourio C, Alperovitch A (2008) Factors associated with changes in antidepressant use in a community-dwelling elderly cohort: The Three-City study. *Eur J Clin Pharmacol* 64:51-59
80. Parabiaghi A, Franchi C, Tettamanti M et al. (2011) Antidepressants utilization among elderly in Lombardy from 2000 to 2007: Dispensing trends and appropriateness. *Eur J Clin Pharmacol* 67:1077-1083
81. Sultana J, Italiano D, Spina E et al. (2014) Changes in the prescribing pattern of antidepressant drugs in elderly patients: An Italian, nationwide, population-based study. *Eur J Clin Pharmacol* 70:469-478
82. Tilburt JC, Emanuel EJ, Miller FG (2008) Does the evidence make a difference in consumer behavior? Sales of supplements before and after publication of negative research results. *J GEN INTERN MED* 23:1495-1498
83. Ruscitto A, Smith BH, Guthrie B (2015) Changes in opioid and other analgesic use 1995-2010: Repeated cross-sectional analysis of dispensed prescribing for a large geographical population in Scotland. *Eur J Pain* 19:59-66
84. Steinman MA, Komaiko KDR, Fung KZ, Ritchie CS (2015) Use of Opioids and Other Analgesics by Older Adults in the United States, 1999-2010. *Pain Medicine* 16:319-327
85. Campbell CI, Weisner C, Leresche L et al. (2010) Age and gender trends in long-term opioid analgesic use for noncancer pain. *Am J Public Health* 100:2541-2547
86. Alessi-Severini S, Bolton JM, Enns MW et al. (2014) Use of benzodiazepines and related drugs in Manitoba: a population-based study. *CMAJ Open* 2:E208-216
87. Bijlsma MJ, Hak E, Bos J, De Jong-Van Den Berg LT, Janssen F (2013) Assessing the effect of a guideline change on drug use prevalence by including the birth cohort dimension: the case of benzodiazepines. *Pharmacoepidemiology and drug safety* 22:933-941
88. Iaboni A, Bronskill S, Reynolds K et al. (2016) Changing Pattern of Sedative Use in Older Adults: A Population-Based Cohort Study. *Drugs Aging*:523-533
89. Criado-Alvarez JJ, Romo Barrientos C (2010) [Variability and trends in dementia drug consumption in Castile-La Mancha (Spain). Estimated prevalence of Alzheimer's disease]. *Neurologia* 25:234-238
90. Lövheim H, Gustafson Y, Karlsson S, Sandman PO (2011) Comparison of behavioral and psychological symptoms of dementia and psychotropic drug treatments among old people in geriatric care in 2000 and 2007. *Int Psychogeriatr* 23:1616-1622
91. Wold RS, Lopez ST, Yau CL et al. (2005) Increasing trends in elderly persons' use of nonvitamin, nonmineral dietary supplements and concurrent use of medications. *J Am Diet Assoc* 105:54-63
92. Kelly JP, Kaufman DW, Kelley K, Rosenberg L, Anderson TE, Mitchell AA (2005) Recent trends in use of herbal and other natural products. *Arch Intern Med* 165:281-286
93. Tsiropoulos I, Gichangi A, Andersen M, Bjerrum L, Gaist D, Hallas J (2006) Trends in utilization of antiepileptic drugs in Denmark. *Acta Neurol Scand* 113:405-411

94. Vasudev A, Shariff SZ, Liu K et al. (2015) Trends in Psychotropic Dispensing Among Older Adults with Dementia Living in Long-Term Care Facilities: 2004-2013. *Am J Geriatr Psychiatry* 23:1259-1269
95. De Groot MC, Schuerch M, De Vries F et al. (2014) Antiepileptic drug use in seven electronic health record databases in Europe: a methodologic comparison. *Epilepsia* 55:666-673
96. Holt S, Schmiedl S, Thürmann PA (2010) Potentially inappropriate medication in the elderly - PRISCUS list. *Dtsch Arztebl Int* 107:543-551
97. Cui YH, Zheng Y (2016) A meta-analysis on the efficacy and safety of St John's wort extract in depression therapy in comparison with selective serotonin reuptake inhibitors in adults. *Neuropsychiatr Dis Treat* 12:1715-1723
98. Papaleontiou M, Henderson CR, Jr., Turner BJ et al. (2010) Outcomes associated with opioid use in the treatment of chronic noncancer pain in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Geriatrics Society* 58:1353-1369
99. O'neil CK, Hanlon JT, Marcum ZA (2012) Adverse effects of analgesics commonly used by older adults with osteoarthritis: focus on non-opioid and opioid analgesics. *The American journal of geriatric pharmacotherapy* 10:331-342
100. Mojtabai R, Olfson M (2014) National trends in long-term use of antidepressant medications: Results from the US National Health and Nutrition Examination Survey. *J Clin Psychiatry* 75:169-177
101. Sonnenberg CM, Bierman EJM, Deeg DJH, Comijs HC, Van Tilburg W, Beekman ATF (2012) Ten-year trends in benzodiazepine use in the Dutch population. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 47:293-301
102. Sullivan MD, Edlund MJ, Fan MY, Devries A, Brennan Braden J, Martin BC (2008) Trends in use of opioids for non-cancer pain conditions 2000-2005 in commercial and Medicaid insurance plans: the TROUP study. *Pain* 138:440-449
103. Braden JB, Fan MY, Edlund MJ, Martin BC, Devries A, Sullivan MD (2008) Trends in use of opioids by noncancer pain type 2000-2005 among Arkansas Medicaid and HealthCore enrollees: results from the TROUP study. *J Pain* 9:1026-1035
104. Nana GN, Doulougou B, Gomez F, Ylli A, Guralnik J, Zunzunegui MV (2015) Social differences associated with the use of psychotropic drugs among men and women aged 65 to 74 years living in the community: The international mobility in aging study (IMIAS). *BMC Geriatrics* 15
105. Filho AIDL, Castro-Costa E, Araújo Firmo JO, Sérgio Viana Peixoto SV (2014) Trends in the use of antidepressants among older adults: Bambuí Project. *Rev Saude Publica* 48:857-865
106. Blumstein T, Benyamini Y, Shmotkin D, Lerner-Geva L (2014) Gender differences in the prevalence and correlates of psychotropic medication use among older adults in Israel. *Isr J Psychiatry Relat Sci* 51:118-127
107. Hofer-Duckelmann C (2012) Gender and polypharmacotherapy in the elderly: a clinical challenge. *Handb Exp Pharmacol*. 214:169-182
108. Bierman AS, Pugh MJ, Dhalla I et al. (2007) Sex differences in inappropriate prescribing among elderly veterans. *The American journal of geriatric pharmacotherapy* 5:147-161
109. Karger A (2014) [Gender differences in depression]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitschutz* 57:1092-1098
110. Bergen G, Stevens MR, Burns ER (2016) Falls and fall injuries among adults aged ≥65 years — United States, 2014. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 65:938-983
111. Ambrose AF, Paul G, Hausdorff JM (2013) Risk factors for falls among older adults: A review of the literature. *Maturitas* 75:51-61
112. Vieira ER, Palmer RC, Chaves PHM (2016) Prevention of falls in older people living in the community. *BMJ (Online)* 353
113. Turner S, Kisser R, Rogm W Falls among older adults in the EU-28: Key facts from the available statistics. In: *EuroSafe, Amsterdam 2015*

114. Burns ER, Stevens JA, Lee R (2016) The direct costs of fatal and non-fatal falls among older adults - United States. *J Safety Res* 58:99-103
115. Scheffer AC, Schuurmans MJ, Van Dijk N, Van Der Hooft T, De Rooij SE (2008) Fear of falling: measurement strategy, prevalence, risk factors and consequences among older persons. *Age and Ageing* 37:19-24
116. Huang AR, Mallet L, Rochefort CM, Eguale T, Buckeridge DL, Tamblyn R (2012) Medication-related falls in the elderly: causative factors and preventive strategies. *Drugs Aging* 29:359-376
117. Stubbs B, Brefka S, Denking MD (2015) What Works to Prevent Falls in Community-Dwelling Older Adults? Umbrella Review of Meta-analyses of Randomized Controlled Trials. *Phys Ther* 95:1095-1110
118. Leipzig RM, Cumming RG, Tinetti ME (1999) Drugs and falls in older people: A systematic review and meta-analysis: I. Psychotropic drugs. *Journal of the American Geriatrics Society* 47:30-39
119. Hartikainen S, Lonnroos E, Louhivuori K (2007) Medication as a risk factor for falls: critical systematic review. *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences* 62:1172-1181
120. Woolcott JC, Richardson KJ, Wiens MO et al. (2009) Meta-analysis of the impact of 9 medication classes on falls in elderly persons. *Archives of Internal Medicine* 169:1952-1960
121. Bloch F, Thibaud M, Dugue B, Breque C, Rigaud AS, Kemoun G (2011) Psychotropic drugs and falls in the elderly people: updated literature review and meta-analysis. *J Aging Health* 23:329-346
122. Park H, Satoh H, Miki A, Urushihara H, Sawada Y (2015) Medications associated with falls in older people: Systematic review of publications from a recent 5-year period. *European Journal of Clinical Pharmacology* 71:1429-1440
123. Crews JE, Dpa, Chou CF, Stevens JA, Saaddine JB (2016) Falls Among Persons Aged  $\geq$ 65 Years With and Without Severe Vision Impairment - United States, 2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 65:433-437
124. Hong T, Mitchell P, Burlutsky G, Samarawickrama C, Wang JJ (2014) Visual impairment and the incidence of falls and fractures among older people: Longitudinal findings from the blue mountains eye study. *Investigative Ophthalmology and Visual Science* 55:7589-7593
125. Schultz M, Rosted E, Sanders S (2015) Frailty is associated with a history with more falls in elderly hospitalised patients. *Danish Medical Journal* 62
126. Matsuda PN, Verrall AM, Finlayson ML, Molton IR, Jensen MP (2015) Falls among adults aging with disability. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 96:464-471
127. Houry D, Florence C, Baldwin G, Stevens J, McClure R (2016) The CDC Injury Center's response to the growing public health problem of falls among older adults. *Am J Lifestyle Med* 10
128. Do MT, Chang VC, Kuran N, Thompson W (2015) Fall-related injuries among Canadian seniors, 2005–2013: An analysis of the Canadian community health survey. *Health Promotion and Chronic Disease Prevention in Canada* 35:99-108
129. Statistisches Bundesamt (2009) Bevölkerung Deutschlands bis 2060. Ergebnisse der 12. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung. Statistisches Bundesamt, Wiesbaden.
130. Rapp K, Freiburger E, Todd C et al. (2014) Fall incidence in Germany: results of two population-based studies, and comparison of retrospective and prospective falls data collection methods. *BMC Geriatr* 14:105
131. Klein D, Nagel G, Kleiner A et al. (2013) Blood pressure and falls in community-dwelling people aged 60 years and older in the VHM&PP cohort. *BMC Geriatr* 13:50
132. Buttery AK, Busch MA, Gaertner B, Scheidt-Nave C, Fuchs J (2015) Prevalence and correlates of frailty among older adults: findings from the German health interview and examination survey. *BMC Geriatr* 15:22

133. Neuhauser H, Thamm M, Ellert U (2013) [Blood pressure in Germany 2008-2011: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1)]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 56:795-801
134. Zia A, Kamaruzzaman SB, Tan MP (2016) The consumption of two or more fall risk-increasing drugs rather than polypharmacy is associated with falls. *Geriatr Gerontol Int*
135. Milos V, Bondesson A, Magnusson M, Jakobsson U, Westerlund T, Midlov P (2014) Fall risk-increasing drugs and falls: a cross-sectional study among elderly patients in primary care. *BMC Geriatr* 14:40
136. Tinetti ME, Han L, Lee DSH et al. (2014) Antihypertensive medications and serious fall injuries in a nationally representative sample of older adults. *JAMA Internal Medicine* 174:588-595
137. Findley LR, Bulloch MN (2015) Relationship between nonsteroidal anti-inflammatory drugs and fall risk in older adults. *Consultant Pharmacist* 30:346-351
138. Woolcott (2010) Meta-analysis of the impact of 9 medication classes on falls in elderly persons (*Archives of Internal Medicine* (2009) 169, 21 (1952-1960)). *Archives of Internal Medicine* 170:477
139. Scott D, Blizzard L, Fell J, Jones G (2009) Statin therapy, muscle function and falls risk in community-dwelling older adults. *QJM* 102:625-633
140. Hill KD, Wee R (2012) Psychotropic drug-induced falls in older people: A review of interventions aimed at reducing the problem. *Drugs and Aging* 29:15-30
141. Marcum ZA, Perera S, Thorpe JM et al. (2016) Antidepressant Use and Recurrent Falls in Community-Dwelling Older Adults: Findings From the Health ABC Study. *Annals of Pharmacotherapy* 50:525-533
142. Naples JG, Kotlarczyk MP, Perera S, Greenspan SL, Hanlon JT (2016) Non-tricyclic and Non-selective Serotonin Reuptake Inhibitor Antidepressants and Recurrent Falls in Frail Older Women. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*
143. Gebara MA, Lipsey KL, Karp JF, Nash MC, Iaboni A, Lenze EJ (2015) Cause or Effect? Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Falls in Older Adults: A Systematic Review. *Am J Geriatr Psychiatry* 23:1016-1028
144. Stubbs B (2015) A Meta-Analysis Investigating Falls in Older Adults Taking Selective Serotonin Reuptake Inhibitors Confirms an Association but by No Means Implies Causation. *Am J Geriatr Psychiatry* 23:1098
145. Kerse N, Flicker L, Pfaff JJ et al. (2008) Falls, depression and antidepressants in later life: a large primary care appraisal. *PLoS One* 3:e2423
146. Johnell K, Jonasdottir Bergman G, Fastbom J, Danielsson B, Borg N, Salmi P (2016) Psychotropic drugs and the risk of fall injuries, hospitalisations and mortality among older adults. *International journal of geriatric psychiatry*
147. Masud T, Frost M, Ryg J et al. (2013) Central nervous system medications and falls risk in men aged 60-75 years: The study on male osteoporosis and aging (SOMA). *Age and Ageing* 42:121-124
148. Hartikainen S, Lönnroos E, Louhivuori K (2007) Medication as a Risk Factor for Falls: Critical Systematic Review. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences* 62:1172-1181
149. Kuschel BM, Laflamme L, Möller J (2015) The risk of fall injury in relation to commonly prescribed medications among older people - A Swedish case-control study. *European Journal of Public Health* 25:527-532
150. Kuschel BM, Laflamme L, Moller J (2015) The risk of fall injury in relation to commonly prescribed medications among older people--a Swedish case-control study. *Eur J Public Health* 25:527-532

151. Pierce Jr JR, Shirley M, Johnson EF, Kang H (2013) Narcotic administration and fall-related injury in the hospital: Implications for patient safety programs and providers. *International Journal of Risk and Safety in Medicine* 25:229-234
152. Salas M, Hofman A, Stricker BH (1999) Confounding by indication: an example of variation in the use of epidemiologic terminology. *Am J Epidemiol* 149:981-983
153. Signorello LB, McLaughlin JK, Lipworth L, Friis S, Sorensen HT, Blot WJ (2002) Confounding by indication in epidemiologic studies of commonly used analgesics. *Am J Ther* 9:199-205
154. Stubbs B, Stubbs J, Gnanaraj SD, Soundy A (2016) Falls in older adults with major depressive disorder (MDD): A systematic review and exploratory meta-analysis of prospective studies. *International Psychogeriatrics* 28:23-29
155. Kvelde T, Mcveigh C, Toson B et al. (2013) Depressive symptomatology as a risk factor for falls in older people: systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Geriatrics Society* 61:694-706
156. Grenier S, Payette MC, Langlois F, Vu TTM, Bherer L (2014) Depressive symptoms are independently associated with recurrent falls in community-dwelling older adults. *International Psychogeriatrics* 26:1511-1519
157. Rikala M, Korhonen MJ, Sulkava R, Hartikainen S (2011) Psychotropic drug use in community-dwelling elderly people - Characteristics of persistent and incident users. *European Journal of Clinical Pharmacology* 67:731-739
158. Ndukwe HC, Tordoff JM, Wang T, Nishtala PS (2014) Psychotropic medicine utilization in older people in New Zealand from 2005 to 2013. *Drugs and Aging* 31:755-768
159. Ruths S, Sørensen PH, Kirkevold Ø et al. (2013) Trends in psychotropic drug prescribing in Norwegian nursing homes from 1997 to 2009: a comparison of six cohorts. *International journal of geriatric psychiatry* 28:868-876
160. Wolf IK, Du Y, Knopf H (2017) Changes in prevalence of psychotropic drug use and alcohol consumption among the elderly in Germany: results of two National Health Interview and Examination Surveys 1997-99 and 2008-11. *BMC Psychiatry* 17:90
161. Coupland CA, Dhiman P, Barton G et al. (2011) A study of the safety and harms of antidepressant drugs for older people: a cohort study using a large primary care database. *Health Technol Assess* 15:202
162. Du Y, Wolf IK, Knopf H (2017) Association of psychotropic drug use with falls among older adults in Germany. Results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults 2008-2011 (DEGS1). *PLoS One* 12:e0182432
163. Coupland C, Dhiman P, Morriss R, Arthur A, Barton G, Hippisley-Cox J (2011) Antidepressant use and risk of adverse outcomes in older people: population based cohort study. *BMJ* 343
164. Timour Q, Frassati D, Descotes J, Chevalier P, Christe G, Chahine M (2012) Sudden death of cardiac origin and psychotropic drugs. *Front Pharmacol* 3:76
165. Witchel HJ, Hancox JC, Nutt DJ (2003) Psychotropic drugs, cardiac arrhythmia, and sudden death. *J Clin Psychopharmacol* 23:58-77
166. Honkola J, Hookana E, Malinen S et al. (2012) Psychotropic medications and the risk of sudden cardiac death during an acute coronary event. *European Heart Journal* 33:745-751
167. Lauterbach EC (2013) Use of psychotropic medication in Alzheimer's disease is associated with more rapid cognitive and functional decline. *Evidence-Based Medicine* 18
168. Rosenberg PB, Mielke MM, Han D et al. (2012) The association of psychotropic medication use with the cognitive, functional, and neuropsychiatric trajectory of Alzheimer's disease. *International journal of geriatric psychiatry* 27:1248-1257
169. Jennum P, Baandrup L, Iversen HK, Ibsen R, Kjellberg J (2016) Mortality and use of psychotropic medication in patients with stroke: a population-wide, register-based study. *BMJ Open* 6:e010662

170. Fontanella CA, Campo JV, Phillips GS et al. (2016) Benzodiazepine use and risk of mortality among patients with schizophrenia: a retrospective longitudinal study. *J Clin Psychiatry* 77:661-667
171. Enache D, Fereshtehnejad SM, Kareholt I et al. (2016) Antidepressants and mortality risk in a dementia cohort: data from SveDem, the Swedish Dementia Registry. *Acta Psychiatr Scand* 134:430-440
172. Weisberg DF, Gordon KS, Barry DT et al. (2015) Long-term Prescription of Opioids and/or Benzodiazepines and Mortality Among HIV-Infected and Uninfected Patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 69:223-233
173. Maust DT, Kim HM, Seyfried LS et al. (2015) Antipsychotics, other psychotropics, and the risk of death in patients with dementia: Number needed to harm. *JAMA Psychiatry* 72:438-445
174. Jennum P, Baandrup L, Ibsen R, Kjellberg J (2015) Increased all-cause mortality with use of psychotropic medication in dementia patients and controls: A population-based register study. *Eur Neuropsychopharmacol* 25:1906-1913
175. Weich S, Pearce HL, Croft P et al. (2014) Effect of anxiolytic and hypnotic drug prescriptions on mortality hazards: Retrospective cohort study. *BMJ (Online)* 348
176. Hulshof TA, Zuidema SU, Ostelo RWJG, Luijendijk HJ (2015) The Mortality Risk of Conventional Antipsychotics in Elderly Patients: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Placebo-Controlled Trials. *Journal of the American Medical Directors Association* 16:817-824
177. Zhai Y, Yin S, Zhang D (2016) Association between Antipsychotic Drugs and Mortality in Older Persons with Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Alzheimer's Disease* 52:631-639
178. Tampi RR, Tampi DJ, Balachandran S, Srinivasan S (2016) Antipsychotic use in dementia: a systematic review of benefits and risks from meta-analyses. *Therapeutic Advances in Chronic Disease* 7:229-245
179. Parsaik AK, Mascarenhas SS, Khosh-Chashm D et al. (2016) Mortality associated with anxiolytic and hypnotic drugs - A systematic review and meta-analysis. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* 50:520-533
180. Charlson F, Degenhardt L, McLaren J, Hall W, Lynskey M (2009) A systematic review of research examining benzodiazepine-related mortality. *Pharmacoepidemiology and drug safety* 18:93-103
181. Wolf IK, Knopf H, Scheidt-Nave C, Kurth BM (2012) [Possibilities and limitations of retrospective research on cause of death within the framework of a nationwide epidemiological study]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 55:431-435
182. Wolf IK, Busch M, Lange M et al. (2014) [Mortality follow-up of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS) : methods and first results]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 57:1331-1337
183. Frandsen R, Baandrup L, Kjellberg J, Ibsen R, Jennum P (2014) Increased all-cause mortality with psychotropic medication in Parkinson's disease and controls: a national register-based study. *Parkinsonism Relat Disord* 20:1124-1128
184. Ray WA, Chung CP, Murray KT, Hall K, Stein CM (2016) Prescription of Long-Acting Opioids and Mortality in Patients With Chronic Noncancer Pain. *JAMA* 315:2415-2423
185. Khademi H, Malekzadeh R, Pourshams A et al. (2012) Opium use and mortality in Golestan Cohort Study: prospective cohort study of 50,000 adults in Iran. *BMJ* 344:e2502
186. Rahmati A, Shakeri R, Khademi H et al. (2016) Mortality from respiratory diseases associated with opium use: a population-based cohort study. *Thorax*
187. Malekzadeh MM, Khademi H, Pourshams A et al. (2013) Opium use and risk of mortality from digestive diseases: a prospective cohort study. *Am J Gastroenterol* 108:1757-1765

188. Solomon DH, Rassen JA, Glynn RJ, Lee J, Levin R, Schneeweiss S (2010) The comparative safety of analgesics in older adults with arthritis. *Arch Intern Med* 170:1968-1976
189. Ray WA, Meredith S, Thapa PB, Hall K, Murray KT (2004) Cyclic antidepressants and the risk of sudden cardiac death. *Clin Pharmacol Ther* 75:234-241
190. Tiihonen J, Lonnqvist J, Wahlbeck K, Klaukka T, Tanskanen A, Haukka J (2006) Antidepressants and the risk of suicide, attempted suicide, and overall mortality in a nationwide cohort. *Arch Gen Psychiatry* 63:1358-1367
191. Hall WD, Lucke J (2006) How have the selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants affected suicide mortality? *Aust N Z J Psychiatry* 40:941-950
192. Veien KT, Videbaek L, Schou M et al. (2011) High mortality among heart failure patients treated with antidepressants. *Int J Cardiol* 146:64-67
193. Diez-Quevedo C, Lupon J, Gonzalez B et al. (2013) Depression, antidepressants, and long-term mortality in heart failure. *Int J Cardiol* 167:1217-1225
194. Zimmermann-Viehoff F, Kuehl LK, Danker-Hopfe H, Whooley MA, Otte C (2014) Antidepressants, autonomic function and mortality in patients with coronary heart disease: data from the Heart and Soul Study. *Psychol Med* 44:2975-2984
195. Zivin K, Kim HM, Yosef M et al. (2016) Antidepressant Medication Treatment and Risk of Death. *J Clin Psychopharmacol* 36:445-452
196. Gisev N, Hartikainen S, Chen TF, Korhonen M, Bell JS (2011) Mortality associated with benzodiazepines and benzodiazepine-related drugs among community-dwelling older people in Finland: a population-based retrospective cohort study. *Can J Psychiatry* 56:377-381