

Geriatric

## SSRI erhöhen dosisabhängig das Sturzrisiko demenzkranker Heimbewohner

**Selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) erhöhen das Sturzrisiko. Erstmals wurde jetzt bei demenzkranken Bewohnern einer psychogeriatrischen Einrichtung eine dosisabhängige Steigerung des Risikos für einen Sturz mit Verletzungsfolge unter der Einnahme von SSRI nachgewiesen. Bei zusätzlicher Einnahme von Hypnotika oder Sedativa nahm das Sturzrisiko weiter zu.**

Das Risiko, zu stürzen und sich zu verletzen, ist bei Älteren generell erhöht. Besonders gefährdet sind Heimbewohner und hier wiederum Personen, die an Demenz erkrankt sind. Jeder Demenzkranke sollte deshalb in regelmäßigen Abständen auf sein individuelles Sturzrisiko hin untersucht werden. Die Erhebung des Medikamentenstatus spielt dabei eine wichtige Rolle. So haben neue Untersuchungen gezeigt, dass das Risiko für Stürze mit Verletzungsfolge unter anderem durch selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (SSRI) erhöht wird. Dieser Zusammenhang ist dosisabhängig. In einer retrospektiven Untersuchung in einem Seniorenheim sollte der dosisabhängige Effekt von SSRI auf das Sturzrisiko speziell bei demenzkranken Heimbewohnern untersucht werden.

**Methodik**

In der monozentrischen Untersuchung an einem psychogeriatrischen Wohnheim für Demenzkranke in den Niederlanden wurden die täglichen Medikamenteneinnahmen aller noch ohne Hilfsmittel gehfähigen Heimbewohner über die zurückliegenden zwei Jahre erfasst. Bei der Tagesmedikation interes-

sierten neben den SSRI auch andere als sturzgefährdend bekannte Medikamente wie Antipsychotika, Anxiolytika, Sedativa, andere Antidepressiva, Antidiabetika, Herz-Kreislauf-Mittel und Anticholinergika. Außerdem wurden die täglichen Stürze ausgewertet, die im Unfallregister aufgeführt waren – ein in den Niederlanden übliches Verfahren zur Qualitätssicherung in der Pflege. Für die Analyse der Dosis-Wirkungs-Beziehungen wurden die verordneten Arzneistoff-Dosierungen in definierte Tagesdosen (DDD, defined daily dose) umgerechnet. In logistischen Regressionsanalysen wurden dann unter Berücksichtigung zahlreicher Kovariablen die Beziehungen zwischen den DDDs und den Stürzen mit Verletzungsfolge berechnet.

**Ergebnisse**

Die Daten von 248 Patienten mit insgesamt 85 074 Personentagen wurden ausgewertet. In dieser Zeit erlitten 152 (61,5%) der Bewohner insgesamt 683 Stürze, was einer Inzidenz von 2,9 Stürzen pro Personenjahr entspricht. Bei 38 Bewohnern (15,4%) handelte es sich um ein einmaliges Sturzereignis, bei den übrigen 114 (46,2%) Per-

sonen kam es häufiger zu Stürzen. 220 (32,2%) der Stürze hatten eine Verletzung zur Folge: Eine Person starb, 21 (3,1%) zogen sich Brüche zu, bei 198 (30,0%) Stürzen kam es zu anderen Verletzungen wie Hautabschürfungen, offenen Wunden, Verstauchungen oder blauen Flecken.

Ein Antidepressivum wurde an insgesamt 13 729 Personentagen (16,1%) eingenommen, davon an 11 105 Personentagen (13,1%) ein SSRI mit einer durchschnittlichen Dosierung von 0,95 DDD. Die am häufigsten verordneten SSRI waren Citalopram und Paroxetin. Bei den trizyklischen Antidepressiva wurden Amitriptylin und Nortriptylin verordnet, weitere verordnete Antidepressiva waren Trazodon und Mirtazapin.

Das Risiko eines Sturzes mit Verletzung stieg erwartungsgemäß mit zunehmendem Alter (Tab. 1). Gesteigert wurde das Risiko für einen Sturz mit Verletzungsfolge auch durch Einnahme von Antipsychotika und Antidepressiva. In Subgruppenanalysen der Patienten mit Antidepressiva-Einnahme blieb dieser Zusammenhang nur unter den SSRI weiterhin signifikant (Tab. 1).

Signifikante Dosis-Wirkungs-Beziehungen ergaben sich unter der Einnahme von Hypnotika/Sedativa und Antidepressiva; bei Zunahme der Dosis um 1 DDD ergab sich ein Hazard-Ratio von 2,55 (95%-KI 1,03–6,30) beziehungsweise 2,97 (95%-KI 1,95–4,53). Bei den Antidepressiva blieb in Subgruppenanalysen eine Beziehung zwischen Medikamentendosis und Sturzrisiko wieder nur bei Einnahme von SSRI signifikant (HR 2,98; 95%-KI 1,94–4,57).

In Risikomodellierungen mit Durchschnittspersonen wurde der Einfluss der Tagesmedikation berechnet. Danach hat beispielsweise eine 85-jährige demente Heimbewohnerin, die weder SSRI noch Hypnotika/Sedativa einnimmt, ein absolutes Sturzrisiko von 0,12% pro Tag. Verglichen mit der Nicht-Einnahme steigerte die Einnahme von 0,25 DDD eines SSRI bei der Modellpatientin das Risiko eines Sturzes mit Verletzung um 31% auf 0,21% pro Tag. Bei Einnahme von 1,0 DDD SSRI, der gebräuch-

**Tab. 1. Risikofaktoren für Stürze mit Verletzungsfolgen (multivariate Analyse) [Sterke et al.]**

Merkmal	Hazard-Ratio	95%-Konfidenzintervall	p-Wert
Alter [Risikozunahme pro Jahr]	1,05	1,01–1,09	0,01
Antipsychotika*	1,76	1,18–2,63	0,01
Hypnotika/Sedativa*	1,69	0,96–2,98	0,07 (n.s.)
Antidepressiva*	2,58	1,57–4,24	0,00
SSRI*	2,50	1,50–4,19	0,00

\* Einnahme vs. Nicht-Einnahme

Kein Nachdruck, keine Veröffentlichung im Internet oder Intranet ohne Zustimmung des Verlags!

© Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart, Download von: www.ppt-online.de

lichsten Dosis in dieser Studie, stieg das Sturzrisiko um 198 % auf 0,48 % pro Tag. Bei Kombination mit einem Hypnotikum oder Sedativum erhöhte sich das Risiko nochmals, mit 1 DDD sogar um bis zu 650 %.

### Diskussion

Bei demenzkranken Heimbewohnern nimmt das Risiko für einen Sturz mit Verletzungsfolge durch die Einnahme von SSRI dosisabhängig zu. Wird zusätzlich mit einem Hypnotikum kombiniert, erhöht sich das Risiko weiter. Eine Aufschlüsselung der Risiken nach Einzelsubstanzen innerhalb der Gruppe der SSRI fand in dieser Studie nicht statt.

Leicht überschätzt wurde die Erhöhung des Sturzrisikos möglicherweise durch die Depression selbst, durch Agitation oder Aggression, bei denen ebenfalls SSRI verordnet werden, und durch mögliche Cytochrom-P450-Interaktionen beispielsweise mit Benzodiazepinen, Antihypertensiva und Antipsychotika. Insgesamt sind die Ergebnisse aber konsistent mit Daten früherer Studien zum Sturzrisiko unter SSRI, in denen allerdings demente und nicht demente Heimbewohner gemeinsam analysiert wurden.

Die Ergebnisse dieser Studie sollten nun in die Entwicklung neuer Behandlungsprotokolle einfließen. Vor allem bei Pa-

tienten mit einer Neigung zu häufigem Fallen oder bei Patienten unter Hypnotika/Sedativa wäre es wünschenswert, adäquate Alternativen zu den SSRI zu verordnen.

### Quelle

Sterke CS, et al. Dose-response relationship between selective serotonin reuptake inhibitors and injurious falls: a study in nursing home residents with dementia. *Br J Clin Pharmacol* 2012, doi: 10.1111/1365-2125.2012.04124.x (Epub ahead of print).

Dr. Barbara Kreuzkamp,  
Hamburg

## Alzheimer-Erkrankung

### Atypische Antipsychotika verschlechtern die kognitive Funktion

**In einer Plazebo-kontrollierten 36-wöchigen Studie erhielten Patienten mit einer Alzheimer-Erkrankung und Wahnvorstellungen oder aggressivem/agitiertem Verhalten randomisiert Plazebo oder flexible Dosen von Olanzapin, Quetiapin oder Risperidon. Insgesamt verschlechterten sich die Patienten in den meisten kognitiven Bereichen, wie in den Scores der Mini-Mental State Examination (MMSE) oder der kognitiven Subskala der Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADASCog). Die kognitive Funktion ging bei Patienten, die ein atypisches Antipsychotikum einnahmen, stärker zurück als bei Patienten, die Plazebo erhielten. Das zeigen die Scores der MMSE und der kognitiven Subskala der Brief Psychiatric Rating Skala (BPRS) sowie ein kognitiver Summenscore von 18 Tests.**

Psychische Symptome, wie Wahnvorstellungen oder Halluzinationen, und Verhaltensauffälligkeiten, wie Aggression und Agitation, treten bei der Alzheimer-Erkrankung häufig auf. Zur Behandlung werden Substanzen unterschiedlicher pharmakologischer Klassen eingesetzt, wie Antidepressiva, Tranquilizer oder Antipsychotika. Die meisten der Studien mit atypischen Antipsychotika waren Kurzzeitstudien mit oft geringem Behandlungserfolg. Die kognitiven Effekte dieser Substanzen wurden aber weitgehend in Schizophreniestudien untersucht.

Mit Alzheimer-Patienten liegen zwei Plazebo-kontrollierte Studien vor, in denen jedoch nur wenige kognitive Tests

angewendet wurden und in denen die Patienten keine Verhaltensprobleme hatten: In einer 12-wöchigen Studie wurde eine Verschlechterung auf der MMSE von 0,73 Punkten und in einer 26-wöchigen Studie eine Verschlechterung auf der ADASCog um 4 Punkte gefunden. Die vorliegende Studie (Clinical antipsychotic trials of intervention effectiveness – Alzheimer's disease study; CATIE – AD) hatte das Ziel, die Effekte atypischer Antipsychotika im Vergleich zu Plazebo auf die kognitiven Funktionen von Patienten mit einer Alzheimer-Erkrankung und Wahnvorstellungen oder aggressivem/agitiertem Verhalten über einen Zeitraum von neun Monaten zu untersuchen.

### Studiendesign

Eingeschlossen wurden Patienten mit der Diagnose einer Demenz vom Alzheimer-Typ nach DSM-IV. Weitere Einschlusskriterien waren unter anderem: ambulante Patienten, die zu Hause oder in einem Heim leben; MMSE-Score von 5 bis 26; nahezu täglich Wahnvorstellungen, Halluzinationen, Agitation oder Aggression; ein Score von  $\geq 4$  (wenigstens mäßig schwer) bei einem der Items „Zerfall des Denkprozesses“, „Misstrauen, paranoide Inhalte“ oder „Halluzinationen“ der BPRS. Ausgeschlossen waren Patienten, die ein Antidepressivum oder Antikonvulsivum zur Stimmungsstabilisierung einnahmen. Die Einnahme eines Cholinesterasehemmers war erlaubt.

Die 36-wöchige Studienperiode enthielt bis zu vier mögliche Phasen: In *Phase 1*, beginnend mit dem Einschluss, wurden die Patienten randomisiert einer doppelblinden Behandlung mit Olanzapin, Quetiapin, Risperidon oder Plazebo zugeteilt (Randomisierungsverhältnis 2 : 2 : 2 : 3). Wenn in dieser Phase das zugewiesene Medikament abgesetzt wurde, konnte der Patient in die *Phase 2* oder in *Phase 4* (offene Behandlung nach Wahl des Arztes) wechseln. In *Phase 2* erhielten die Patienten, die bisher ein Antipsychotikum eingenommen hatten, eine doppelblinde Behandlung mit einem der beiden anderen Antipsychotika oder mit Citalopram (3 : 3 : 2).