

# Stürze unter Sertralin bei Multimorbidität und Polypharmazie

Kasuistik aus dem Projekt „Arzneimittelsicherheit in der Psychiatrie“ e. V.

Dominik Dabbert, Bremen, Stefan Bleich, Hannover, Renate Grohmann, München, Hannah Benedictine Maier, Johanna Seifert und Sermin Toto, Hannover

Insbesondere in der Arbeit mit durch Multimorbidität oder Polypharmazie vorbelasteten Patienten realisieren sich Risiken durch pharmakodynamische und pharmakokinetische Effekte. Im vorliegenden Fallbericht wird ein Verlauf bei einer Risikopatientin beschrieben und diskutiert, bei dem es nach neu initiiertem Sertralin-Behandlung zu einer vorbestehenden Medikation unter anderem mit Metoprolol und Clopidogrel zu Stürzen kam. Individuelle Risikofaktoren, pharmakokinetische und pharmakodynamische Effekte werden beschrieben.

**Schlüsselwörter:** Sturz, SSRI, Psychopharmaka, ältere Patienten, unerwünschte Arzneimittelwirkung, Arzneimitteltherapiesicherheit

Psychopharmakotherapie 2021;28:79–81.

Das Risiko von Stürzen ist insbesondere bei älteren, multimorbiden und von Polypharmazie betroffenen Patienten ein klinisch relevantes, die Substanzauswahl mitbestimmendes Risiko der psychopharmakologischen Behandlung. Wir berichten und diskutieren im Folgenden einen Fall von Stürzen unter Sertralin bei einer 84-jährigen Patientin mit der Diagnose einer frontotemporalen Demenz. Der Fall gibt exemplarisch einen Einblick in die Herausforderungen, die bei der Behandlung gerontopsychiatrischer Patienten im Spannungsfeld von Pharmakokinetik, Pharmakodynamik und patientenbezogenen Risikofaktoren entstehen.

## Fallbericht

Zusätzlich zur frontotemporalen Demenz bestanden bei der multimorbiden 84-jährigen Patientin ein atypisches Parkinson-Syndrom, eine Osteoporose, eine Hypertonie, ein Vorhofflimmern und eine Autoimmunthyreoiditis. Die Patientin war vor der Aufnahme in einer am AMSP-Projekt [5] teilnehmenden Klinik vorbehandelt mit Metoprolol 95 mg täglich, Clopidogrel 75 mg täglich, Levothyroxin 50 µg täglich sowie Calcium, Vitamin D<sub>3</sub> und Alendronsäure (70 mg pro Woche). Im Rahmen des atypischen Parkinson-Syndroms zeigten sich ein vorbestehendes gebücktes Gangbild und eine Instabilität beim Gehen, was als Risikofaktor gewertet werden kann. Im



## A case report: Falls in an elderly, multimorbid patient taking sertraline

When treating elderly, multimorbid patients, the risk of falls as a result of pharmacodynamic and pharmacokinetic effects must be taken into account when establishing drug therapy. In this case report we will present and discuss the case of an 84-year-old woman treated with metoprolol, clopidogrel, and sertraline ultimately resulting in falls and nausea. This case report gives an example of the therapeutic challenges encountered when treating gerontopsychiatric patients under consideration of individual risk factors.

**Key words:** falls, SSRI, psychotropic drugs, elderly, adverse drug reaction, drug safety

Vorfeld des stationären Aufenthalts war es jedoch zuvor nie zu einer vermehrten Sturzneigung gekommen.

Aufgrund von Verhaltensauffälligkeiten im Rahmen der frontotemporalen Demenz in Form von fremdaggressivem Verhalten (Werfen von Gegenständen, Schläge gegen das Personal, Spucken) sowie Nahrungs- und Flüssigkeitsverweigerung mit fraglichen Vergiftungs- und Verfolgungsängsten wurde zunächst eine antipsychotische Medikation etabliert, unter welcher sich keine Verbesserung des psychopathologischen Befundes einstellte. Während des weiteren stationären Aufenthalts zeigten sich im Einzelnen eine Antriebsstörung, die oben genannten ausgeprägten Verhaltensauffälligkeiten, eine ausgeprägte Reizbarkeit sowie gestörte Exekutivfunktionen. Nach ausbleibendem Therapieerfolg unter zwei verschiedenen Antipsychotika erfolgte der Therapieversuch mit Sertralin beginnend mit 25 mg morgens. Dieses wurde über vier Tage hinweg

**Dr. med. Dominik Dabbert**, Klinikum Bremen-Ost gGmbH, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Züricher Straße 40, 28325 Bremen, E-Mail: dominik.dabbert@klinikum-bremen-ost.de

**Prof. Dr. med. Stefan Bleich, Hannah Benedictine Maier, Dr. med. Johanna Seifert, Dr. med. Sermin Toto**, Klinik für Psychiatrie, Sozialpsychiatrie und Psychotherapie, Medizinische Hochschule Hannover, Carl-Neuberg-Straße 1, 30625 Hannover

**Dr. med. Renate Grohmann**, Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Ludwig-Maximilians-Universität München, Nußbaumstraße 7, 80336 München

gegeben und danach auf 50 mg morgens erhöht. Am zweiten Tag unter 50 mg Sertralin berichtete die Patientin von Schwindel mit Übelkeit. Am Morgen kam es zwischen 9:00 Uhr und 10:00 Uhr zu zwei Sturzereignissen ohne Verletzungsfolgen, nachdem die morgendliche Medikationseinnahme gegen 8:00 Uhr erfolgt war. Im Anschluss an das zweite Sturzereignis kam es zusätzlich zu mehrmaligem Erbrechen.

Nach dem ersten Sturz lag der Blutdruck bei 122/90 mm Hg, der Puls bei 50 Schlägen pro Minute. Nach dem zweiten Sturz wurde ein Blutdruck von 129/75 mm Hg und ein Puls von 57 Schlägen pro Minute gemessen. An den Tagen vor dem Ereignis waren normotone Blutdruckwerte von 129/79 mm Hg und Pulse von 70 Schlägen pro Minute gemessen worden. Die Patientin lehnte eine Elektrolytkontrolle am Tag des Ereignisses leider ab. Das Serumnatrium lag bei den von der Patientin zugelassenen Kontrollen einige Tage vor und nach dem Ereignis bei 140 mmol/l bzw. 141 mmol/l. Das Serumnatrium befand sich insgesamt während des stationären Aufenthalts stets im Normbereich. Damit liegt kein Hinweis auf eine Hyponatriämie als Auslöser vor. Zwei EKGs, bei der Aufnahme und bei der Entlassung, zeigten einen Sinusrhythmus.

Die Patientin hatte während des bis zu diesem Zeitpunkt einmonatigen stationären Aufenthalts zwar wiederholt über Schwindel, jedoch nie über Übelkeit oder Erbrechen berichtet. Nach dem Ereignis wurde die tägliche Sertralin-Dosis auf 25 mg reduziert. Unter dieser niedrigeren Dosierung waren vor Steigerung der Dosierung auf 50 mg bereits erste positive Effekte auf die Verhaltensstörung der Patientin beobachtet worden. Nach der Reduktion auf 25 mg täglich wurde ein hinreichender Effekt auf die Verhaltensstörung beobachtet, die Dosis wurde beibehalten.

### Diskussion

Im vorliegenden Fall ist, wie häufig bei gerontopsychiatrischen Patienten, ein Zusammenspiel von patientenbezogenen, pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Faktoren zu beobachten, das letztlich zu einer unerwünschten Arzneimittelwirkung führte.

Zunächst ist zu benennen, dass die Patientin mit Multimorbidität, einem atypischen Parkinson-Syndrom mit dem beschriebenen Gangbild, einem Vorhofflimmern und der frontotemporalen Demenz eine erhebliche Risikokonstellation für Sturzereignisse mitbringt. Durch die zusätzlich bestehende Osteoporose ist konsekutiv ein erhöhtes Frakturrisiko im Fall von Stürzen anzunehmen, dieses Risiko hat sich im vorliegenden Fall glücklicherweise nicht realisiert.

Neben einem Medikamenteneffekt, der wegen des engen zeitlichen Zusammenhangs anzunehmen ist, kann auch das vorbeschriebene Vorhofflimmern zu den Stürzen beigetragen haben. Allerdings bildeten sowohl das EKG bei der Aufnahme als auch bei der Entlassung einen Sinusrhythmus ab. Zudem waren nach beiden Sturzereignissen Pulse messbar, sodass ein

Vorhofflimmern eher unwahrscheinlich erscheint. Die gemessenen Kreislaufparameter belegen keine Hypotonie, aber eine Bradykardie. Ob diese für die Stürze relevant war, muss offenbleiben.

Lange-Asschenfeld und Benkert [8] beschreiben als besondere Risiken der Psychopharmakotherapie bei älteren Patienten neben der Veränderung im Verteilungsvolumen und kardiovaskulären Effekten eine altersbedingt erhöhte Disposition für unerwünschte serotonerge Effekte. Sie empfehlen die Verwendung niedriger Dosierungen und langsame Dosissteigerungen. Erfahrungsgemäß kann dieses Vorgehen das Risiko des Auftretens unerwünschter Arzneimittelwirkungen reduzieren. Möglicherweise sind auch die Symptome der Übelkeit und des Erbrechens bei der von uns beschriebenen Patientin zumindest teilweise durch einen serotonergen Effekt mitbedingt. Zusätzlich könnte die Dosissteigerung nach vier Tagen bei einer 84-jährigen Patientin als Risikofaktor angesehen werden.

Pharmakodynamisch ist das kumulierende Risiko von Schwindel, Übelkeit und Orthostase sowie von Bradykardie durch Sertralin und Metoprololsuccinat zu sehen. Letztere wurde erstmals nach dem ersten Sturz unter Sertralin-Gabe festgestellt. In der aktuellen Fachinformation von Zolof® [3] findet sich ein Hinweis auf Stürze bei älteren Patienten, allerdings im Zusammenhang mit Hyponatriämien. Übelkeit, Schwindel und Erbrechen sind ebenfalls in der Fachinformation beschrieben. Auch diese eher unspezifischen Symptome können im Rahmen einer Hyponatriämie auftreten, was bei unserer Patientin vermutlich nicht der Fall war. Sie sind jedoch nach Hoyer [6] auch durch die serotonerge Wirkung des Sertralins am 5-HT<sub>3</sub>-Rezeptor zu erklären. Die als serotonerge Reaktion anzusprechende Symptomatik mit Übelkeit, Erbrechen und Schwindel in zeitlichem Zusammenhang mit der Dosiserhöhung des Sertralins spricht für einen Kausalzusammenhang im vorliegenden Fall. Lange-Asschenfeld und Benkert empfehlen in diesem Zusammenhang die Verwendung von niedrigen Dosierungen und langsamen Dosissteigerungen [8].

2009 fand eine umfassende Metaanalyse von Woolcott et al. [12] zum Sturzrisiko bei älteren Patienten unter neun verschiedenen Substanzgruppen, dass die höchste Sturzgefahr unter den Antidepressiva bestand. Es wurde eine Erhöhung auf das 1,68-Fache gefunden, allerdings ohne eine nähere Differenzierung zwischen den verschiedenen Antidepressiva-Gruppen vorzunehmen.

Coupland et al. [1] fanden 2011 ein Sturzrisiko bei Patienten über 65 Jahren, welches unter selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI) 1,66-fach so hoch lag wie ohne Antidepressiva-Gabe. Unter trizyklischen Antidepressiva wurde in dieser Arbeit das Sturzrisiko mit 1,3-fach erhöht angegeben. Sterke et al. [11] konnten 2012 in einer Untersuchung bei Demenzpatienten eine dosisabhängige Erhöhung des Sturzrisikos in dieser Risikopopulation beschreiben. Unter SSRI lag das Sturzrisiko hier 2,5-fach höher als unter Antipsychotika

(darunter 1,76-fach erhöht). Unter einer niedrigen SSRI-Dosierung von 0,25 definierten Tagesdosen (DDD) war das Sturzrisiko um 31 % erhöht. Unter 0,5 DDD war das relative Risiko für Stürze um 73 %, bei 1 DDD um 198 % erhöht.

Seppala et al. [10] fanden 2018 in einer Metaanalyse eine Verdopplung des Sturzrisikos unter SSRI, wobei zum Vergleich das Risiko unter trizyklischen Antidepressiva (Odds-Ratio [OR] 1,41) und unter Antipsychotika (OR 1,54) nicht so deutlich erhöht war wie unter SSRI. Allerdings sahen die Autoren weiteren Forschungsbedarf, da ein Bias nicht auszuschließen war.

Es ist unter anderem von Gebara et al. 2015 [4] die Diskussion aufgeworfen worden, ob es sich um einen statistischen oder kausalen Zusammenhang handelt. Zu diskutieren ist eine gezielte Auswahl von SSRI bei sturzgefährdeten bzw. dementen Patienten.

Pharmakokinetisch ist im vorliegenden Fall das Postulat einer Erhöhung des Sertralin- und Metoprolol-Spiegels möglich, allerdings kann dies ohne das Vorliegen von Serumspiegelwerten nicht belegt werden. Diese Überlegung wird gestützt durch den Zeitpunkt der Ereignisse, die kurz nach der Einnahme der Morgenmedikation auftraten, und durch die nach dem Ereignis gemessenen Pulswerte, die trotz der eigentlich zu erwartenden Gegenregulation niedriger waren als die vorherigen Werte.

Dabei ist im vorliegenden Fall die Entscheidung zum Einsatz von Metoprololsuccinat im Vergleich zur Alternative Metoprololtartrat zur Vermeidung von „Peak-of-Dose“-Effekten als sinnvoll zu bewerten. Die Anflutungskinetik von Metoprololtartrat wäre deutlich steiler, die  $C_{max}$  liegt nach der Fachinformation von Beloc-Zok® [2] bei Einnahme von 100 mg Metoprololtartrat bei 722 nmol/l im Vergleich zu 163 nmol/l bei Metoprololsuccinat und wird auch schneller erreicht. Daher ist anzunehmen, dass durch die Verwendung des Metoprololsuccinats das Risiko des Auftretens dosisabhängiger Effekte grundsätzlich reduziert werden kann, auch wenn es bei der Patientin dennoch in der Kombination mit Sertralin eintrat.

Der Metoprolol-Spiegel kann dosisabhängig durch eine Sertralin-induzierte Inhibition des Cytochrom-P450(CYP)-Isoenzym 2D6 erhöht werden; bei 50 mg Sertralin bereits um 20 % [9].

Das ebenfalls verordnete Clopidogrel kann nach Information der mediQ-Datenbank [7] über eine Inhibition des CYP2B6 zu einer verlangsamten Eliminationskinetik mit konsekutiv erhöhten Sertralin-Spiegeln mit daraus resultierender noch stärkerer Inhibition von CYP2D6 führen. Daher bestand möglicherweise über die indirekte, über eine Erhöhung des zu erwartenden Sertralin-Spiegels vermittelte Clopidogrel-Wirkung

und über die direkte Inhibition von CYP2D6 durch Sertralin eine komplexe pharmakokinetische Interaktion mit Erhöhung der Sertralin- und Metoprolol-Spiegel als Ergebnis.

Klinisch war zum Zeitpunkt der Stürze eine Bradykardie messbar. Diese kann über die postulierte komplexe Interaktion durch den möglicherweise erhöhten Metoprolol-Spiegel, aber auch über eine zentrale Wirkung des Sertralins bedingt gewesen sein. Letzterer Effekt wird in der Fachinformation von Zoloff® [3] als seltenes Ereignis beschrieben.

Für die klinische Praxis ist herauszuheben: Insbesondere in der Arbeit mit durch Multimorbidität oder Polypharmazie vorbelasteten Patienten realisieren sich Risiken durch pharmakodynamische und pharmakokinetische Effekte. Hier können das Prinzip „Start low, go slow“, eine gezielte Substanzauswahl und eine gezielte Schulung der Behandler zur Identifikation von Risikokombinationen beitragen, unerwünschte Effekte zu vermeiden.

#### Interessenkonflikterklärung

D. Dabbert, S. Bleich, R. Grohmann, H. B. Maier, J. Seifert: Keine Interessenkonflikte  
S. Toto: Vortragshonorare Janssen-Cilag GmbH, Otsuka/Lundbeck und Servier, Advisory Board Otsuka

#### Literatur

- Coupland C, Dhiman P, Morriss R, Arthur A, et al. Antidepressant use and risk of adverse outcomes in older people: population based cohort study. *BMJ* 2011;343:d4551.
- Fachinformation Beloc-Zok® (Stand: August 2020). Recordati Germany GmbH, Ulm.
- Fachinformation Zoloff® (Stand: Dezember 2020). Pfizer Germany GmbH, Berlin.
- Gebara M, Lipsey K, Karp J, Nash M, et al. Cause or effect? Selective serotonin reuptake inhibitors and falls in older adults: a systematic review. *Am J Geriatr Psychiatry* 2015;23:1016–28.
- Grohmann R, Engel R, Rütger E, Hippus H. The AMSP drug safety program: methods and global results. *Pharmacopsychiatry* 2004;37(Suppl 1):S4–11.
- Hoyer D. Targeting the 5-HT system: Potential side effects. *Neuropharmacology* 2020;179:108233. doi: 10.1016/j.neuropharm.2020.108233.
- Interaktionsdatenbank der Psychiatrischen Dienste Aargau AG, mediQ Kompetenzzentrum für Medikamentensicherheit, www.mediq.ch, (Zugriff am 06.02.2021).
- Lange-Asschenfeld C, Benkert O. Psychopharmaka im Alter und bei internistischen Erkrankungen. In: Benkert O, Hippus H. *Kompendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie*. 12. Aufl. Berlin, Heidelberg: Springer, 2019.
- Preskorn S, Greenblatt D, Flockhart D, Luo Y, et al. Comparison of duloxetine, escitalopram, and sertraline effects on cytochrome P450-2D6 function in healthy volunteers. *J Clin Psychopharmacol* 2007;27:28–34.
- Seppala L, Wermelink A, de Vries M, Ploegmakers K, et al.; EUGMS task and finish group on fall-risk-increasing drugs. Fall-risk-increasing drugs: a systematic review and meta-analysis. II. *Psychotropics*. *J Am Med Dir Assoc* 2018;19:371.e11–7.
- Sterke C, Ziere G, van Beeck E, Looman C, et al. Dose-response relationship between selective serotonin re-uptake inhibitors and injurious falls: a study in nursing home residents with dementia. *Br J Clin Pharmacol* 2012;73:812–20.
- Woolcott JC, Richardson KJ, Wiens MO, et al. Meta-analysis of the impact of 9 medication classes on falls in elderly persons. *Arch Intern Med* 2009;169:1952–60.