Prof. Dr. rer. med. Karel Kostev
Dr. med. Jens Bohlken

# Hüftfrakturrisiko bei Demenzpatienten in deutschen Hausarztpraxen

## Zusammenfassung

Das Ziel war es, das Hüftfrakturrisiko bei in deutschen Hausarztpraxen behandelten Demenzpatienten zu analysieren. Diese Studie umfasste Patienten im Alter zwischen 65 und 90 Jahren aus 1.072 Hausarztpraxen, bei denen zum ersten Mal zwischen 2010 und 2013 eine Demenz diagnostiziert wurde. Die Kontrollen wurden den Demenzpatienten 1:1 nach Alter, Geschlecht und Art der Krankenversicherung zugeordnet. Der primäre Endpunkt der Studie war die Diagnose von Hüftfrakturen innerhalb der dreijährigen Nachbeobachtungszeit. Insgesamt wurden 53.156 Demenzpatienten und 53.156 Kontrollen in die Studie eingeschlossen. 5,3 % der Patienten und 0,7 % der Kontrollen hatten nach 3 Jahren eine Hüftfraktur erlitten. Hüftfrakturen traten häufiger bei Demenzpatienten auf, die in Pflegeheimen leben, als bei Demenzpatienten, die zu Hause leben (9,2 % verglichen mit 4,3 %). Demenz, Unterbringung im Pflegeheim und Osteoporose waren Risikofaktoren für das Auftreten von Brüchen. Antidementiva, Antipsychotika und Antidepressiva hatten generell keinen signifikanten Einfluss auf das Hüftfrakturrisiko, wenn sie für weniger als sechs Monate verordnet wurden. Eine vorhandene Demenz erhöhte das Hüftfrakturrisiko bei Patienten in deutschen Hausarztpraxen.

## Schlüsselwörter

Hüftfraktur, Demenz, Pflegeheime, Osteoporose, Risikofaktoren

Demenz ist eine durch Neurodegeneration verursachte psychiatrische Erkrankung, die durch einen fortschreitenden Verlust der kognitiven Funktionen gekennzeichnet ist, was zu Veränderungen im täglichen Leben der Patienten führt (WHO, 2015). Weltweit leiden 47,5 Millionen Menschen an Demenz, und diese Zahl soll bis zum Jahr 2030 auf 75,6 Millionen ansteigen und bis 2050 die 140-Millionen-Grenze überschreiten (WHO, 2015). In Deutschland betrifft Demenz rund 1,2 Millionen Menschen, vor allem Frauen und Senioren. Jedes Jahr werden circa 200.000 neue Fälle diagnostiziert (Tunstall, 2015). Die durchschnittlichen Kosten im Zusammenhang mit dieser psychischen Erkrankungen betragen mehr als 43.000 Euro pro Patient und Jahr, wobei fast 68 % dieses Betrages von Pflegepersonen und Familien getragen werden (Tunstall, 2015). Die Demenz hat daher erhebliche Auswirkungen für die Patienten und ihre Angehörigen, was die Notwendigkeit von speziell angepassten Behandlungen und einem angemessenen Management der Erkrankung in Deutschland unterstreicht.

>> Demenz ist seit Jahrzehnten ein bekannter Hauptrisikofaktor für Stürze und Knochenbrüche. Im Jahr 1988 zeigten Tinetti und Kollegen in einer Studie mit 336 Teilnehmern über 75 Jahre, die über einen Zeitraum von einem Jahr überwacht wurden, dass kognitive Störungen das Sturzrisiko um ein Fünffaches erhöhten (OR=5,0, 95 % CI: 1,8-13,7) (Tinetti, Speechley, & Ginter, 1988). Eine weitere Studie zu Stürzen und Frakturen bei 157 Patienten mit Demenz hat gezeigt, dass 50 % (n=58) der Patienten im Laufe des dreijährigen Nachbeobachtungszeitraum gestürzt oder nicht in der Lage waren zu gehen (Buchner DM & Larson EB, 1987). Noch interessanter ist, dass dieselbe Studie gezeigt hat, dass die Bruchrate bei 69 von 1.000 Personen pro Jahr lag, während sie bei Teilnehmern, die nicht an Demenz litten und den Demenzpatienten anhand von Geschlecht und Alter zugeordnet worden waren, mehr als dreimal niedriger war (Buchner DM & Larson EB, 1987). Diese Ergebnisse wurden im Jahr 2014 von Wang et al. in einer Studie mit 1.408 taiwanesischen Patienten und 7.040 zufällig ausgewählten taiwanesischen Kontrollen bestätigt (Wang et al., 2014). Die Autoren fanden heraus, dass 18,8 % der Patienten und 15,6 % der Kontrollen während des dreijährigen Nachbeobachtungszeitraums Hüftfrakturen entwickelten, und dass das Frakturrisiko durch die Demenz um den Faktor 1,9 erhöht war. Zu guter Letzt zeigte eine im selben Jahr veröffentlichte Studie in einer Kohorte von 66.797 Patienten mit Frakturen und 133.594 Kontrollen, dass die Gesamthäufigkeit der Demenz bei Patienten mit Fraktur 41% höher war, als bei Personen ohne Brüche (6,05 verglichen mit 4,30 pro 1.000 Personen pro Jahr) (Tsai et al., 2014).

Obwohl die enge Beziehung zwischen Frakturrisiko und Demenz von mehreren Autoren in verschiedenen Ländern dargelegt wurde (Tinetti et al., 1988; Buchner DM & Larson EB, 1987; Wang et al., 2014; Tsai et al., 2014; Reyes et al., 2014; Seitz et al., 2014), gibt es keine aktuelle deutsche Studie zu diesem Thema. Das Ziel unserer Arbeit war es daher, das Risiko von Hüftfrakturen bei in deutschen Hausarztpraxen behandelten Demenzpatienten zu analysieren.

## Methoden

### Datenbank

Die Disease Analyzer-Datenbank (IMS HEALTH) trägt Arzneimittelverordnungen, Diagnosen sowie grundlegende medizinische und demografische Daten zusammen, die direkt und in anonymisierter Form von den Computersystemen in allgemeinmedizinischen Praxen geliefert werden (Becher, Kostev, & Schröder-Bernhardi, 2009). Diagnosen (ICD-10), Verordnungen (Anatomisch-therapeutisch-chemisches (ATC) Klassifikationssystem) und die Qualität der gemeldeten Daten werden von IMS auf der Grundlage einer Reihe von Kriterien überwacht (z. B. Vollständigkeit der Dokumentation, Verknüpfung von Diagnosen und Verordnungen).

Die in Deutschland zur Auswahl der Arztpraxen verwendeten Stichprobenverfahren waren angemessen, um eine repräsentative Datenbank allgemeinmedizinischer Praxen zu schaffen (Becher et al., 2009). Die Verordnungsstatistiken für mehrere Arzneimittel ähnelten weitgehend den Daten in verschiedenen pharmazeutischen Verordnungsberichten (Becher et al., 2009). Die Altersgruppen für bestimmte Diagnosen im Disease Analyzer stimmten ebenfalls sehr gut mit denen in entsprechenden Krankheitsregistern überein (Becher et al., 2009).

### Studienpopulation

Diese Studie umfasste Patienten im Alter zwischen 65 und 90 Jahren aus 1.072 Hausarztpraxen, bei denen erstmals im Indexzeitraum eine Demenz diagnostiziert wurde (Januar 2010 bis Dezember 2013). Der Nachbeobachtungszeitraum dauerte drei Jahre und endete im April 2015. Patienten wurden von der Studie ausgeschlossen, wenn bei ihnen vor der Demenzdiagnose (Indexdatum) ein Bruch diagnostiziert worden war (ICD-10: M80, S02, S12, S22, S32, S42, S52, S62, S72, S82, S92, T02, T08, T10, T12). Insgesamt wurden

nach Anwendung der Ausschlusskriterien 53.156 Demenzpatienten augewählt. Zu guter Letzt wurden 53.156 nicht-Demenz-Kontrollen ohne jegliche Bruchdiagnose vor dem Indexdatum ausgewählt und den Demenzpatienten 1:1 nach Alter, Geschlecht und Art der Krankenversicherung (privat oder gesetzlich) zugeordnet.

**Zielvariablen**

Der primäre Endpunkt der Studie war die Diagnose von Hüftfrakturen (ICD-10: S72), die zwischen Indexdatum und Ende des Nachbeobachtungszeitraumes in der Datenbank erfasst wurden. Osteoporose (M80, M81), Diabetes (E10-E14) und Sehstörungen (H53, H54), die alle potentiell mit einem Frakturrisiko einhergehen, wurden auf der Grundlage der allgemeinärztlichen Diagnosen bestimmt (ICD-10-Codes). Schlaganfall (I63, I64, G45) und Herzinsuffizienz (I50) wurden ebenfalls in das Regressionsmodell aufgenommen. Zum Schluss wurde die Gabe von Arzneimitteln zur Demenzbehandlung, wie z. B. Antidementiva, Antipsychotika und Antidepressiva, bestimmt. Wir betrachteten fünf verschiedene Verordnungszeiträume für diese drei Variablen: 1, 2, 3-5, 6-10 und mehr als 10 Monate.

**Statistische Analysen**

Beschreibende Statistiken wurden ermittelt und die Unterschiede in Patientencharakteristika mit Hilfe eines Wilcoxon-Tests für gepaarte Stichproben oder McNemar-Test bestimmt. Analysen zum frakturfreien Überleben wurden unter Verwendung von Kaplan-Meier-Kurven und Log-Rank-Tests durchgeführt. Proportionale Hazardmodelle nach Cox wurden verwendet, um Störfaktoren zu bereinigen (abhängige Variable: inzidente Fraktur). P-Werte <0,05 wurden als statistisch signifikant angesehen. Die Analysen wurden mit Hilfe von SAS Version 9.3 durchgeführt.

## Ergebnisse

**Patientencharakteristika**

Die Patientencharakteristika sind in Tabelle 1 angegeben. Insgesamt umfassten die Demenz- und Kontrollgruppe jeweils 53.156 Personen. Das Durchschnittsalter betrug 81,3 Jahre (SD=5,9 Jahre) und 39,0 % der Patienten waren Männer. Jeweils 7,3 % der Patienten und zugeordneten Kontrollen waren privat versichert. Der Anteil der Personen in Pflegeheimen unterschied sich signifikant zwischen Demenz- und Kontrollgruppe (18,2 % verglichen mit 3,2 %, p-Wert<0,001). Diabetes, Osteoporose und Herzversagen traten bei Nicht-Demenzpatienten etwas häufiger auf als bei Demenzpatienten (30,4 % versus 29,4 %, 10,9 % versus 9,8 % bzw. 21,1 % versus 18,6 %, alle p-Werte<0,001), wohingegen Schlägenfälle in der Demenzgruppe häufiger vorkamen als in der Kontrollgruppe (8,6 % verglichen mit 7,2%, p-Wert<0,001). Darüber hinaus wurden 13,5 % der Demenzpatienten selektiv Antidementiva verabreicht, wobei 4,4 % von ihnen ein Rezept und 9,1 % mindestens zwei Rezepte erhielten. Antipsychotika und Antidepressiva wurden von Demenzpatienten häufiger angewendet als von den Kontrollen (29,4 % versus 8,3 % und 24,9 % versus 17,7 %, beide p-Werte<0,001).

**Anteil der Patienten mit Frakturdiagnose**

Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur Hüftfrakturdiagnose in der Demenz- und Kontrollgruppe sind in Abbildung 1 dargestellt. 2,0 % der Demenzpatienten und 0,4 % der Kontrollen entwickelten innerhalb des ersten Nachbeobachtungsjahres eine Hüftfraktur (p<0,001). 5,3 % der Demenzgruppe und 0,7 % der Kontrollgruppe erlitten innerhalb des dreijährigen Nachbeobachtungszeitraumes Knochenbrüche (p<0,001). Abbildung 2 zeigt die Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur Hüftfrakturdiagnose bei Demenzpatienten in Pflegeheimen oder häuslicher Pflege. 4,1 % der in Pflegeheimen lebenden Demenzpatienten und 1,5 % der Patienten in häuslicher Pflege erlitten innerhalb des ersten Nachbeobachtungsjahres eine Fraktur (p<0,001). 9,2 % bzw. 4,3 % entwickelten vor Ablauf des dreijährigen Nachbeobachtungszeitraumes eine Fraktur (p<0,001). Die Ergebnisse des multivariaten Cox-Regressionsmodells zur Hüftfrakturdiagnose bei Demenzpatienten und Kontrollen sind in Tabelle 2 aufgeführt. Demenz war der größte Risikofaktor für die Entwicklung einer Hüftfraktur (HR=4,52 95 % CI: 3,31-6,18 und p-Wert<0,0001). Interessanterweise erhöhten die Unterbringung

| Charakteristika von Demenzpatienten in Hausarztpraxen | | | |
|---|---|---|---|
| **Variablen** [a] | **Demenz-gruppe** | **Kontroll-gruppe** | **P-Wert** |
| N | 53.156 | 53.156 | |
| Alter (Jahre) | 81,3 (5,9) | 81,3 (5,9) | 1,000 |
| Männer (%) | 39,0 | 39,0 | 1,000 |
| Private Krankenversicherung (%) | 7,3 | 7,3 | 1,000 |
| Wohnhaft in Pflegeheimen (%) | 18,2 | 3,2 | <0,001 |
| Begleitdiagnose [b] (%): | | | |
| Diabetes | 29,4 | 30,4 | <0,001 |
| Osteoporose | 9,8 | 10,9 | <0,001 |
| Schlaganfall | 8,6 | 7,2 | <0,001 |
| Herzinsuffizienz | 18,6 | 21,1 | <0,001 |
| Behandlung [c] (%): | | | |
| Antidementiva | 13,5 | k.A. | |
| Behandlungsdauer 1 Monat | 4,4 | | |
| Behandlungsdauer 2 Monate | 1,9 | | |
| Behandlungsdauer 3-5 Monate | 2,8 | | |
| Behandlungsdauer 6-10 Mon. | 2,6 | | |
| Behandlungsdauer >10 Mon. | 2,2 | | |
| Antipsychotika | 29,4 | 8,3 | <0,001 |
| Behandlungsdauer 1 Monat | 8,9 | 3,6 | <0,001 |
| Behandlungsdauer 2 Monate | 4,2 | 1,2 | <0,001 |
| Behandlungsdauer 3-5 Monate | 6,0 | 1,4 | <0,001 |
| Behandlungsdauer 6-10 Mon. | 4,6 | 0,8 | <0,001 |
| Behandlungsdauer >10 Mon. | 6,5 | 1,4 | <0,001 |
| Antidepressiva | 24,9 | 17,7 | <0,001 |
| Behandlungsdauer 1 Monat | 6,6 | 5,8 | <0,001 |
| Behandlungsdauer 2 Monate | 3,2 | 2,3 | <0,001 |
| Behandlungsdauer 3-5 Monate | 5,2 | 3,0 | <0,001 |
| Behandlungsdauer 6-10 Mon. | 4,3 | 2,1 | <0,001 |
| Behandlungsdauer >10 Mon. | 6,1 | 4,5 | <0,001 |

***Tab. 1***: Charakteristika von Demenzpatienten und Kontrollen in deutschen Hausarztpraxen. Legende: a = Die Daten sind Mittelwerte (SD) oder Anteile (%), b = Diagnose vor dem Indexdatum oder während der endokrinen Behandlung, c = Verordnungen vor dem Indexdatum oder während der endokrinen Behandlung.

| Multivariates Cox-Regressionsmodell für Hüftfrakturdiagnose | | |
|---|---|---|
| **Variablen** [a] | **Hazard-Ratio (95% CI)** | **P-Wert** |
| Demenz | 4,52 (3,31-6,18) | <0,0001 |
| Unterbringung in Pflegeheimen | 2,41 (2,16-2,68) | <0,0001 |
| Osteoporose | 1,48 (1,29-1,70) | <0,0001 |
| Antidementiva | | |
| Behandlungsdauer 1 Monat [a] | 0,63 (0,45-0,87) | 0,0055 |
| Behandlungsdauer 2 Monate | 0,75 (0,55-1,02) | 0,0616 |
| Behandlungsdauer 3-5 Monate | 0,98 (0,75-1,27) | 0,8654 |
| Behandlungsdauer 6-10 Monate | 1,11 (0,82-1,51) | 0,5013 |
| Behandlungsdauer >10 Monate | 1,01 (0,81-1,27) | 0,9099 |
| Antipsychotika | | |
| Behandlungsdauer 1 Monat [b] | 0,75 (0,62-0,91) | <0,0001 |
| Behandlungsdauer 2 Monate | 0,97 (0,78-1,20) | 0,7570 |
| Behandlungsdauer 3-5 Monate | 1,19 (0,99-1,42) | 0,0660 |
| Behandlungsdauer 6-10 Mon. | 1,17 (0,94-1,47) | 0,1595 |
| Behandlungsdauer >10 Monate | 1,20 (1,01-1,41) | 0,0339 |
| Antidepressiva | | |
| Behandlungsdauer 1 Monat [c] | 0,54 (0,43-0,67) | <0,0001 |
| Behandlungsdauer 2 Monate | 0,73 (0,58-0,93) | 0,0100 |
| Behandlungsdauer 3-5 Monate | 1,04 (0,86-1,26) | 0,1684 |
| Behandlungsdauer 6-10 Mon. | 0,93 (0,72-1,21) | 0,5856 |
| Behandlungsdauer >10 Mon. | 0,92 (0,76-1,11) | 0,3590 |

***Tab. 2***: Multivariates Cox-Regressionsmodell für die Hüftfrakturdiagnose bei Demenzpatienten und Kontrollen. Legende: a = Referenzgruppe: Patienten ohne Antidementiva-Verordnung, b = Referenzgruppe: Patienten ohne Antipsychotik-Verordnung, c = Referenzgruppe: Patienten ohne Antidepressiva-Verordnung.

im Pflegeheim und Osteoporose ebenfalls das Risiko einer Hüftfrakturdiagnose (HR=2,41, 95 % CI: 2,16-2,68, HR=1,48, 95 % CI: 1,29-1,70, beide p-Werte<0,0001). Antidementiva hatten keinen signifikanten Einfluss auf das Hüftfrakturrisiko, wenn sie für weniger als 10 Monate verordnet wurden (HR=0,3, 95 % CI: 0,45-0,87 and p-Wert=0,0055). Antidepressive hatten ebenfalls keinen signifikanten Einfluss, wenn sie für weniger als 6 Monate verordnet wurden (6-10 Monate: HR=0,73, 95 % CI: 0,58-0,93, p-Wert=0,01, und für >10 Monate: HR=0,54, 95 % CI: 0,43-0,67, p-Wert<0,0001). Antipsychotika erhöhten das Risiko von Hüftfrakturen, wenn sie nur einen Monat verwendet wurden (HR=1,20, 95 % CI: 1,01-1,41 und p-Wert=0,0339), und verringerten das Risiko, wenn sie für mehr als 10 Monate verwendet wurden (HR=0,75, 95 % CI: 0,62-0,91 und p-Wert<0,0001).

## Diskussion

In unserer Studie haben wir gezeigt, dass Demenz bei in allgemeinärztlichen Praxen in Deutschland behandelten Patienten mit einem erhöhten Hüftfrakturrisiko einhergeht. Des Weiteren haben wir herausgefunden, dass in Pflegeheimen lebende Demenzpatienten eher eine Fraktur erlitten, als Demenzpatienten, die zu Hause lebten. Außerdem haben wir gezeigt, dass Osteoporose das Frakturrisiko erhöht. Zu guter Letzt ist zu sagen, dass Antidementiva, Antipsychotika und Antidepressive keinen signifikanten Einfluss auf dieses Risiko hatten, wenn sie weniger als sechs Monate verordnet wurden.

Die beiden Haupttypen der Demenz sind die Alzheimer-Krankheit, die 60 % bis 80 % der Fälle ausmacht, und die vaskuläre Demenz, unter der etwa einer von fünf Patienten mit Demenz leidet (Reitz, Brayne, & Mayeux, 2011; Rizzi, Rosset, & Roriz-Cruz, 2014). In einer Studie aus dem Jahre 2005, die 245 Patienten ab 65 umfasste, fanden Allan et al. heraus, dass Demenzpatienten ein höheres Risiko für Gang- und Gleichgewichtsstörungen hatten als die Kontrollpatienten (Allan, Ballard, Burn, & Kenny, 2005). Daher ist es wahrscheinlicher, dass Demenzpatienten fallen und sich Frakturen zuziehen. In der Tat zeigte eine Studie mit 2.015 Demenzpatienten und Kontrollen aus 59 Pflegeheimen, dass der Anteil der Stürze pro Jahr in der Demenzgruppe bei 4,05 lag, verglichen mit 2,33 in der Kontrollgruppe (RR=1,74, 95 % CI: 1,34-2,25 und p-Wert<0,0001) (van Doorn et al., 2003). Erst kürzlich hat eine in Großbritannien durchgeführte Studie mit 179 Patienten im Alter von über 65 Jahren gezeigt, dass die Inzidenzrate von Stürzen bei Demenzpatienten fast achtmal höher war als bei den Kontrollen (Inzidenzdichteverhältnis=7,58, 95 % CI: 3,11-18,5) (Allan, Ballard, Rowan, & Kenny, 2009).

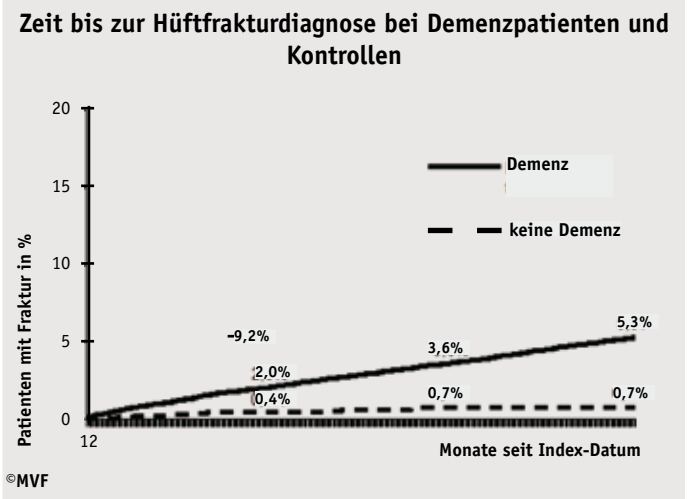



***Abb. 1***: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur Hüftfrakturdiagnose bei Demenzpatienten und Kontrollen

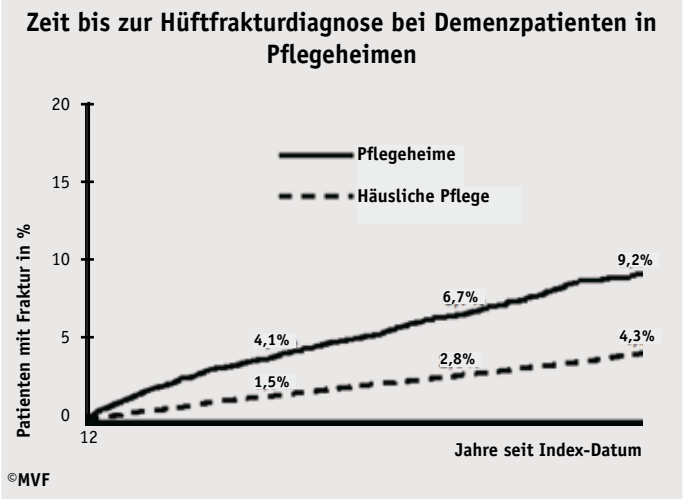



***Abb. 2***: Kaplan-Meier-Kurven für die Zeit bis zur Hüftfrakturdiagnose bei Demenzpatienten in Pflegeheimen oder häuslicher Pflege

## Literatur


Allan, L. M., Ballard, C. G., Burn, D. J., & Kenny, R. A. (2005). Prevalence and severity of gait disorders in Alzheimer's and non-Alzheimer's dementias. Journal of the American Geriatrics Society, 53(10), 1681–1687. http://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2005.53552.x

Allan, L. M., Ballard, C. G., Rowan, E. N., & Kenny, R. A. (2009). Incidence and Prediction of Falls in Dementia: A Prospective Study in Older People. PLoS ONE, 4(5), e5521. http://doi.org/10.1371/journal.pone.0005521

Bakken, M. S., Engeland, A., Engesæter, L. B., Ranhoff, A. H., Hunskaar, S., & Ruths, S. (2013). Increased risk of hip fracture among older people using antidepressant drugs: data from the Norwegian Prescription Database and the Norwegian Hip Fracture Registry. Age and Ageing, 42(4), 514–520. http://doi.org/10.1093/ageing/aft009

Becher, H., Kostev, K., & Schröder-Bernhardi, D. (2009). Validity and representativeness of the "Disease Analyzer" patient database for use in pharmacoepidemiological and pharmacoeconomic studies. International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics, 47(10), 617–626.

Bolton, J. M., Metge, C., Lix, L., Prior, H., Sareen, J., & Leslie, W. D. (2008). Fracture risk from psychotropic medications: a population-based analysis. Journal of Clinical Psychopharmacology, 28(4), 384–391. http://doi.org/10.1097/JCP.0b013e31817d5943.

Buchner DM, & Larson EB. (1987). FAlls and fractures in patients with alzheimer-type dementia. JAMA, 257(11), 1492–1495. http://doi.org/10.1001/jama.1987.03390110068028

Eimar, H., Perez Lara, A., Tamimi, I., Márquez Sánchez, P., Gormaz Talavera, I., Rojas Tomba, F., … Tamimi, F. (2013). Acetylcholinesterase inhibitors and healing of hip fracture in Alzheimer's disease patients: a retrospective cohort study. Journal of Musculoskeletal & Neuronal Interactions, 13(4), 454–463.

Gill, S. S., Anderson, G. M., Fischer, H. D., Bell, C. M., Li, P., Normand, S.-L. T., & Rochon, P. A. (2009). Syncope and its consequences in patients with dementia receiving cholinesterase inhibitors: a population-based cohort study. Archives of Internal Medicine, 169(9), 867–873. http://doi.org/10.1001/archinternmed.2009.43

Grisso, J. A., Kelsey, J. L., Strom, B. L., Chiu, G. Y., Maislin, G., O'Brien, L. A., … Kaplan, F. (1991). Risk factors for falls as a cause of hip fracture in women. The Northeast Hip Fracture Study Group. The New England Journal of Medicine, 324(19), 1326–1331. http://doi.org/10.1056/NEJM199105093241905

Johnell, O., Melton, L. J., Atkinson, E. J., O'fallon, W. M., & Kurland, L. T. (1992). Fracture Risk in Patients with Parkinsonism: A Population-based Study in Olmsted County, Minnesota. Age and Ageing, 21(1), 32–38. http://doi.org/10.1093/ageing/21.1.32

Jørgensen, T. S. H., Hansen, A. H., Sahlberg, M., Gislason, G. H., Torp-Pedersen, C., Andersson, C., & Holm, E. (2014). Falls and comorbidity: the pathway to fractures. Scandinavian Journal of Public Health, 42(3), 287–294. http://doi.org/10.1177/1403494813516831

Kvelde, T., Lord, S. R., Close, J. C. T., Reppermund, S., Kochan, N. A., Sachdev, P., … Delbaere, K. (2015). Depressive symptoms increase fall risk in older people, independent of antidepressant use, and reduced executive and physical functioning. Archives of Gerontology and Geriatrics, 60(1), 190–195. http://doi.org/10.1016/j.archger.2014.09.003

Liperoti, R., Onder, G., Lapane, K. L., Mor, V., Friedman, J. H., Bernabei, R., & Gambassi, G. (2007). Conventional or atypical antipsychotics and the risk of femur fracture among elderly patients: results of a case-control study. The Journal of Clinical Psychiatry, 68(6), 929–934.

Liu, S., Zhu, Y., Chen, W., Sun, T., Cheng, J., & Zhang, Y. (2015). Risk factors for the second contralateral hip fracture in elderly patients: a systematic review and meta-analysis. Clinical Rehabilitation, 29(3), 285–294. http://doi.org/10.1177/0269215514542358

Melton, L. J., Beard, C. M., Kokmen, E., Atkinson, E. J., & O'Fallon, W. M. (1994). Fracture Risk in Patients with Alzheimer's Disease. Journal of the American Geriatrics Society, 42(6), 614–619. http://doi.org/10.1111/j.1532-5415.1994.tb06859.x

Montero-Odasso, M., Muir-Hunter, S. W., Oteng-Amoako, A., Gopaul, K., Islam, A., Borrie, M., … Speechley, M. (2015). Donepezil improves gait performance in older adults with mild Alzheimer's disease: a phase II clinical trial. Journal of Alzheimer's Disease: JAD, 43(1), 193–199. http://doi.org/10.3233/JAD-140759

O'Keeffe, S. T., Kazeem, H., Philpott, R. M., Playfer, J. R., Gosney, M., & Lye, M. (1996). Gait disturbance in Alzheimer's disease: a clinical study. Age and Ageing, 25(4), 313–316.

Ray, W. A., Griffin, M. R., Schaffner, W., Baugh, D. K., & Melton, L. J. (1987). Psychotropic drug use and the risk of hip fracture. The New England Journal of Medicine, 316(7), 363–369. http://doi.org/10.1056/NEJM198702123160702

Reitz, C., Brayne, C., & Mayeux, R. (2011). Epidemiology of Alzheimer disease. Nature Reviews Neurology, 7(3), 137–152. http://doi.org/10.1038/nrneurol.2011.2

Reyes, C., Estrada, P., Nogués, X., Orozco, P., Cooper, C., Díez-Pérez, A., … Prieto-Alhambra, D. (2014). The impact of common co-morbidities (as measured using the Charlson index) on hip fracture risk in elderly men: a population-based cohort study. Osteoporosis International: A Journal Established as Result of Cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA, 25(6), 1751–1758. http://doi.org/10.1007/s00198-014-2682-9

Rizzi, L., Rosset, I., & Roriz-Cruz, M. (2014). Global Epidemiology of Dementia: Alzheimer’s and Vascular Types. BioMed Research International, 2014, e908915. http://doi.org/10.1155/2014/908915

Sato, Y., Asoh, T., & Oizumi, K. (1998). High prevalence of vitamin D deficiency and reduced bone mass in elderly women with Alzheimer's disease. Bone, 23(6), 555–557.

Sato, Y., Kanoko, T., Satoh, K., & Iwamoto, J. (2004). Risk factors for hip fracture among elderly patients with Alzheimer's disease. Journal of the Neurological Sciences, 223(2), 107–112. http://doi.org/10.1016/j.jns.2004.03.033

Seitz, D. P., Gill, S. S., Gruneir, A., Austin, P. C., Anderson, G. M., Bell, C. M., & Rochon, P. A. (2014). Effects of dementia on postoperative outcomes of older adults with hip fractures: a population-based study. Journal of the American Medical Directors Association, 15(5), 334–341. http://doi.org/10.1016/j.jamda.2013.12.011

Tamimi, I., Ojea, T., Sanchez-Siles, J. M., Rojas, F., Martin, I., Gormaz, I., … Tamimi, F. (2012). Acetylcholinesterase inhibitors and the risk of hip fracture in Alzheimer's disease patients: a case-control study. Journal of Bone and Mineral Research: The Official Journal of the American Society for Bone and Mineral Research, 27(7), 1518–1527. http://doi.org/10.1002/jbmr.1616

Tinetti, M. E., Speechley, M., & Ginter, S. F. (1988). Risk Factors for Falls among Elderly Persons Living in the Community. New England Journal of Medicine, 319(26), 1701–1707. http://doi.org/10.1056/NEJM198812293192604

Tsai, C.-H., Chuang, C.-S., Hung, C.-H., Lin, C.-L., Sung, F.-C., Tang, C.-H., … Chung, C.-J. (2014). Fracture as an independent risk factor of dementia: a nationwide population-based cohort study. Medicine, 93(26), e188. http://doi.org/10.1097/MD.0000000000000188

Tunstall: Germany dementia statistics. http://www.alzheimers-support.com 2015, accessed on 08/05/15.

van Doorn, C., Gruber-Baldini, A. L., Zimmerman, S., Hebel, J. R., Port, C. L., Baumgarten, M., … Epidemiology of Dementia in Nursing Homes Research Group. (2003). Dementia as a risk factor for falls and fall injuries among nursing home residents. Journal of the American Geriatrics Society, 51(9), 1213–1218.

Wang H-K, Hung C-M, Lin S-H, Tai Y-C, Lu K, Liliang P-C, Lin C-W, Lee Y-C, Fang P-H, Chang L-C, et al.: Increased risk of hip fractures in patients with dementia: a nationwide population-based study. BMC Neurol. 2014, 14:175. [doi: 10.1186/s12883-014-0175-2] [PMID: 25213690]

WHO: 10 facts on dementia. http://www.who.int 2015, accessed on 08/05/15.

Zhao, Y., Shen, L., & Ji, H.-F. (2012). Alzheimer's Disease and Risk of Hip Fracture: A Meta-Analysis Study. The Scientific World Journal, 2012, e872173. http://doi.org/10.1100/2012/872173

Die Hüfte ist eine der häufigsten Bruchstellen. Der Zusammenhang zwischen Stürzen und Hüftfrakturen ist groß und wurde bereits von einer Reihe von Autoren untersucht. In der Tat zeigte eine dänische Studie mit einer zwischen 2000 und 2009 beobachteten retrospektiven Kohorte, dass die Inzidenz von Hüftfrakturen im Laufe der Zeit abnahm (von 787 auf 589 Fälle pro 100.000 für Männer und von 1.758 auf 1.275 pro 100.000 für Frauen). Dieser allgemeine Trend lässt sich möglicherweise durch eine Reduzierung von mit Stürzen in Verbindung stehenden Komorbiditäten erklären (Jørgensen et al., 2014). Zusätzlich zu den Auswirkungen von Stürzen auf Frakturen der Hüfte und anderer Knochen ist es wichtig, im Auge zu behalten, dass eine Fraktur an einer bestimmten Stelle selbst einen Risikofaktor für eine Fraktur auf der gegenüberliegenden Seite darstellt (Liu et al., 2015). Da Stürze mit einer psychiatrischen Erkrankung in Verbindung stehen können, gibt es intensive Forschung im Hinblick auf den Zusammenhang zwischen Demenz (insbesondere der Alzheimer-Krankheit) und dem Frakturrisiko. Buchner and Larson gehörten zu den ersten Autoren, die herausfanden, dass die Inzidenzrate von Frakturen bei Alzheimerpatienten dreimal höher war als bei geschlechts- und altersangepassten Kontrollen (Buchner DM & Larson EB, 1987). Im Jahr 1994 analysierten Melton et al. die Auswirkungen des Beginns einer Alzheimer-Erkrankung auf das Frakturrisiko und zeigten, dass es verglichen mit alters- und geschlechtsangepassten Kontrollen bei neu diagnostizierten Patienten zu einem zweifachen Anstieg von Frakturen kam (Melton, Beard, Kokmen, Atkinson, & O'Fallon, 1994). In jüngerer Zeit untersuchte eine Meta-Analyse von neun, vor 2012 veröffentlichten Studien den Zusammenhang zwischen der Alzheimer-Krankheit und dem Risiko einer Hüftfraktur und kam zu dem Ergebnis, dass Demenzpatienten eine geringere Knochendichte (standardisierte mittlere Differenz –1,12, p-Wert=0,05) und ein höheres Hüftfrakturrisiko aufwiesen (für dichotome Daten: OR=1,80, 95 % CI: 1,54-2,11) als gesunde Kontrollen (Zhao, Shen, & Ji, 2012). Neben diesen sich auf die Alzheimer-Krankheit konzentrierenden Studien wurden mehrere Studien an Patienten durchgeführt, die an anderen Formen von Demenz leiden. Im Jahr 1992 fanden Olof Johnell et al. in einer retrospektiven Studie mit 138 Patienten mit Parkinson-Krankheit und 138 Kontrollen heraus, dass es, verglichen mit der Kontrollgruppe (n=39) (RR=2,3, 95 % CI: 1,6-3,3), in der Parkinson-Gruppe eine erhöhte Anzahl von Knochenbrüchen gegeben hatte (n=88) (n=39) (RR=2.3, 95% CI: 1.6-3.3) (Johnell, Melton, Atkinson, O'fallon, & Kurland, 1992). Der größte Anstieg wurde für proximale Femurfrakturen beobachtet, wobei es in der Parkinsongruppe 20 und in der Kontrollgruppe einen Fall gab (RR=20, 95 % CI: 4,0->100). Diese Ergebnisse wurden auch in einer Fall-Kontroll-Studie mit 174 Frauen in Krankenhäusern in New York und Philadelphia bestätigt, obwohl hier das mit der Parkinson-Krankheit in Verbindung stehende Odds Ratio (Chancenverhältnis) höher war (OR=9,4, 95 % CI: 1,2-76,1) (Grisso et al., 1991). Man sollte jedoch bedenken, dass die zweite Studie nur Hüftfrakturen bei weiblichen Patienten in Betracht zog, und dass diese Patientinnen älter waren, als die in der ersten Studie (80 Jahre verglichen mit 72 Jahren) (Grisso et al., 1991; Johnell et al., 1992).

Unsere Arbeit hat auch gezeigt, dass die Inzidenz von Hüftfrakturen bei Demenzpatienten in Pflegeheimen höher war, als bei Demenzpatienten, die zu Hause leben. In der Tat weisen Patienten in Pflegeheimen in der Regel spätere Stadien der Demenz auf (mittelschwer bis schwer), die zu umfassenderen motorischen Störungen und größeren Beeinträchtigungen beim Gehen führen, als wir sie bei Patienten in früheren Stadien finden (O'Keeffe et al., 1996). Wir schlossen daher, dass die Betreuung zu Hause vom Schweregrad der Demenz abhängt. Zusätzlich zu diesem Zusammenhang zeigten Sato et al. im Jahr 1998, dass in Pflegeheimen lebende Patienten mit Alzheimer-Krankheit eher an einem Mangel an Sonnenlicht, einem Mangel an Vitamin D und einer Verringerung der Knochendichte leiden (BMD) (Y. Sato, Asoh, & Oizumi, 1998). Später fand eine andere Studie, dass niedrige Knochendichte und Serum 25-OHD-Konzentrationen <5 ng/ml mit sekundärem Hyperparathyreoidismus das Risiko von Hüftfrakturen bei älteren Frauen mit Demenz erhöhen (Yoshihiro Sato, Kanoko, Satoh, & Iwamoto, 2004). Unsere Ergebnisse stehen im Einklang mit dieser Literatur, da wir gezeigt haben, dass die Unterbringung in Pflegeheimen einen Risikofaktor für Knochenbrüche bei Demenzkranken darstellt.

Darüber hinaus haben wir auch gezeigt, dass Osteoporose das Frakturrisiko erhöht. Eine aktuelle taiwanesische Studie hat herausgefunden, dass Osteoporose das Risiko einer Hüftfraktur bei Demenzpatienten erhöht (mit Osteoporose: HR=2,27, 95 % CI: 1,28-4,01, ohne Osteoporose: HR=1,84, 95 % CI: 1,37-2,46, jeweils verglichen mit der Kontrollgruppe) (Wang et al., 2014), was die Bedeutung der Osteoporose-Behandung und des Osteoporose-Managements bei Demenzpatienten unterstreicht.

Unsere Studie zeigte auch, dass Antidementiva, Antipsychotika und Antidepressiva generell keinen signifikanten Einfluss auf das Hüftfrakturrisiko hatten, wenn sie für weniger als sechs Monate verordnet wurden. Allerdings gab es eine Ausnahme: Antipsychotika erhöhten das Risiko, wenn sie Patienten für nur einen Monat verordnet wurden. Im Gegensatz dazu stellten wir fest, dass das Risiko eine Hüftfraktur zu erleiden sank, wenn diese Medikamente über einen Zeitraum von mehr als sechs Monaten verwendet wurden. All diese Ergebnisse müssen sorgfältig diskutiert werden, da mehrere andere Studien gezeigt haben, dass solche Behandlungen sich negativ auf das Frakturrisiko auswirken. So analysierten Gill et al. im Jahr 2009 die Beziehung zwischen Cholinesterase-Hemmern, die häufig zur Behandlung von Demenz verordnet werden, und den negativen Folgen einer Synkope und zeigten, dass Hüftfrakturen bei Patienten, die diese Moleküle erhalten, häufiger auftreten (HR=1,18, 95 % CI: 1,04-1,34)(Gill et al., 2009). Neuere Studien mit verschiedenen Designs und in verschiedenen Ländern kamen zu ähnlichen Ergebnissen und untermauerten somit den faszinierenden Zusammenhang zwischen Antidementiva/Antipsychotika und Knochenbrüchen (Bakken et al., 2013; Eimar et al., 2013; Tamimi et al., 2012). Nichtsdestotrotz beschäftigten sich die meisten dieser Arbeiten nicht wesentlich mit den Auswirkungen der Behandlungsdauer auf das Frakturrisiko (Bolton et al., 2008; Liperoti et al., 2007; Ray, Griffin, Schaffner, Baugh, & Melton, 1987). Obwohl diese Arzneimittel also zunächst das Risiko eine Fraktur zu erleiden erhöhen, ist es dennoch möglich, dass die nachteiligen Auswirkungen nach einigen Monaten verschwinden und die Behandlung effektiver wird, was dann zu einem verringerten Sturzrisiko und weniger Frakturen bei Demenzpatienten führt. Eine aktuelle Studie hat gezeigt, dass Donepezil den Gang von Studienteilnehmern mit leichter Alzheimer-Erkrankung verbessert (Montero-Odasso et al., 2015). Da Unruhe und depressive Symptome das Sturzrisiko erhöhen, könnte eine erfolgreiche und gut verträgliche Therapie mit Antidepressiva dieses Risiko verringern (Kvelde et al., 2015). Somit könnte diese Hypothese erklären, warum Antidementiva, Antipsychotika und Antidepressiva vor Hüftfrakturen schützten, wenn sie für mehr als sechs Monate verabreicht wurden.

Diese Studie unterlag mehreren Einschränkungen. Die größte Einschränkung bezieht sich auf die durch Hausärzte gestellten Diagnosen, da weder Demenz noch Knochenbrüche vollständig diagnostiziert werden können. Mehrere Faktoren, die möglicherweise Auswirkungen auf das Frakturrisiko haben, fehlten (z. B. verminderte Knochendichte und Muskelmasse, Ernährungsprobleme und körperliche Inaktivität). Die Dosis-Wirkungsbeziehung wurde von uns nicht untersucht. Darüber hinaus wurden Patienten nur retrospektiv in jeweils einer Praxis beobachtet. Wenn Patienten einen anderen Arzt besuchten – was in Deutschland häufig der Fall ist – wurde dieser Besuch nicht dokumentiert.

Wir haben gezeigt, dass Demenz bei Patienten in allgemeinärztlichen Praxen in Deutschland das Hüftfrakturrisiko erhöhte. Die Unterbringung in Pflegeheimen wirkte sich ebenfalls negativ auf das Bruchrisiko aus. Deutsche Patienten, die unter Demenz leiden, bedürfen daher einer personalisierten Behandlung und einem personalisierten Management, insbesondere durch Psychiater und Chirurgen oder Orthopäden, um die durch Knochenbrüche verursachten Komorbiditäten zu verringern. <<


## The risk of hip fracture in German primary care patients with dementia

The aim was to analyze the risk of hip fracture in German primary care patients with dementia. This study included patients aged 65-90 from 1,072 primary care practices who were first diagnosed with dementia between 2010 and 2013. Controls were matched (1:1) to cases for age, sex and type of health insurance. The primary outcome was the diagnosis of hip fracture during the 3-year follow-up period. 53,156 dementia patients and 53,156 controls were included. 5.3% of patients and 0.7% of controls displayed hip fracture after 3 years. Hip fracture occurred more frequently in dementia subjects living in nursing homes than in those living at home (9.2% versus 4.3%). Dementia, residence in nursing homes and osteoporosis were risk factors for fracture development. Anti-dementia, antipsychotic and anti-depressant drugs generally had no significant impact on hip fracture risk when prescribed for less than six months. Dementia increased hip fracture risk in German primary care practices.



## Keywords

hip fracture, dementia, nursing homes, osteoporosis, risk factors


## Autorenerklärung

Karel Kostev ist Mitarbeiter des Unternehmens IMS Health in Frankfurt. Jens Bohlken ist der Praxisleiter und niedergelassene Psychiater in der Praxis Bohlken Berlin. Karel Kostev und Jens Bohlken haben unentgeltlich an der Auswertung der Daten sowie der Interpretation der Ergebnisse mitgearbeitet. Die Analyse erfolgte ohne finanzielle Unterstützung von Pharmaunternehmen und wurde von IMS Health durchgeführt. Es sind keine Interessenkonflikte vorhanden.


**Prof. Dr. rer. med. Karel Kostev**
ist Senior Research Advisor bei IMS Health in Frankfurt. Er hat Soziologie und Statistik studiert, in der Medizin promoviert und habilitiert. Er lehrt epidemiologische und medizinische Fächer an der Hochschule Fresenius und an der Universität in Marburg. Sein Arbeitsschwerpunkt ist die Versorgungsforschung im Bereich der chronischen Erkrankungen.
Kontakt: kkostev@de.imshealth.com





**Dr. med. Jens Bohlken**
ist niedergelassener Facharzt für Neurologie, Psychiatrie und Psychotherapie in Berlin. Er studierte Medizin in Marburg sowie Soziologie in Frankfurt und Marburg. Seine Schwerpunkte liegen in der Therapie und Versorgung der Demenzpatienten. Er leitet seit Jahren das Demenz-Referat im Berufsverband Deutscher Nervenärzte (BVDN).
Kontakt: dr.j.bohlken@gmx.net